

Sygdomsforekomst blandt borgere i Grindsted: Opdatering

Kort baggrund

Nuværende og tidligere borgere i Grindsted har efterlyst viden om en eventuel sundhedsmæssig risiko ved at bo i Grindsted. Region Syddanmark og Statens Institut for Folkesundhed (SIF), Syddansk Universitet (SDU), indgik derfor i 2018 et samarbejde, der skulle belyse, om der er grund til bekymring. SIF, SDU gennemførte et registerbaseret studie, hvor sygdomsforekomsten blandt borgere i Grindsted blev sammenlignet med sygdomsforekomsten blandt borgere i sammenlignelige byer.

Rapporten blev præsenteret i maj 2020¹. Rapportens hovedkonklusion var, at forekomsten af sygdomme, fødselsudfald, fertilitetsproblemer og dødelighed blandt borgere i Grindsted ikke er væsentlig forskellig fra borgere i sammenlignelige byer i Region Syddanmark og Region Midtjylland. Der ses i rapporten dog enkelte undtagelser, hvor sygdomsforekomsten er højere (eller lavere) blandt borgere i Grindsted end i sammenlignelige byer.

Der er efterfølgende opstået fornyet bekymring blandt borgere i Grindsted blandt andet grundet flere nye tilfælde af ALS i Grindsted.

Formål

Projektets overordnede formål er at undersøge, om der er en øget forekomst af sygdomme blandt borgere, der bor eller har boet i Grindsted baseret på nyest tilgængelige data.

Formålet belyses ved at besvare følgende spørgsmål:

- Er incidensen af specifikke sygdomme større blandt borgere, der bor eller har boet i Grindsted, sammenlignet med incidensen blandt borgere, der bor eller har boet i sammenlignelige byer i Region Syddanmark (undtaget Fyn) og Region Midtjylland?

Gennemførelse/metoder

Projektet gennemføres ved gentagelse af den oprindelige undersøgelse¹, idet der suppleres med nyest tilgængelige sundhedsdata fra danske registre. Populationen er den samme som i den oprindelige undersøgelse, hvor der var inkluderet sygdomsdata til og med 2017. En række sygdomme, herunder neurologiske lidelser, er baseret på data i Landspatientregistret, som med nyeste data fra LPR3 forventes at kunne bidrage med diagnoser til og med år 2021. For de øvrige sundhedsdata (f.eks. Cancerregistret) forventes der at være ca. 1 års forsinkelse (dvs. nyest tilgængelige data vil inkludere 2020).

Projektet gennemføres som det oprindelige projekt, der er beskrevet mere detaljeret i forskningsprotokollen² (bilag 1). Kort beskrevet gennemføres undersøgelsen som et kohortestudie, hvor populationen består af borgere, der har eller har haft bopæl i Grindsted eller sammenlignelige byer (N=606.269 borgere). En borger inkluderes i undersøgelse første gang borgeren har adresse i Grindsted eller i sammenlignelige byer.

Bopæl i Grindsted eller sammenlignelige byer er studiets eksponering. Bopæl opgøres på forskellig vis, herunder boet i Grindsted eller sammenlignelige byer (ja, nej), varighed af bopæl (≥ 2 , ≥ 5 , ≥ 10 år), alder ved bopæl (0-5, 6-12, 13-17, ≥ 18 år) og periode med bopæl (≤ 1940 , 1941-1950, 1951-1959, ..., 2011-2021).

I alt 12 sammenlignelige byer blev identificeret på basis af en række forskellige kriterier, herunder placering i Region Syddanmark (jyske del) og Region Midtjylland, befolkningsstørrelse, afstand til Grindsted og Århus, ingen kendt generationsforurening samt sociodemografiske forhold.

Forekomsten af en række sygdomme (kræft, hjertekarsygdomme, neurologiske lidelser, luftvejslidelser, autoimmune sygdomme, psykiske sygdomme), og fødselsudfald (fødselsvægt, født lille, født tidligt, misdannelser, dødfødsel og tidlig død), samt fertilitetsproblemer (fertilitet, fertilitetsbehandling, aborter) og dødelighed vil indgå i undersøgelsen.

Der foretages en deskriptiv analyse af borgerne inkluderet i undersøgelsen præsenteret ved incidens rater per 10.000 person-år, og frekvensfordelinger (f.eks. antal per 1.000 fødsler).

Sammenhængen mellem bopæl i Grindsted eller sammenlignelige byer og sygdomsforekomsten undersøges ved en generaliseret lineær model med en Poisson fordeling af incidente sygdomstilfælde, og logaritmisk transformation af person-år. Sammenhængen præsenteres ved en incidens rate ratio (IRR) og tilhørende 95% konfidensinterval (95% CI).

