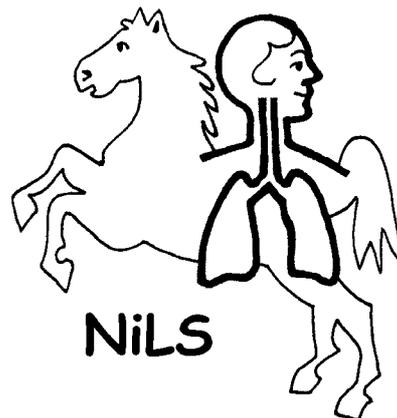


**"Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei
jungen Erwachsenen
in ländlichen Regionen Niedersachsens"
- Niedersächsische Lungenstudie -**



Abschlussbericht

PD Dr. Katja Radon, MSc

13.01.2005

Unter Mitarbeit von

Dipl. Wirt. Math. Anja Schulze
Dr. Rob van Strien
Vera Ehrenstein, MPH
cand. med. Julia Eckart
cand. med. dent. Hans Entorf
cand. Dipl.-Stat. Anja Kühnlein

Dipl.-Stat. Friedhelm Bongardt
cand. med. Christian Janßen
Dr. med. Astrid Peters
Dipl.-Ing. Dr. Georg Praml
Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Zusammenfassung	V
1. Einleitung	
1.1 Ausgangssituation	1-5
1.2 Niedersachsen	1-7
1.2.1 Allgemein	1-7
1.2.2 Landwirtschaft	1-7
1.3 Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft	1-11
1.4 Allergische Erkrankungen	1-12
1.4.1 Inhalationsallergene	1-12
1.4.2 Ätiologie und Pathogenese allergischer Erkrankungen	1-13
1.4.3 Allergieprotektive Faktoren	1-13
1.4.4 Mechanismen der Allergieentstehung	1-14
1.4.5 Landwirtschafts-assoziierte Faktoren und ihr Einfluss auf die Allergieentstehung	1-16
1.5 Chronische Bronchitis in der Landwirtschaft	1-17
1.6 Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Emissionen aus Tierställen	1-19
1.7 Lebensqualität	1-20
1.7.1 Lebensqualität im ländlichen Niedersachsen	1-20
1.7.2 Geruchsbelästigung und Lebensqualität	1-20
1.8 Zielsetzung	1-22
1.9 Literaturverzeichnis Kapitel 1	1-23
2. Methodik	
2.1 Auswahl der Studienpopulation und der Studienorte	2-5
2.2 Feldarbeit: Übersicht	2-6
2.3 Fragebogenuntersuchung	2-7
2.3.1 Atemwegserkrankungen und Allergien	2-7
2.3.2 Short Form-12 Health Survey (SF-12)	2-8
2.3.3 Berufliche Situation	2-8
2.3.4 Rauchgewohnheiten	2-8
2.3.5 Wohnung und Wohnumfeld	2-8
2.3.6 Erstellung der Adresslisten	2-9
2.3.7 Anschreiben an die Probanden	2-9
2.3.8 Zeitplan	2-10
2.3.9 Fragebogeneingabe	2-11
2.3.10 Fragebogenpilotphase	2-11

2.3.11	Telefonischer Kurzfragebogen _____	2-11
2.4	Ablauf der klinischen Untersuchung _____	2-12
2.5	Spezifisches IgE _____	2-13
2.6	Lungenfunktionsuntersuchung _____	2-14
2.6.1	Forciertes Atemmanöver _____	2-15
2.6.2	Methacholinprovokation _____	2-16
2.6.3	Broncholyse _____	2-18
2.7	Potenzielle Störgrößen _____	2-19
2.8	Zielgrößen („Outcomes“) _____	2-21
2.8.1	Fragebogenangaben zu Atemwegssymptomen und -erkrankungen ____	2-21
2.8.2	Fragebogenangaben zur Lebensqualität _____	2-23
2.8.3	Klinische Untersuchung zur allergischen Sensibilisierung und Atemwegsgesundheit _____	2-23
2.9	Expositionsabschätzung _____	2-25
2.9.1	Objektive Exposition _____	2-25
2.9.2	Subjektive Exposition _____	2-27
2.9.3	Pilotmessungen zur Endotoxinbelastung _____	2-27
2.10	Statistische Modelle _____	2-29
2.10.1	Deskriptive Darstellung und Gruppenvergleiche _____	2-29
2.10.2	Reliabilität _____	2-29
2.10.3	Bildung der logistischen Regressionsmodelle _____	2-29
2.10.4	LOESS-Modelle _____	2-30
2.11	Literaturverzeichnis Kapitel 2 _____	2-31
3.	Ergebnisse	
A.	<i>Teilnahmebereitschaft, Pilotphase und Datenqualität</i> _____	3-5
3.1	Rücklaufdaten und Teilnahmebereitschaft _____	3-5
3.2	Reliabilität des Fragebogens _____	3-8
3.2.1	Pilotuntersuchung _____	3-8
3.2.2	Test-Retest-Reliabilität zwischen Kurzfragebögen und ausführlichen Fragebögen in der Hauptstudie _____	3-19
3.3	„Nonresponder“-Analyse mit Hilfe der telefonischen Kurzfragebögen ____	3-22
3.4	„Nonresponder“-Analyse zur Erfassung einer möglichen Selektion im Hinblick auf die Teilnahme an den klinischen Untersuchungen _____	3-24
B.	<i>Beschreibende Statistik</i> _____	3-26
3.5	Fragebogenangaben _____	3-26

3.5.1	Soziodemographische Daten _____	3-26
3.5.2	Bildungsstand und Berufe _____	3-27
3.5.3	Mögliche Störgrößen _____	3-29
3.5.4	Atemwegssymptome und –erkrankungen _____	3-31
3.5.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____	3-33
3.6	Klinische Untersuchungen _____	3-34
3.6.1	Allergische Sensibilisierung _____	3-34
3.6.2	Lungenfunktionsuntersuchung _____	3-35
3.6.3	Methacholinprovokation _____	3-36
3.7	Exposition _____	3-37
3.7.1	Modellierte Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 bzw. 2000 Metern um die Wohnung _____	3-37
3.7.2	Subjektive und objektive Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung des Probanden _____	3-38
3.7.3	Geruchsbelästigung _____	3-40
C.	<i>Assoziation zwischen Markern der Exposition aus landwirtschaftlichen Betrieben und Atemwegssymptomen und –erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen sowie Lungenfunktionsbefunden</i> _____	3-41
3.8	Bivariate Analyse _____	3-41
3.8.1	Rohe Analyse - Gesamtkollektiv _____	3-41
3.8.2	Auswahl der Expositionsparameter für die weitere Analyse _____	3-50
3.8.3	Rohe Analyse – Stratifizierte Darstellung _____	3-50
3.8.4	Bivariate logistische Regressionsanalysen für die a priori definierten potenziellen Störgrößen _____	3-56
3.9	Multivariate Regressionsanalysen _____	3-58
3.9.1	Modellierte Endotoxinkonzentration: Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden _____	3-58
3.9.2	Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung: Daten der Landkreise _____	3-62
3.9.3	Subjektive Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung _____	3-66
3.10	LOESS-Analysen _____	3-69
3.11	Multivariate Regressionsanalysen unter Verwendung der aus den LOESS-Analysen abgeleiteten Knotenpunkten _____	3-73