Sammenhængen mellem bopæl i Grindsted eller sammenlignelige byer og fødselsudfald og aborter undersøges ved en generaliseret lineær model med en binomial fordeling af nye tilfælde. Sammenhængen præsenteres ved en odds ratio (OR) og tilhørende 95% konfidensinterval (95% CI).

Sammenhængen mellem bopæl i Grindsted eller sammenlignelige byer og fertilitetsraten undersøges ved en generaliseret lineær model med en Poisson fordeling af recurrent events (graviditeter). Sammenhængen præsenteres ved en incidens rate ratio (IRR) og tilhørende 95% konfidensinterval (95% CI).

Alle statistiske analyser justeres for potentielle konfoundere og inkluderer alder, køn, kalenderår, uddannelsesniveau og ansættelse på Grindstedværket, samt i visse analyser paritet og etnicitet.

Forskningsprotokollen for det nye projekt opdateres inden projektet initieres og inden nyeste data er tilgængelige.

Ændringer i forhold til den oprindelige undersøgelse

Den nye undersøgelse gennemføres som den oprindelige undersøgelse med enkelte ændringer. Disse er:

- Opdatering af sygdomshistorik med nyest tilgængelige data
- Opdatering af adressedata for populationen mht fraflytning fra Grindsted og sammenlignelige byer, samt flytning mellem de 2 områder
- I den oprindelige rapport blev de enkelte resultater (dvs sammenhæng mellem bopæl som eksponering og forekomst af den enkelte sygdom) beskrevet dels ved forekomsten af den enkelte sygdom i Grindsted og i sammenlignelige byer, dels ved en relativ ratio af sygdomsforekomsten i Grindsted i forhold til de sammenlignelige byer. Sammenhængen blev angivet som signifikant på basis af et 95% konfidensinterval (sikkerhedsinterval). I den nye undersøgelse vil det endvidere blive beskrevet, om forskellen i sygdomsforekomst mellem Grindsted og sammenlignelige byer er større (eller mindre) end en relevant størrelse, uanset signifikans. Størrelsen af en relevant forskel afklares og beskrives i forskningsprotokollen inden opdaterede data er tilgængelige for projektet.
- Resultaterne baseret på nyest tilgængelige data sammenlignes med resultaterne i den oprindelige rapport. Dette gøres ved at beskrive eventuelle ændringer i konklusionen for

hver enkelt sygdom. Det vil dels baseres på ændring mellem signifikant og ikke signifikant sammenhæng med bopæl, dels ændring i resultaterne i forhold til en klinisk relevant forskel.

Forventede resultater og bidrag til ny viden

Projektet forventes at opdatere med viden omkring sygdomsforekomsten blandt borgere i Grindsted baseret på nyest mulige sundhedsdata. Rapporten præsenteret maj 2020 opdateres med resultater baseret på nyest mulige data.

Referencer

1. Wodschow K, Kjærulff TM, Kloster S, Davidsen M, Thygesen LC, Bihmann K, Ersbøll AK. Sygdomsforekomst blandt borgere i Grindsted. En registerbaseret undersøgelse. Statens Institut for Folkesundhed, SDU, 2020.
https://www.sdu.dk/sif/-/media/images/sif/udgivelser/2020/rapport_grindsted_final.pdf
2. Forskningsprotokol: Belysning af en potentiel sundhedsmæssig risiko i Grindsted En registerbaseret undersøgelse. Protokol, 20. september 2019
http://grindstedforurening.dk/media/997946/grindsted_forskningsprotokol.pdf

Tidsplan

Del-opgave	Varighed
Godkendelse af opdatering af data – Syddansk Universitet	3 uger
Ansøgning om data og godkendelse – Danmarks Statistik	3 uger
Adgang til opdaterede data – Danmarks Statistik	3 uger
Ansøgning om data og godkendelse – Sundhedsdatastyrelsen	Skal afklares #
Adgang til opdaterede data – Sundhedsdatastyrelsen	
<i>Varighed af de enkelte delopgaver herunder er gældende fra det tidspunkt, hvor alle data er tilgængelige for projektet</i>	
Data management	
Opdatering af data vedrørende sygdomme, fødselsudfald, fertilitet, død, adresser	3 uger
Opdatere eksponering baseret på flytninger i perioden 2018-2021	4-6 uger
Etablere databasen til analyserne	4-6 uger
Statistisk analyse	4-6 uger
Udarbejde figurer og tabeller	4 uger
Udarbejde rapport	6-8 uger

ForskerService i Sundhedsdatastyrelsen har haft store forsinkelser under hele perioden med Corona. Seneste opgørelse om forsinkelser (december 2021) er en reduktion af forsinkelserne til ca. 6 måneder fra en ansøgning modtages i Sundhedsdatastyrelsen til ForskerService tager den under behandling (https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/forskerservice/om-forskerservice/nyheder_forskerservice/kortere_ventetid141221).

Budget (estimat)

Budgettet er opdelt efter lønninger og driftsudgifter

Budgetpost	Beløb
Løn (post docs, seniorforsker, data manager, kommunikation, administration)	650.000 kr
Udgifter til opdatering af data hos Danmarks Statistik, mv#	30.000 kr
Udgifter til udlevering af data fra Sundhedsdatastyrelsen til Danmarks Statistik#	20.000 kr
Total	700.000 kr

Udgifter til opdatering af data hos Danmarks Statistik og udlevering af data fra Sundhedsdatastyrelsen til Danmarks Statistik er baseret på erfaringer fra tidligere projekter, og de specifikke timepriser

Beskrivelse af projektgruppen

Projektgruppen for den nye undersøgelse med opdaterede data bliver den samme, som udarbejdede den oprindelige rapport.

Projektgruppen har mange års erfaring med folkesundhed, registerforskning, epidemiologi, statistiske analyser, exposure assessment, geoinformatik, GIS og geografiske analyser.

Projektleder

Professor Annette Kjær Ersbøll, MSc PhD

Projektmedarbejdere – analyser, rapport, mv

Seniorforsker Kristine Bihrmann, MSc PhD

Post doc Kirstine Wodschow, MSc PhD

Post doc Stine Kloster, MSc PhD

Post doc Thora Majlund Kjærulff, MSc PhD

Projektdeltagere – faglig sparring

Professor Lau Caspar Thygesen, MSc PhD

Seniorforsker Michael Davidsen, MSc

CV kort – AK Ersbøll

Current and recent positions

2010- Professor in register-based research, National Institute of Public Health, SDU
1997-2010 Associate Professor, Veterinary Epidemiology, University of Copenhagen
1992-1997 Assistant Professor, Dept. of Mathematics and Physics, KVL
1989-1992 Research assistant, (biometry), Dept. of Biometry and Informatics, Danish Institute of Plant and Soil Science
1987-1988 Research assistant, Mathematical Modelling, Technical University of Denmark (DTU)

Education

1995 PhD in statistics, Mathematical Modelling, DTU
1987 MSc Eng in statistics and biochemistry, DTU

Research focus

Includes epidemiology; statistics; inequality in health; health-related register-based research; health geographics, environmental epidemiology

Leadership, project management and funding

Since 2017, head of research group in Geographical and Register-based Epidemiology, NIPH (15 employees). Annette has received DKK 50 million in research grants (1998-2020) and been main applicant and project manager of 18 projects, most resent on the projects: "Pesticides in drinking water and risk of leukemia (2017-20) and "Social and geographical inequalities in heart diseases" (2016-). Temporary head of research at NIPH, SDU (August 2019-april 2020; July 2021-March 2022).

PhD supervision and teaching

Main supervisor: >20 PhD-students; co-supervisor: >10 PhD-students. Member of 7 PhD assessment committees and chairperson of 15 PhD assessment committees.

Courses

Annette has attended courses in management; project management; and didactic courses for teachers at universities.

Publication overview

ORCID: 0000-0002-9407-3387

Scopus: 260 peer-reviewed papers (4 in press); h-index: 43 (scopus).

Furthermore, first and co-author of 20 scientific reports, political/administrative notes, and book chapters. Reviewer for several international journals.

Professional merits

2020-21 Member of the research committee, the Danish Heart Foundation
2017-20 Member of the Academic Council, Faculty of Health Science, SDU
2010-15 Statistical expert, Centre for Intervention Research, SDU
2015-17 Member of the Danish Committees for Scientific Dishonesty (UVVU), Committee on Scientific Dishonesty for Natural, Technological and Production Sciences, (substitute: 2012-15)
2013-20 Member of the consultant team in the Danish Data Archive within Health Science
2014- Member of Novo Nordisk Independent Review Board
2012- Member of the Editorial Board of Spatial and Spatio-temporal Epidemiology
2008-10 Head of the Graduate School of Life Sciences, Univ. Copenhagen

Other scientific qualifications

Member or chairman of more than 20 assessment committees for evaluation of applicants for positions as researcher, assistant professor, associate professor, professor and head of section.