D. Assoziation zwischen Markern der Exposition aus landwirtschaftlichen Betrieben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	3-82
3.12 Modellentwicklung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität	3-82
3.12.1 Modellierte Endotoxinkonzentration: Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden	3-82
3.12.2 Subjektive Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung	3-87
3.13 Literaturverzeichnis Kapitel 3	3-91
4. Diskussion	
4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	4-5
4.2 Diskussion der Methoden	4-6
4.2.1 Studiendesign	4-6
4.2.2 Fragebogen	4-6
4.2.3 Klinische Untersuchungen	4-10
4.2.4 Mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Selektion	4-11
4.2.5 Expositionsabschätzung	4-13
4.3 Diskussion der Ergebnisse	4-19
4.3.1 Deskriptive Daten	4-19
4.3.2 Zusammenhang zwischen der Stallanzahl bzw. der modellierten Endotoxinkonzentration und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden	4-22
4.3.3 Zusammenhang zwischen der Geruchsbelästigung und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden	4-24
4.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	4-25
4.3.5 Zusammenhang zwischen der modellierten Endotoxinkonzentration und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	4-26
4.3.6 Zusammenhang zwischen der Geruchsbelästigung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	4-27
4.4 Ausblick: Multiple Imputation	4-28
4.5 Literaturverzeichnis Kapitel 4	4-30
5. Anhang	
5.1 Fragebogen der Hauptstudie	5-5
5.2 Kurzfragebogen	5-23
5.3 Assoziation zwischen Über- und Unterschätzung der Stallangaben und den Fragebogenangaben zu Symptomen und Erkrankungen	5-27
5.4 Stratifizierte Darstellung der rohen Analysen für die übrigen Expositionsparameter	5-29

Während die potenziellen Auswirkungen einer beruflichen Exposition in der Landwirtschaft auf die Atemwege des Landwirts vielfach untersucht wurden, besteht bislang Unklarheit über die möglichen gesundheitlichen Auswirkungen einer Nachbarschaftsexposition gegenüber Emission aus Anlagen der Veredelungswirtschaft.

Ziel der Niedersächsischen Lungenstudie – NiLS – war es daher, die Häufigkeit von Atemwegserkrankungen sowie die Lebensqualität junger erwachsener Bewohner einer vorwiegend landwirtschaftlich geprägten Region in Niedersachsen unter Berücksichtigung der Umweltexposition gegenüber Emissionen aus Tierställen im Querschnittsdesign zu untersuchen.

Insgesamt beantworteten 6.937 Personen (Rücklauf: 68%) im Alter zwischen 18 und 44 Jahren einen schriftlich-postalischen Fragebogen, von den zur klinischen Untersuchung eingeladenen Probanden nahmen 2.812 (60%) an dieser teil. Das standardisierte Fragebogeninstrument erfasste Atemwegssymptome und -erkrankungen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, berufliche und private Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Betrieben sowie potenzielle Störgrößen in dem zu untersuchenden Zusammenhang. In den klinischen Untersuchungen wurde ein Sammelallergietest auf ubiquitäre Allergene (SX1) sowie landwirtschaftliche Allergene im Serum durchgeführt, die Lungenfunktionsvolumina gemessen sowie die bronchiale Überempfindlichkeit gegen Methacholin überprüft.

Die relative Häufigkeit von Atemwegssymptomen und -erkrankungen sowie die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen waren für die Teilnehmer der NiLS-Studie vergleichbar mit den Ergebnissen des European Community Respiratory Health Survey, der 1991/92 bei einer populationsbezogenen Stichprobe der Hamburger Bevölkerung durchgeführt wurde. Die Prävalenz allergischer Erkrankungen lag für das Gesamtkollektiv unter der Prävalenz in der städtischen Bevölkerung. Die weiteren Analysen wurden getrennt für Personen mit und ohne beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft durchgeführt.

Für Teilnehmer ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft, in deren Wohnumgebung sich mehr als 12 Ställe im Umkreis von 500 m befanden, zeigte sich eine erhöhte Prävalenz nicht erkältungsbedingter giemender Atemgeräusche nach Adjustierung für mögliche Störgrößen (n=59; Odds Ratio 2,7; 95% Konfidenzintervall 1,4 - 5,4). Für diese Gruppe ergab sich auch eine verringerte Einsekundenkapazität (im Mittel um 0,26 l; 0,04 l - 0,48 l) sowie eine tendenzielle Einschränkung des Tiffeneau-Index (im Mittel um 2,9%; (-0,1%) – (+5,8%)). Ähnliche Zusammenhänge fanden sich auch unter Verwendung der modellierten zusätzlichen Endotoxinbelastung im Wohnumfeld als Expositionsmarker. Bei der

Verwendung alternativer Einteilungen der Expositionsguppen (z.B. Quartile der Exposition) ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Unabhängig vom Kontakt zur Landwirtschaft zeigte sich eine steigende Symptom- und Erkrankungsprävalenz sowie ein verminderter körperlicher und emotionaler SF-12 Score mit der selbstberichteten Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung. Keine statistisch signifikanten Zusammenhänge fanden sich hingegen zwischen der subjektiven Geruchsbelästigung und den klinischen Befunden.

Dies ist weltweit die erste Untersuchung zu diesem Themenkomplex an Erwachsenen, mit der sowohl versucht wurde, die Exposition zu objektivieren als auch die Beschwerden klinisch zu verifizieren. Nach den Ergebnissen dieser Studie ist eine Nachbarschaftsexposition gegenüber einer sehr hohen Anzahl von Betrieben der Veredelungswirtschaft mit einer Einschränkung der Lungenfunktionsparameter assoziiert. Diese Lungenfunktionseinschränkung sowie das vermehrte Auftreten von giemenden Atemgeräusche könnten erste Hinweise auf eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung in diesem jungen Kollektiv sein. Darüber hinaus war die subjektive Geruchsbelästigung eng mit einer Einschränkung der körperlichen und emotionalen Lebensqualität assoziiert. Diese Befunde geben Hinweise darauf, dass möglicherweise bei einer sehr hohen Dichte an Betrieben der Veredelungswirtschaft die Schwelle zu adversen Effekten für die anwohnende Bevölkerung überschritten wird. Während die Befunde zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Übereinstimmung mit anderen Studien stehen und einen gewissen Handlungsbedarf nahe legen, erfordert der erstmalige Befund von Lungenfunktionseinschränkungen eine weitere wissenschaftliche Überprüfung.

Die Niedersächsische Lungenstudie wurde durch das Niedersächsische Ministerium für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit und die Europäische Union finanziell unterstützt. Hierdurch war es erstmals möglich, nicht nur eine Befragung von Anwohnern aus der betroffenen Region durchzuführen, sondern auch klinische Untersuchungen und eine verbesserte Expositionsabschätzung zu verwenden.

In diesem Zusammenhang sei MR Dr. Michael Csicsaky herzlich gedankt, der trotz „Altersteilzeit“ Tag und Nacht für die Belange der Studie zur Verfügung stand.

Besonderer Dank gilt den Mitarbeitern vor Ort, die durch ihren motivierten Einsatz im Feld zum Gelingen von NiLS maßgeblich beigetragen haben. Besonders zu nennen sind hier Martina Dutschke, die im Laufe der Untersuchung mehr als 10.000 Lungenfunktionsmessungen in gleichbleibend guter Qualität durchgeführt hat, Alexandra König und Susanne Schelinski, die entscheidend dazu beigetragen haben, dass die Fragebögen rechtzeitig versandt wurden, die Untersuchungszentren eingerichtet waren, die Probanden so terminiert wurden, dass niemand unnötig lange warten musste und die nicht zuletzt die Bewohner der Region zur Teilnahme motiviert haben und Frau Dr. med. Ursula Auge, die ihren wohlverdienten Ruhestand unterbrochen hat, um uns in der Endphase als Studienärztin zu unterstützen. Gedankt sei auch Julia Post und Johanna Scheufens für die ärztliche Arbeit in den ersten 1,5 Jahren der Feldphase. Nicht vergessen werden sollen auch die Interviewerinnen, die an den telefonischen Nachfassmaßnahmen beteiligt waren, sowie die Feldarbeiter, die die Hauskontakte und die Endotoxinmessungen vor Ort durchgeführt haben. Ein ganz besonderes Dankeschön geht an Bernhard Schwertner und seine Mitarbeiter von der Fa. Schwertner Feldorganisation in Augsburg, die stets den Überblick behalten haben.

Wir bedanken uns insbesondere bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die sowohl durch das Ausfüllen des Fragebogens als auch die engagierte Teilnahme an der klinischen Untersuchung diese Studie ermöglicht haben. Ein herzliches Dankeschön auch an die Bürgermeister und Gemeindedirektoren der fünf Gemeinden, in denen die Untersuchung durchgeführt wurde. Sie und ihre Mitarbeiter haben nicht nur durch die Bereitstellung von Adressen der Probanden und von Untersuchungsräumen sehr zum Erfolg der Studie beigetragen.

Für die gute Zusammenarbeit sei Dipl.-Stat. Michael Hoopmann vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA) gedankt. Durch die enge Kooperation hat das NiLS-Projekt sehr profitiert. Dank auch an Dr. Oliver Hehl (NLGA) für die Expositionsmodellierung und die Bereitstellung der Stallangaben. Professor Müller vom Niedersächsischen Landesamt für

Ökologie danken wir für die konstruktive Kritik. Dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene (MIU) in Düsseldorf danken wir herzlich dafür, dass wir das Lungenfunktionsmobil in der Feldphase nutzen durften.

Ganz besonders danken wir den Kollegen in München. Dipl. Wirt. Math. Anja Schulze hat sich mit herausragendem Einsatz in die Studie gestürzt, ihr mathematisches Wissen kompetent in die Epidemiologie eingebracht und durch ihr Engagement und Durchhaltevermögen sehr dazu beigetragen, dass der Bericht rechtzeitig vorgelegt werden konnte. Dr. Robert van Strien und Vera Ehrenstein, MPH haben in dieser Studie ihren Sachverstand bei der Analyse komplexer Daten ebenso wie den positiven Mehrwert multinationaler Zusammenarbeit unter Beweis gestellt. Die sorgfältigen Beiträge in der Planung der Studie, die wertvollen Ratschläge in allen Lebenslagen und die technische Unterstützung von Dr. Georg Praml haben sehr zum Erfolg der Untersuchung beigetragen. Dorothea de la Motte hat ihre langjährige Erfahrung in der Durchführung von Lungenfunktionsanalysen kompetent, geduldig und hilfsbereit weitergegeben und stand jederzeit für Fragen zur Verfügung. Dr. Rudolf Schierl und seinen Mitarbeitern danken wir für die Endotoxinanalysen und Dipl.-Chem. Horst Römmelt für die Unterstützung bei der Planung von passiven Ammoniakmessungen. Wir danken Dr. med. Jörg Reichert und Dr. med. Holger Dressel für den spontanen Einsatz im Feld, als das Team in Niedersachsen von heute auf morgen ohne Arzt da stand. Professor Erich Wichmann (GSF, Neuherberg) und Professor Leonhard Held (Institut für Statistik, LMU München) danken wir für die Unterstützung bei der Datenanalyse.

Nicht vergessen seien an dieser Stelle die Studentinnen und Studenten (Hans Entorf, Astrid Peters, Julia Eckart, Christian Janßen, Anja Kühnlein), die im Rahmen ihrer medizinischen Dissertation und statistischen Diplomarbeiten zum Gesamtergebnis beigetragen haben. Gedankt sei auch den Studentischen Hilfskräften (Ana Bogdan, Daniel Ruzicka, Caren Körber, Ursula Pindur, Evelyn Braun, Julia Eckart, Sarah Hümmer, Stefanie Goy, Jessica Kellberger, Michaela Paul, Stefanie Sprung) die fast 7.000 Fragebögen und 2.700 Lungenfunktionsbefunde in Doppelseite eingegeben und den anschließenden Fehlerabgleich durchgeführt haben. Besonderer Dank auch an cand. med. Christian Janßen, der die Berufe aller Teilnehmern kodiert und in eine Job Exposure Matrix überführt hat.

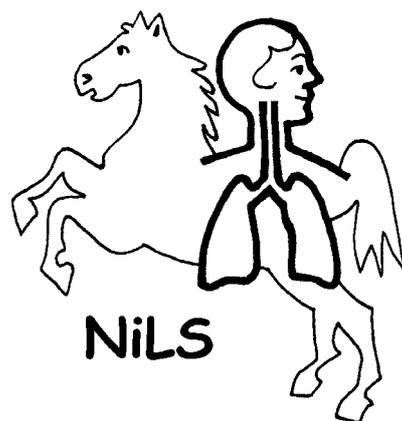
München, Dezember 2004

Katja Radon

Dennis Nowak

Um allen Interessenten einen leichten Zugang zu dem hier vorliegenden Bericht zu ermöglichen, soll dieser über das Internet zur Verfügung gestellt werden. Bei der Erstellung des Berichtes wurde daher darauf geachtet, dass dieser später auch in einzelnen Kapiteln aus dem Internet heruntergeladen werden kann. Aus diesem Grund wurde jedes Kapitel des Berichts in sich geschlossen erstellt und ist jeweils mit einem Inhalts- und Literaturverzeichnis versehen.