Publikationer – væsentligste indenfor seneste 5 år i relation til projektet

1. Skaarup C, Wodschow K, Voutchkova DD, Schullehner J, Raaschou-Nielsen O, Andersen HR, Hansen B, Ersbøll AK. Geographical distribution and pattern of pesticides in Danish drinking water 2002-2018: Reducing data complexity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, in press.
2. Wodschow K, Villanueva CM, Larsen ML, Gislason G, Schullehner J, Hansen B, Ersbøll AK. Association between magnesium in drinking water and atrial fibrillation incidence: a nationwide population-based cohort study, 2002–2015. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 2021, 20(1), 126.
3. Richter F, Kloster S, Wodschow K, Hansen B, Schullehner J, Kristiansen SM, Petersen MM, Strandberg-Larsen K, Ersbøll AK. Maternal exposure to arsenic in drinking water and risk of congenital heart disease in the offspring. *Environment International*, 2022, 160, 107051.
4. Bihrmann K, Gislason G, Lytken Larsen M, Ersbøll AK. Joint mapping of cardiovascular diseases comparing the geographic patterns in incident acute myocardial infarction, stroke and atrial fibrillation, a Danish register-based cohort study 2014-15. *International Journal of Health Geographics*, 2021, 20:41.
5. Karlsson L, Sun CLF, Torp-Pedersen C, Wodschow K, Ersbøll AK, Wissenberg M, Hansen CM, Morrison LJ, Chan TCY, Folke F. Implications for cardiac arrest coverage using straight-line versus route distance to nearest automated external defibrillator. *Resuscitation*, 2021, in press.
6. Wodschow K, Bihrmann K, Larsen ML, Gislason GG, Ersbøll AK. Geographical variation and clustering are found in atrial fibrillation beyond socioeconomic differences - a Danish cohort study, 1987–2015. *International Journal of Health Geographics*, 2021, 20, 11.
7. Kjærulff TM, Bihrmann K, Zhao J, Exeter D, Gislason G, Larsen ML, Ersbøll AK. Acute myocardial infarction: Does survival depend on geographical location and social background? *European Journal of Preventive Cardiology*, 2019, in press, doi: 10.1177/2047487319852680.
8. Wodschow K, Hansen B, Schullehner, Ersbøll AK. Stability of major geogenic cations in drinking water – an issue of public health importance: A Danish study, 1980-2017. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, 15, 1212.
9. Ersbøll AK, Monrad M, Sørensen M, Baastrup R, Hansen B, Bach FW, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Low-level exposure to arsenic in drinking water and incidence rate of stroke: A cohort study in Denmark. *Environment International*, 2018, 120, 72-80.

10. Bihrmann K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Nordsborg RB, Ersbøll AK. Small-scale geographical variation in multiple sclerosis: A case-control study using Danish register data 1971–2013. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2018, 23, 40-45.
11. Knudsen NK, Schullehner J, Hansen J, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova DD, Gerds TA, Andersen PK, Bihrmann K, Grønbæk M, Kessing MV, Ersbøll AK. Lithium in drinking water and incidence of suicide: A nationwide individual-level cohort study with 22 years of follow-up. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, 14(6), E627.
12. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NK, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova DD, Ernstsen V, Schullehner J, Hansen B, Andersen PK, Ersbøll AK. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(10):1005-1010.
13. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NK, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova DD, Ernstsen V, Schullehner J, Hansen B, Andersen PK, Ersbøll AK. Lithium in drinking water and the incidence of bipolar disorder: A nation-wide population-based study. *Bipolar Disorder*, 2017, 19(7):563-567.
14. Monrad M, Ersbøll AK, Sørensen M, Baastrup R, Hansen B, Gammelmark A, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Low-level arsenic in drinking water and risk of incident myocardial infarction: a cohort study. *Environmental Research*, 2017, 254:318-324.

Forskningsprotokol

**Belysning af en potentiel sundhedsmæssig risiko
i Grindsted**

En registerbaseret undersøgelse

1 Baggrund

Grindstedværket blev grundlagt i 1924 på en fabriksgrund i den nordøstlige del af Grindsted. I perioden 1914-1924 var der placeret en svovl- og superfosfatfabrik på samme grund. Grindstedværket blev overtaget af Danisco i 1939 og skiftede senere navn til Grindsted Products (1980) og Danisco Ingredients (1995). I denne protokol vil navnet Grindstedværket blive brugt om fabrikken i hele perioden. I 2011 blev fabrikken overtaget af den amerikanske kemikoncern DuPont og skiftede året efter officielt navn til DuPont, som den også hedder i dag.

Det tidligere Grindstedværket udledte i en årrække urensset spildevand direkte til Grindsted Å, hvilket har forårsaget forurening af åen, Grindsted Engsø og andre steder i lokalområdet. Driften af Grindstedværket har medført forurening af mindst fire områder i og omkring Grindsted by (Figur 1). Modelberegninger har vist, at faner af forurenede vand strømmer fra forureningskilderne via det øvre grundvand mod Grindsted Å. Forureningen består af en blanding af mange stoffer og stoftyper, herunder klorerede opløsningsmidler, medicinalprodukter og kviksølv.

En del af stofferne er kræftfremkaldende og mistænkt for at forårsage misdannelser, genetiske defekter, organskader, fertilitetsproblemer og påvirkning af hjernens og centralnervesystemets udvikling.

Forureningen har været kendt i mange år, men fik landsdækkende opmærksomhed i medierne i januar 2018 på baggrund af en undersøgelse, som DTU Miljø gennemførte for Region Syddanmark. Den massive medieomtale gav anledning til bekymring blandt borgerne i Grindsted i forhold til, om det er forbundet med en særlig sundhedsmæssig risiko at opholde sig i og omkring byen.

Nogle borgere er af den opfattelse, at der er en relativt større andel borgere med forskellige neurologiske lidelser og kræftsygdomme, samt problemer med spontane aborter, fertilitetsproblemer og misdannelser. Desuden nævnes allergi samt mange børn med forskellige "lidelser" og diagnoser.

Som følge heraf har nuværende og tidligere borgere i Grindsted efterlyst viden om en eventuel sundhedsmæssig risiko ved at bo i Grindsted. Region Syddanmark og Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, er derfor gået sammen om at udarbejde et registerbaseret studie, der skal belyse, om der er grund til bekymringerne. Undersøgelsen er finansieret af Region Syddanmark og gennemføres af Statens Institut for Folkesundhed. Dette dokument er en protokol over, hvordan dette studie planlægges gennemført.

Figur 1. Skitse af de fire forureninger i Grindsted by



1. BANEGRAVSDEPOTET. I perioden fra 1934-1962 blev der i en nedlagt jernbanegrav nord for fabriksgrunden deponeret op imod 33 ton medicinrester, klorerede opløsningsmidler og kviksølv. Det er sundhedsskadeligt at komme i kontakt med jorden, og der finder afdampning sted. I 2011 blev depotet tildækket. En bortgravning og behandling af jorden ville skønsmæssigt have kostet over 100 mio. kr.

2. FABRIKSGRUNDEN. Forureningen på fabriksgrunden stammer fra tidligere tiders spild af råvarer og kemikalier i forbindelse med produktion på virksomheden. Der er primært tale om klorerede opløsningsmidler, sulfastoffer og barbiturater. Det daværende Ribe Amt foretog boringer, der viste massiv forurening af det øvre grundvandsmagasin. Regionen har foretaget en ny boring. Den viser dog, at nedsivningen sker langsomt gennem et øvre lerlag. Lerlaget ser ud til at beskytte det dybe grundvand. Tidligere boringer har vist svage spor af giftige stoffer i det nedre grundvandsmagasin. Grundvandsforureningen spredes i sydvestlig retning med grundvandet mod Grindsted Å.

3. AFLØBSGRØFTEN. Spildevandsafledningen fra virksomheden skete i perioden 1924-1960 gennem en afløbsgrøft syd for fabriksgrunden til Grindsted Å. Den sydlige del af afløbsgrøften blev rørlagt i 1960, mens den nordlige del blev rørlagt i 1975. Der er ved de undersøgelser, der er udført ved afløbsgrøften, kun påvist lave forureningsniveauer i grundvandet.

4. LOSSEPLADSEN. Ca. 85.000 ton flydende og fast affald fra Grindstedværket er i perioden 1962-1975 deponeret på Grindsted Kommunes gamle losseplads, som er placeret syd for Grindsted Å. Undersøgelser har påvist en massiv påvirkning af det øvre grundvand med stoffer, som er udvasket fra Grindstedværkets affald.

1.1 Formål og forskningsspørgsmål

Projektets overordnede formål er at undersøge, om der er en øget forekomst af sygdomme blandt borgere, der bor eller har boet i Grindsted.

Formålet belyses ved at besvare følgende spørgsmål:

- Er incidensen af specifikke sygdomme større blandt borgere, der bor eller har boet i Grindsted, sammenlignet med incidensen blandt borgere, der bor eller har boet i sammenlignelige byer i Region Syddanmark (undtaget Fyn) og Region Midtjylland?

Bopæl i Grindsted forstås som det at have boet i Grindsted, at have boet i Grindsted i flere år, i barndommen, som voksen og i specifikke perioder (1931-40, 1941-50, ..., 2001-10).