KAPITEL 1: EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG



INHALTSVERZEICHNIS KAPITEL 1

1.1	Ausgangssituation	1-5
1.2	Niedersachsen	1-7
1.2.1	Allgemein	1-7
1.2.2	Landwirtschaft	1-7
1.3	Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft	1-11
1.4	Allergische Erkrankungen	1-12
1.4.1	Inhalationsallergene	1-12
1.4.2	Ätiologie und Pathogenese allergischer Erkrankungen	1-13
1.4.3	Allergieprotektive Faktoren	1-13
1.4.4	Mechanismen der Allergieentstehung	1-14
1.4.5	Landwirtschafts-assoziierte Faktoren und ihr Einfluss auf die Allergieentstehung	1-16
1.5	Chronische Bronchitis in der Landwirtschaft	1-17
1.6	Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Emissionen aus Tierställen	1-19
1.7	Lebensqualität	1-20
1.7.1	Lebensqualität im ländlichen Niedersachsen	1-20
1.7.2	Geruchsbelästigung und Lebensqualität	1-20
1.8	Zielsetzung	1-22
1.9	Literaturverzeichnis Kapitel 1	1-23

1.1 Ausgangssituation

Stallluft beinhaltet eine außerordentlich komplexe Vielfalt von Agenzien, die biologische Effekte beim Menschen auslösen können. Bei hochgradig exponierten Personen, insbesondere bei Landwirten in der Veredelungswirtschaft¹, wurden von zahlreichen internationalen Arbeitsgruppen folgende gesundheitliche Effekte beschrieben (Übersicht z. B.(1, 2)):

- Atembeschwerden, vor allem Husten ohne oder mit Auswurf, chronische Bronchitis
- Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen
- Steigerung der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit
- Sensibilisierung gegenüber stalltypischen Allergenen
- Entzündungseffekte in den oberen Atemwegen
- Entzündungseffekte in den unteren Atemwegen.

Messungen und Modellrechnungen bzgl. der Ausbreitungskinetik von Stallluftimmissionen lassen es aus naturwissenschaftlicher Sicht als möglich erscheinen, dass derartige gesundheitliche Effekte auch bei Nachbarschaftsexposition auftreten können (*Abbildung 1-1*).

Seit mehreren Jahren werden Klagen von Bewohnern viehstarker Regionen, insbesondere im Regierungsbezirk Weser-Ems, über Geruchsbelästigungen und gesundheitliche Beeinträchtigungen durch Bioaerosol-Immissionen aus Betrieben der Intensivtierhaltung vorgebracht. Insbesondere wird angeführt, dass Reizungen des Atemtraktes, aber auch allergische und asthmatische Erkrankungen vermehrt vorkommen sollen. Hinweise auf einen solchen Zusammenhang für Kinder ergaben sich aktuell in der AABEL-Studie (3) sowie bereits früher im MORBUS-Projekt (4). Verschiedene in den USA durchgeführte Untersuchungen der letzten Jahre widmeten sich psychosozialen Befindlichkeiten sowie auch Symptomen der oberen und unteren Atemwege bei erwachsenen Anwohnern von Betrieben der Veredelungswirtschaft.

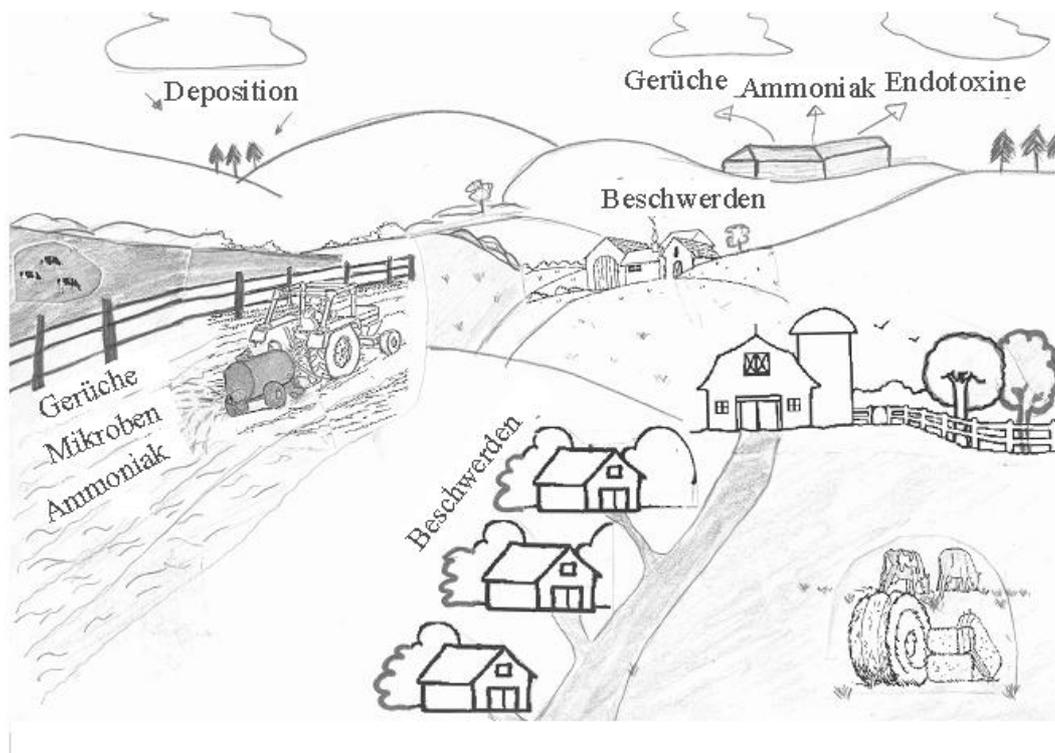
¹ Im Folgenden wird der Begriff der Veredelungswirtschaft synonym mit dem Begriff der Intensivtierhaltung verwendet

Neuere Publikationen über verminderte Sensibilisierungsraten bei Kindern mit früher Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Allergenen und hohen Endotoxinkonzentrationen (5-9) haben die Diskussion über die Bedeutung landwirtschaftlicher Aerosole weiter intensiviert. Bislang liegen keine wissenschaftlichen Untersuchungen zur Nachbarschaftsexposition an Erwachsenen ohne berufliche Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Emissionen vor, bei denen

- eine valide Expositionsabschätzungen verwendet wurde und
- die pulmonalen / allergologischen Effekte durch klinische Untersuchungen objektiviert wurden.

Insofern ist die Frage nach gesundheitlich adversen Langzeiteffekten infolge einer nachbarschaftsbedingten Belastung durch Bioaerosole nach wie vor aus wissenschaftlicher Sicht unbeantwortet.

Abbildung 1-1: Emissionen aus landwirtschaftlicher Nutztierhaltung



B. Müller

1.2 Niedersachsen

1.2.1 Allgemein

Niedersachsen (47.609 km² Gesamtfläche) ist flächenmäßig das zweitgrößte Bundesland der Bundesrepublik Deutschland. 2003 lebten in Niedersachsen ca. 7,9 Millionen Einwohner, dies entspricht 166 Einwohnern je km². Der Anteil der Bevölkerung zwischen 18 und 45 Jahren betrug rund 38% (ca. 3 Millionen)². 3,5 Millionen Einwohner (44,3%) gingen einer Erwerbstätigkeit nach³. Hiervon waren 120.000 Personen in der Landwirtschaft tätig, dies entspricht 3,5% aller Erwerbstätigen. In der gesamten Bundesrepublik Deutschland liegt der Anteil der in der Landwirtschaft Tätigen mit 987.000 Personen entsprechend 2,7% der Erwerbstätigen etwas geringer⁴.

1.2.2 Landwirtschaft

Die landwirtschaftliche Nutzfläche Niedersachsens sank seit 1979 von ca. 3,1 Millionen Hektar auf ca. 2,9 Millionen Hektar im Jahr 2001, sie nahm nach wie vor jedoch mit 61% den größten Anteil an der Gesamtfläche des Landes Niedersachsen ein²; Stichwort Flächennutzung). Im Vergleich zu 1999 reduzierte sich die Anzahl der landwirtschaftlichen Betriebe in Niedersachsen bis 2001 um über 2.500 auf 63.100 Betriebe, auch die Anzahl der Erwerbstätigen in der Landwirtschaft sank 2001 gegenüber 2000 um 3,7%⁴.

Der Schweinebestand liegt nach Angaben des Statistischen Bundesamts in Niedersachsen mit 7,7 Millionen über dem aller anderen Bundesländern⁵. Im Niedersächsischen Ärzteblatt (6/1999) wurde berichtet, dass die Landwirtschaft in der Region Südoldenburg trotz der bereits vorhandenen intensiven Tierhaltung durch Errichtung zusätzlicher Tieraufzuchtanlagen weiter wachse⁶. Der gleichzeitig vorhandene Rückgang der Agrarflächen und der Anzahl der Beschäftigten in der Landwirtschaft kann mit der weiteren Intensivierung in der Region Süd-

² www.niedersachsen.de

³ <http://www.nls.niedersachsen.de/Tabellen/Allgemeines/Vorstellung.html>

⁴ www.nls.niedersachsen.de

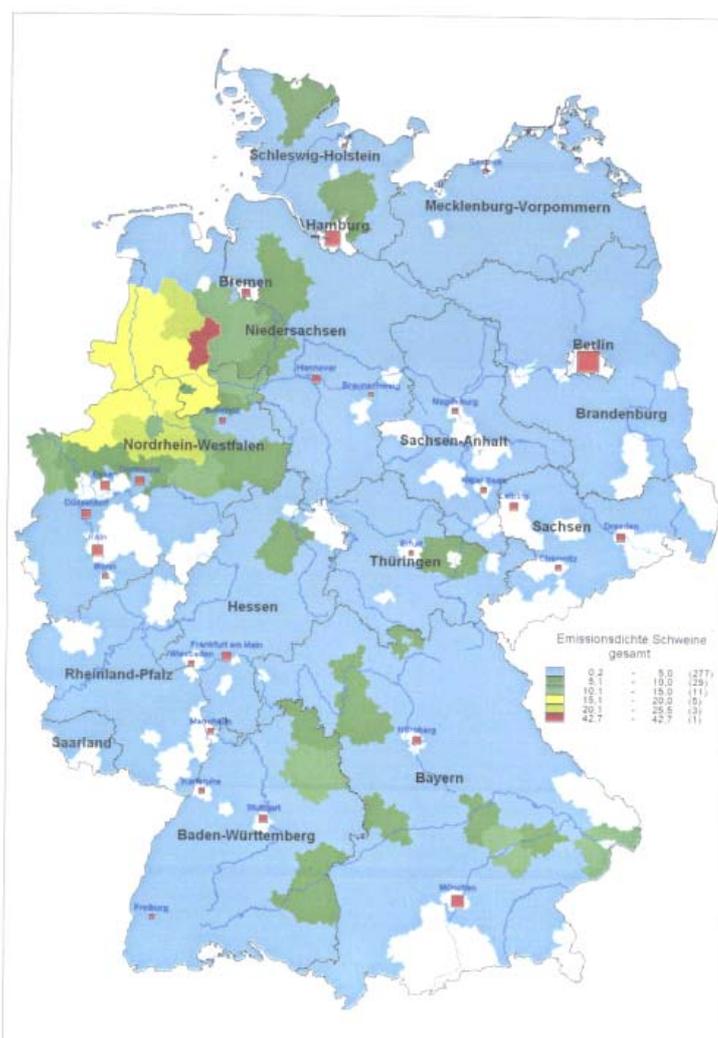
⁵ <http://www.destatis.de/cgi-bin/printview.pl>

⁶ http://www.haeverlag.de/archiv/n0699_4.htm

oldenburg erklärt werden, in den Küstenregionen hingegen nimmt parallel zur Förderung des Tourismus die landwirtschaftliche Nutzung ab.

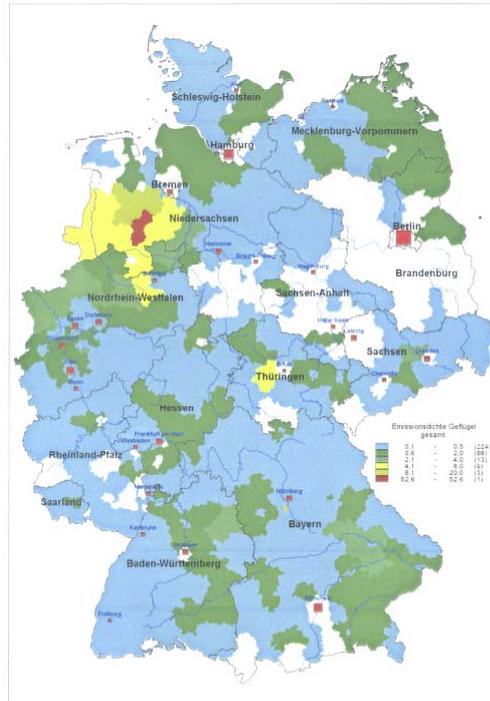
Die in dieser Arbeit untersuchte Region in den Landkreisen Vechta und Cloppenburg (Regierungsbezirk Weser-Ems) wird landwirtschaftlich überwiegend für die Viehzucht genutzt. Im Bundesvergleich sind die durch Tierzucht verursachten NH₃-Emissionen in diesen Landkreisen deutlich erhöht, wie die folgenden Abbildungen (**Abbildung 1-2** bis **Abbildung 1-4**) zur Schweine- und Hühnerzucht sowie für die gesamte Tierzucht belegen.