Endelig sammenlignes forskellen i incidensen af specifikke sygdomme i forskellige områder i Grindsted by.

2 Metode og materialer

2.1 Data til projektet

Projektet gennemføres ved brug af eksisterende sundhedsdata fra danske registre. De anvendte registre med forskellige typer information er vist i Tabel 1. De forskellige registre er etableret på forskellige tidspunkter, hvilket har en betydning for, hvor langt tilbage i tid data er tilgængelige. Tabel 1 viser også, fra hvilke år data er tilgængelige for forskning fra de forskellige registre.

Tabel 1. Oversigt over hvornår data fra de forskellige registre er tilgængelige for forskning

CPR-registeret	Nuværende og tidligere adresser, samt køn og fødselsdato og dødsdato	1969*
Landspatientregisteret	Kontakter med og indlæggelser på danske hospitaler	1977
Cancerregisteret	Validerede cancerdiagnoser	1943
Bygnings-og boligregisteret	Geografisk placering af bygninger i Danmark	1977
Dødsårsagsregisteret	Dødsårsager	1970
Indkomstregisteret	Disponibel indkomst	1980
Uddannelsesregisteret	Højest fuldførte uddannelse	1981
Sygesikringsregisteret	Kontakter til praktiserende læger	1990
Register over legalt provokerede aborter	Provokerede aborter	1973
IVF-registeret	Fertilitetsbehandlinger	1994
ATP-registeret	Arbejde på Grindstedværket	1964
Integrerede database for arbejdsmarkedsforskning (IDA-registeret)	Arbejde på Grindstedværket	1980
Det Psykiatriske Centralregister	Diagnoser fra psykiatriske hospitalsafdelinger	1970
Det Medicinske Fødselsregister	Fødsler	1973
CPR-registeret	Nuværende og tidligere adresser, samt køn og fødselsdato og dødsdato	1969*

* Adresser i registeret er tæt på komplette efter 1971. For personer i live i 1969 er information om tidligere adresser som oftest tilgængelige tilbage i tid.

2.2 Analysestrategi

De statistiske analyser skal teste sammenhængen mellem eksponering (nuværende eller tidligere bopæl i Grindsted i forhold til nuværende eller tidligere bopæl i sammenlignelige byer) og incidensen af sygdom.

Analyserne skal benytte information om borgernes bopæl og flytninger over tid. I analyserne tages der højde for, hvornår og hvor længe den enkelte person har boet i Grindsted og i sammenlignelige byer, samt i hvilken periode (dvs. kalenderår). Information om bopæl i Grindsted og sammenlignelige byer benyttes så langt tilbage i tid som muligt.

Der opstilles en model for sammenhæng mellem bopæl og incidensen af sygdom. Det testes, om der er en øget incidens af de specifikke sygdomme blandt borgere i Grindsted sammenlignet med borgere i andre sammenlignelige byer (ekstern analyse). I denne analyse anvendes forskellige eksponeringsvinduer, der tager højde for, hvor længe og hvornår, man har boet i Grindsted og i sammenlignelige byer.

I en supplerende analyse undersøges (hvor dette er muligt), om Grindsted-borgere i nogle områder af byen har en højere sygdomsforekomst end Grindsted-borgere, der bor eller har boet i andre områder af byen.

2.3 Eksponering

2.3.1 Definition af den eksponerede gruppe

Eksponering er defineret på basis af bopæl i Grindsted by indenfor en 5 km bufferzone fra bebyggelsesgrænsen. Desuden bliver eksponeringen inddelt i forskellige tidsperioder med bopæl i Grindsted. Der er valgt en bufferzone på 5 km for at sikre, at borgere med bopæl udenfor bymidten også er inkluderet i undersøgelsen.

Eksponering defineres som følger: Bopæl i Grindsted, bopæl i Grindsted i mindst 2, 5 eller 10 år, eksponering under fosterstadiet (hvis mor boede i Grindsted under graviditeten), eksponering i barndommen (0-17 år) eller voksenlivet (≥ 18 år) og bopæl i Grindsted i forskellige årtier (1930-1939, 1940-1949, ..., 2000-2009). Hvilke tidsvinduer, der anvendes, afhænger af sygdomsudfaldet.

I en supplerende analyse vil vi kigge på bopæl inddelt i forskellige områder af Grindsted. Grindsted by opdeles i et antal områder, der afspejler variationer i nærheden til de forskellige forureningskilder, herunder fabriksgrunden, Grindsted Å, søerne og forureningsfaner. Borgergruppens lokal-kendskab til forureningen i Grindsted har været inddraget, således at områderne også afspejler områder, der særligt har vakt borgernes mistanke om forurening.

Hvis en eventuel øget forekomst af sygdomme kun forekommer i et mindre område af Grindsted by, risikerer man ikke at kunne vise dette, når forekomsten i Grindsted by undersøges samlet. Ved at opdele Grindsted by i mindre områder og sammenligne områderne med hinanden, vil det være muligt også at identificere en eventuel øget forekomst i mindre områder af Grindsted by.

Forureningen består af en blanding af mange forskellige stoffer og stoftyper, der er målt i vand, jord og luft. Det medfører, at det ikke er muligt at fokusere på specifikke stoffer eller specifikke eksponeringsgrader (fx koncentrationer). Desuden er der mange stoffer og stoftyper, hvor man har meget lidt viden om de sundhedsmæssige konsekvenser af eksponering. Endelig kan der potentielt opstå en cocktail-effekt, hvor effekten af eksponering fra flere stoffer samtidig kan medføre andre eller flere sundhedsmæssige konsekvenser end eksponering for enkeltstofferne. Derfor er det ikke muligt at definere eksponering på basis af koncentrationen af de forskellige stoffer og stoftyper.

2.3.2 Definition af sammenlignelige byer

Borgere, der bor eller har boet i Grindsted, sammenlignes med borgere, der bor eller har boet i sammenlignelige byer i Region Syddanmark (i den jyske del af regionen) og Region Midtjylland. Region Syddanmark (i den jyske del af regionen) og Region Midtjylland er udvalgt, idet sammen-

ligningsbyerne gerne skal ligge geografisk tæt på Grindsted (uden at være i oplandet til Grindsted), idet den geologiske, sociale og politiske kontekst samt immigrationsmønstre skal være mest muligt sammenlignelig med den i Grindsted. Sammenligningsbyerne udvælges ud fra en række kriterier:

- Byer i Region Syddanmark (i den jyske del af regionen) og Region Midtjylland.
- Befolkningsstørrelse på 5.000-15.000 indbyggere i 2018.
- Mere end 45 minutters kørselsafstand fra Grindsted (dette krav minimerer sandsynligheden for, at personer i referencegruppen fra disse byer har haft deres daglige færden i Grindsted by).
- Mere end 45 minutters kørselsafsted til Aarhus (dette krav er medtaget for ikke at sammenligne Grindsted med forstæder til Aarhus, da disse formodes at have en meget anderledes socioøkonomisk profil).
- Hverken Region Syddanmark eller Region Midtjylland har kendskab til nogen større forurening i byerne tilsvarende den i Grindsted, dvs. at ingen af de valgte sammenlignelige byer ligger nær de 9 generationsforureninger.

Der er identificeret 13 potentielle sammenlignelige byer (tabel 2). Det undersøges, om den sociale og demografiske profil i byerne er i overensstemmelse med befolkningen i Grindsted. Hvis den sociale og demografiske profil i en eller flere byer afviger væsentligt fra Grindsted, vil disse byer ikke indgå i analyserne.

Forekomsten af sygdomme i Grindsted sammenlignes med forekomsten af sygdomme i de udvalgte byer samlet. Sygdomsforekomsten beregnes samlet for de sammenlignelige byer. Forskelle i sygdomsforekomst mellem de forskellige sammenlignelige byer undersøges ikke.

Tabel 2. Oversigt over potentielle sammenligningsbyer

By
Grenaa
Hedensted-Løsning
Struer
Ringkøbing
Ribe
Tønder
Vojens
Bjerringbro
Ebeltoft
Lemvig
Rødekro
Børkop
Kjellerup

2.4 Outcomes (sygdomsudfald)

Studiets sygdomsudfald er udvalgt efter to strategier. Dels indgår sygdomme, som borgere mener, forekommer hyppigt i Grindsted, dels sygdomme som tidligere studier har vist kunne være relateret til de forskellige forureningstyper i Grindsted. Tabel 3 nedenfor viser sygdomsudfaldene, som vil blive undersøgt i studiet.

Både de overordnede sygdomskategorier og de specifikke sygdomme vil indgå som et sygdomsudfald (eksempelvis indgår cancerformer som overordnet sygdomskategori og fx cancer i hjernen som en specifik sygdom).

Sygdommene er medtaget første gang, de optræder hos den enkelte person (dvs. incidente tilfælde).

Alle fødsler inkluderes med henblik på analyse af misdannelser, fødselsvægt, født for lille i forhold til gestationsalder og for tidlig fødsel.