Abbildung 1-2: NH₃-Emissionsdichten für die Schweinehaltung (10)



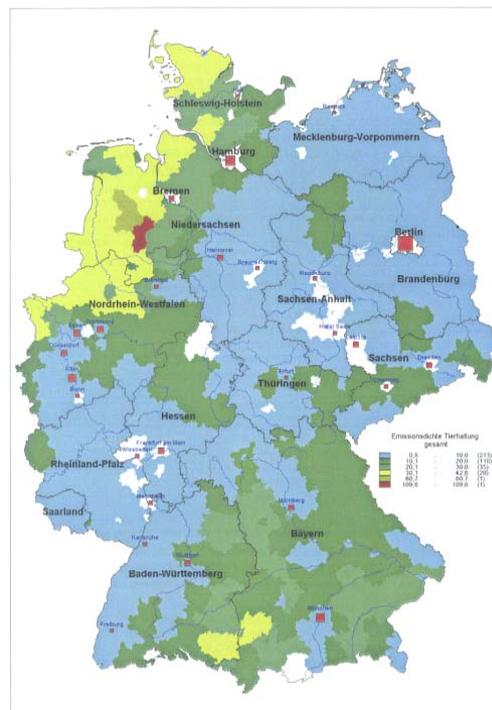
Karte 4.9: NH₃-Emissionsdichten für die Schweine-Haltung insgesamt. Angaben in kg ha⁻¹ a⁻¹ NH₃, bezogen auf Kreisflächen. Räumliche Verteilung für das Jahr 1996, berechnet mit GAS-EM für Mastschweine und Sauen

Abbildung 1-3: NH₃-Emissionsdichten für die Geflügelhaltung (10)



Karte 4.10: NH₃-Emissionsdichten für Geflügel-Haltung insgesamt. Angaben in kg ha⁻¹ a⁻¹ NH₃, bezogen auf Kreisflächen. Räumliche Verteilung für das Jahr 1996, berechnet mit GAS-EM für Hühner (Legehennen, Junghennen, Masthähnchen und Masthühnchen), Gänse, Enten und Puten

Abbildung 1-4: NH₃-Emissionsdichten für die gesamte Tierhaltung (10)



Karte 4.11: NH₃-Emissionsdichten für die Tier-Haltung insgesamt. Angaben in kg ha⁻¹ a⁻¹ NH₃, bezogen auf Kreisflächen. Räumliche Verteilung für das Jahr 1996, berechnet mit GAS-EM für Rinder, Schweine, Schafe, Pferde und Geflügel

Im Regierungsbezirk Weser-Ems liegt die Anzahl der Rinderhalter vor der der Schweinehalter, Geflügelhalter, Pferde- und Schafhalter. Die Anzahl der Nutztiere setzt sich in dieser Region wie folgt zusammen:

Tabelle 1.1: Tierbestände im Bezirk Weser-Ems (2001)

Tierart	Anzahl der Tiere	Anzahl der Tierhalter
Rinder	1.527.127	15.650
Milchkühe	402.647	
Schweine	4.451.204	12.057
Mastschweine	1.938.194	
Geflügel	34.811.066	8.783
Legehennen	11.514.796	
Mastgeflügel	17.494.000	
Schafe	93.565	1.626
Pferde	35.999	7.449

Quelle: www.bezirksregierung-weser-ems.de

1.3 Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft

Landwirte, deren Familienangehörige sowie Personen, die in landwirtschaftlichen Betrieben arbeiten, sind in erhöhtem Maße Stallaerosolen ausgesetzt. Atemwegserkrankungen gehören zu den häufigsten Berufskrankheiten in der Landwirtschaft (11). Hierbei treten insbesondere chemisch-irritatives Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (11-14), sowie seltener die exogen allergische Alveolitis (11, 14) auf, darüber hinaus die toxische Pneumonitis (11, 12), die nicht zu den Berufskrankheiten zählt. Zur Beschreibung des Stallaerosols haben sich die Parameter einatembarer und alveolengänger Staub, der Endotoxingehalt dieser beiden Staubfraktionen und die Ammoniakkonzentration in der Stallluft etabliert (15, 16). Wichtige Bestandteile der landwirtschaftlichen Stäube sind Futtermittelbestandteile, Fäkalien, Ammoniak, Endotoxine, β -1,3-D-Glukane, Pollen, Schimmelpilze und Vorratsmilben. Die Staubbelastung aus der Stallluft ist einer der wesentlichsten Belastungsfaktoren für Beschäftigte in der Nutztierhaltung. Die Belastung der Luft variiert je nach Art der Haltungsverfahren, Besatzdichte und (eingestallter) Tierart; Geflügel- und Schweinehaltung liegen hier vor der Rinderhaltung (15).

Ein Vergleich der Allgemeinbevölkerung mit Landwirten ergab bei letzteren eine geringere Häufigkeit von allergischem Asthma und eine höhere Rate an chronischer Bronchitis (17).

Im Folgenden wird zunächst auf die Häufigkeit und Entstehung von allergischen Erkrankungen allgemein sowie insbesondere bei Personen mit beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft eingegangen (Kapitel 1.4). Anschließend werden die Zusammenhänge zwischen beruflichem Kontakt zur Landwirtschaft und dem Auftreten chronischer Bronchitiden dargestellt (Kapitel 1.5), bevor die mögliche Rolle einer Umweltexposition gegenüber landwirtschaftlichen Emission für die Entwicklung von Atemwegserkrankungen (Kapitel 1.6) und die Lebensqualität (Kapitel 1.7) erörtert wird.

1.4 Allergische Erkrankungen

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Inzidenz allergischer Erkrankungen über die letzten drei Jahrzehnte stetig angestiegen ist. Dieser Trend wurde für einzelne Erkrankungen wie Asthma (18, 19), allergische Rhinitis (20, 21) und atopische Dermatitis (22, 23) nachgewiesen und gilt für alle Erkrankungen des atopischen Formenkreises (24, 25). Die steigende Inzidenz und Prävalenz allergischer Erkrankungen zeigt sich auch in Deutschland (26).