Allergi er ikke inkluderet i undersøgelsen, idet allergi oftest diagnosticeres af praktiserende læge og ikke på et hospital. Sygesikringsregistret med data for kontakt med praktiserende læge inkluderer ikke diagnoser. Det er derfor vanskeligt med de tilgængelige registre at få fyldestgørende information om allergi, som derfor ikke indgår i undersøgelsen.

Det er forskelligt på tværs af sygdommene, hvornår eksponeringen over for forurening er relevant for risikoen for at udvikle sygdommen. For alle sygdomme skal eksponeringen gå forud for en eventuel sygdomsdebut. For mange sygdomme er der ikke entydig viden om, hvornår i livet man er sårbar for eksponering. I disse tilfælde vælger vi at kigge på eksponering gennem hele livet frem til diagnosetidspunktet. For nogle cancerformer antages det, at der skal gå et antal år mellem eksponering, og til at kræftformen har udviklet sig til diagnosticeret sygdom (latenstid), fx en periode på 10 år, som anvendes i dette studie.

Tabel 3. Oversigt over sygdomsudfald medtaget i studiet, dels sygdomskategorier, dels specifikke sygdomme.

Sygdomskategori	Specifik sygdom
Cancer	Cancer i hjernen*
	Leukæmi
	Nyrecancer*
	Levercancer*
	Lungecancer*
	Skjoldbruskkirtelcancer*
	Brystcancer*
Neurologiske lidelser	Amyotrofisk lateral sklerose (ALS)
	Demens
	Parkinson
Psykiatriske diagnoser	ADHD blandt børn
	Autisme blandt børn
	OCD blandt børn
	Depression
	Angst
Hjertekarsygdomme	Akut myokardiel infarkt (AMI)
	Slagtilfælde (Stroke)
Sygdomme i åndedrætsorganerne	Astma
	Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
Autoimmune sygdomme	Multipel sklerose
	Inflammatorisk tarmsygdom
	Leddegigt (reumatoid arthritis)

Fertilitetsproblemer	Nedsat fertilitet i befolkningen
	Fertilitetsbehandling
	Spontane aborter
	Provokerede aborter pga. misdannelser
Fødselsudfald	Misdannelser indenfor det første leveår
	Fødselsvægt
	Født for lille i forhold til gestationsalder
	For tidlig fødsel
Dødelighed	

* Der anvendes en latenstid på 10 år mellem at have været bosat i Grindsted og i sammenlignelige byer og en registreret diagnose, dvs. at der skal være gået mindst 10 år fra man første gang er bosiddende i Grindsted og til cancerdiagnosen er registreret.

2.4.1 Justering for potentiel confounding

Det er vigtigt at tage højde for eventuelle forskelle imellem borgere i Grindsted og sammenligningsbyerne, såsom alder, køn og socioøkonomisk status (fx uddannelse og indkomst). Dette vil der blive taget højde for, dels ved design af studiet gennem udvælgelsen af sammenlignelige byer, dels ved at inkludere information om disse forhold i de statistiske analyser.

Der justeres også for ansættelse på Grindstedværket. Det er vigtigt at justere for ansættelse, således at det er muligt at kunne skelne, om en eventuel øget sygdomsforekomst i Grindsted alene ses blandt borgere, der har haft ansættelse på Grindstedværket, eller om den findes blandt borgere med bopæl i byen. Endvidere er det vigtigt at kunne justere for, om borgere i sammenlignelige byer har haft ansættelse på Grindstedværket.

2.5 Studiedesign

Der anvendes et kohortestudie. I et kohortestudie følges individer over tid til udvikling af de specifikke sygdomme. Kohorten består af borgere, der bor eller har boet i Grindsted eller sammenlignelige byer.

2.6 Deskriptiv analyse

Der foretages en deskriptiv analyse af borgere inkluderet i studiet på inklusionstidspunktet (dvs første gang borgeren har bopæl i Grindsted eller sammenlignelige byer). Den deskriptive analyse foretages opdelt efter bopæl ved inklusion stratificeret efter demografiske og sociale forhold (alder, køn, civilstatus, uddannelse, indkomst).

2.7 Statistisk analyse

Sammenhængen mellem eksponering og outcomes (forskellige sygdomme, dødelighed, fødselsudfald og fertilitetsproblemer) undersøges ved separate statistiske analyser.

Der benyttes logistisk regression for binære outcomes og Poisson regression af incidensrater for survival data.

Der laves u-justerede og justerede analyser. Justering foretages for potentielle konfoundere. Sammenhængen mellem eksponering og outcome præsenteres ved et relativt mål (OR ved en logistisk regression og IRR ved Poisson regression af incidensrater) med tilhørende 95% CI.