Der European Community Respiratory Health Survey, der 1991/92 an Erwachsenen durchgeführt wurde, zeigte, dass 24% der untersuchten Personen in Hamburg im Prick-Test gegen ubiquitäre Allergene sensibilisiert waren. Die Prävalenz der Atopie, ermittelt durch die Bestimmung spezifischer IgE gegen ubiquitäre Allergene, lag bei 40% (im RAST IgE-Klasse 1) (27). Eine vergleichbare Studie, die vier Jahre später an Kindern zur Bestimmung der Prävalenz atopischer Erkrankungen durchgeführt wurde, fand positive Ergebnisse im Prick-Test bei etwa jedem vierten Kind und eine fast 40%ige Prävalenz spezifischer Sensibilisierung ermittelt durch den Nachweis von spezifischem IgE (im RAST IgE-Klasse 1) (28).

Die o.g. Studien wurden an Bewohnern in Großstädten durchgeführt. Bislang liegen keine Untersuchungen zur Allergieprävalenz bei Erwachsenen aus der ländlichen Allgemeinbevölkerung vor.

1.4.1 Inhalationsallergene

Inhalationsallergene sind heute die häufigsten natürlichen krankmachenden „Luftschadstoffe“. Das Ausmaß der individuellen Reaktionsbereitschaft wird zum einen durch den Grad der Sensibilisierung gegenüber dem jeweiligen Allergen bestimmt, zum anderen durch die Ausprägung der unspezifischen Überempfindlichkeit der oberen und unteren Atemwege.

In der Außenluft stellen Birken- und Gräserpollen mit ihrem charakteristischen jahreszeitlichen Verlauf die dominanten Allergene dar. In Innenräumen sind dies vor allem Milbenallergene, Tierepithelien (Federbruchstücke von Vögeln, Haare von Katzen⁷ und Nagetieren) und Sporen von Schimmelpilzen (29).

⁷ Bei diesen haben nicht die Haare eine allergene Wirkung, sondern die tierischen Eiweiße aus dem Urin und dem Speichel, welche beim Lecken des Fells auf die Haare übergehen.

1.4.2 Ätiologie und Pathogenese allergischer Erkrankungen

Die Ätiologie atopischer Erkrankungen wurde lange Zeit allein der Exposition gegenüber Allergenen zugeschrieben. Die Exposition, besonders in der Kindheit, wurde als Auslöser verstanden, die bei Aufrechterhaltung zur Symptombildung führt (30, 31). Die Expositionskaenz gegenüber Allergenen wurde demnach als protektiv erachtet, führte jedoch keineswegs zur erwarteten Abnahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen (32). Die Exposition als alleiniger Auslöser hat heute an Stellenwert verloren.

1.4.3 Allergieprotektive Faktoren

In den letzten Jahren rückten mehr Faktoren in den Vordergrund, die die Bereitschaft des Immunsystems zur Entwicklung atopischer Erkrankungen beeinflussen könnten.

Strachan postulierte 1989 in diesem Zusammenhang die Hygienehypothese, welche die Zunahme allergischer Erkrankungen den über die Jahrzehnte veränderten Lebensbedingungen zuschreibt. Die daraus resultierende Abnahme der Häufigkeit von Infektionskrankheiten stellte er in direkten Zusammenhang mit der Zunahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen (33). Seit der Veröffentlichung dieser Hypothese haben viele Studien mögliche Risikofaktoren aufgedeckt, die mit einer erhöhten Allergieprävalenz einhergehen.

Weitgehend etablierte Risikofaktoren sind hierbei:

- **Abnahme der Familiengröße.** Eine geringere Anzahl von Kindern in der Familie scheint die Anzahl frühkindlicher Infektionen zu senken. Unterschiedliche Studien ergaben übereinstimmend ein inverses Verhältnis sowohl zwischen der Anzahl der Familienmitglieder und dem spezifischen IgE, als auch zwischen der Familiengröße und allergischen Erkrankungen (33-35).
- Die **Geburtenreihenfolge** scheint in inversem Verhältnis zu Allergien zu stehen. Das bedeutet, dass in großen Familien die jüngsten Kinder die niedrigste Prävalenz allergischer Erkrankungen haben (36).
- **Hoher sozioökonomischer Status.** Kinder höherer sozialer Schichten erkranken häufiger an allergischen Erkrankungen als vergleichbare Kinder sozioökonomisch niedrigerer Schichten. Dieser Zusammenhang bestätigte sich für Länder mit unterschiedlichem Entwicklungsstatus (37).

- **Stallkontakt in der Kindheit.** Aufwachsen auf dem Bauernhof oder früher Kontakt zu Stalltieren scheint vor allergischen Erkrankungen zu schützen (siehe Kapitel 1.4.5).

1.4.4 Mechanismen der Allergieentstehung

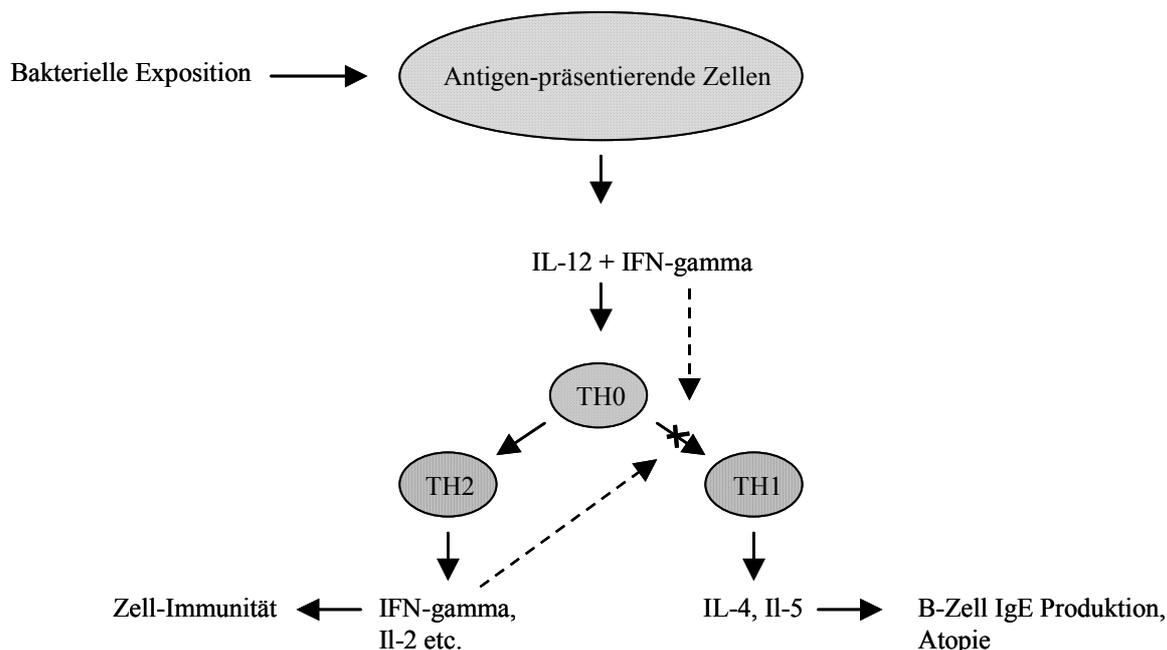
Mit der Möglichkeit der Differenzierung der CD4 T-Helfer-Zellen in TH1- und TH2-Zellen zu Beginn der 90er Jahre anhand ihrer Zytokin-Sekretionsmuster (38) konnte man den Zusammenhang zwischen verminderter Anzahl von Infektionen und erhöhter Allergieprävalenz folgendermaßen immunologisch erklären:

Die Exposition gegenüber bakteriellen Bestandteilen, u.a. Endotoxinen, führt zur Modulation von beiden Klassen der T-Helfer-Zellen (*Abbildung 1-5*). Untersuchungen am Tiermodell zeigen, dass die natürliche Immunantwort auf bakterielle und virale Infektionen vor allem eine TH1-vermittelte Sekretion der Zytokine IFN-gamma, TNF-beta und IL-2 ist. Einzelne dieser Zytokine, vor allem das IFN-gamma, sind in der Lage, die TH2-Antwort zu unterdrücken.

Die Allergieentstehung ist TH2 dominiert. Es wurde daher zunächst postuliert, dass bei fehlendem Gleichgewicht zwischen den T-Helferzell-Subgruppen TH2-Zellen über die Expression der Interleukine IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 B-Zellen zu Produktion von Antikörpern stimulieren. Im Falle von sensibilisierenden Antigenen handelt es sich um Immunglobuline der Klasse E.

Es wurde daher angenommen, dass Infektionen die atopische Entwicklung durch eine Dominanz der TH1-Zellen abzuwenden vermögen (39). Es wurde vermerkt, dass die Konfrontation des Immunsystems mit bakteriellen Antigenen möglicherweise in der Unterdrückung von Allergien schon in der Fetalzeit eine Rolle spielt (40-42).

Abbildung 1-5: Potenziell protektiver Effekt bakterieller Exposition durch gesteigerte TH1- und inhibierte TH2-Immunität nach Douwes und Pearce (43).



Die Erkenntnisse bezüglich der immunologischen Wirkung von parasitären Infektionen fügen sich nicht ohne weiteres in das Bild des Allergie-Entstehungsmechanismus im Sinne der Hygienehypothese. Infektionen mit Helminthen haben im Gegensatz zu viralen und bakteriellen Infektionen eine TH2-dominierte Immunantwort zur Folge (43). Nach dem Mechanismus der Hygienehypothese müsste demnach die Infektion mit Parasiten mit einer erhöhten Allergieprävalenz einhergehen. Es besteht jedoch ein inverses Verhältnis zwischen der Infektion mit Parasiten und Allergien. Kinder mit parasitären Infektionen sind gleichermaßen vor Mastzell-Degranulationen und Entzündungsprozessen in betroffenen Organen geschützt. Bei erhöhten IgE-Werten leiden diese Kinder signifikant seltener an allergischen Symptomen (44). Dieser Widerspruch macht deutlich, dass der Mechanismus der Allergieentstehung nicht allein durch das Zusammenspiel von TH1- und TH2-Zellen erklärt werden kann.

Die Entdeckung von T-regulatorischen Zellen brachte eine weitere Klasse von CD4-Zellen ins Spiel, die in der Regulation des Immunsystems eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen (45, 46). Diese T-reg-Zellen sind in der Lage, sowohl die Aktivierung von TH1- als auch die von TH2-Zellen auszubalancieren. Bestimmte Subgruppen sind außerdem in der Lage, TGF-beta und IL-10 zu produzieren, die mit der Unterdrückung von Allergien in Verbindung gebracht werden (47). Im Tiermodell wurde auf der Oberfläche der T-reg-Zellen der Toll-like-Rezeptor gefunden, der Teil des Endotoxin-Rezeptor-Komplexes ist. Die Exposition gegenüber Endotoxin führt zur Proliferation der T-reg-Zellen, die dann supprimierend auf die aller-

gische Entwicklung wirken können. Auch andere mikrobielle Zellkomponenten nehmen womöglich Einfluss auf die Immunmodulation, deren Rolle in der Allergieentstehung ist aber bislang nicht klar.

1.4.5 Landwirtschafts-assoziierte Faktoren und ihr Einfluss auf die Allergieentstehung

Verschiedene Studien aus aller Welt zeigten, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen, seltener an Allergien leiden als Kinder, die ebenfalls in ländlicher Umgebung aufgewachsen sind, aber keinen derartigen Tierkontakt hatten (5-8, 48, 49). Ebenfalls von einem schützenden Effekt vor allergischen Erkrankungen profitieren Kinder, die zwar nicht auf einem Bauernhof aufgewachsen sind, aber in der Kindheit regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren hatten (5, 7, 48). Auch Landwirte selbst leiden seltener unter allergischen Symptomen als der Durchschnitt der Bevölkerung (17, 50). Untersuchungen zeigten, dass sowohl der Zeitpunkt der Exposition als auch die Dauer eine entscheidende Rolle für den protektiven Effekt des Stalls spielen. Stallkontakt im ersten Lebensjahr wirkt sich vermutlich am stärksten protektiv aus, was man an der geringeren Prävalenz einer atopischen Sensibilisierung bei Bauernkindern ablesen kann (51). Untersuchungen an über 2.000 Kindern aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ergaben, dass auch der Konsum von Rohmilch Einfluss auf die Entwicklung von Allergien hat und in inversem Verhältnis zur Prävalenz von allergischen Erkrankungen steht (51). Rohmilch hat einen höheren Anteil an Mikroben als pasteurisierte Milch, daher nimmt man an, dass diese oral aufgenommenen Erreger über das mit dem Darm assoziierte lymphatische Gewebe stimulierend auf das Immunsystem wirken und dadurch das Allergierisiko reduzieren (52).

Es ist bekannt, dass das Leben auf dem Bauernhof mit einer erhöhten Last an Mikroben verbunden ist. Endotoxine, Bestandteile der äußeren Membran von gram-negativen Bakterien, werden in hoher Konzentration sowohl in Tierställen als auch in den Wohnungen von Landwirten gefunden. Es besteht ein inverses Verhältnis zwischen der Endotoxin-Exposition und der Prävalenz allergischer Erkrankungen (53), so dass man annimmt, dass Endotoxine eine Schlüsselrolle im Schutz vor Allergien spielen (9).

Keine Untersuchungen liegen hingegen zur Frage nach der Allergieprävalenz bei landwirtschaftlicher Nachbarschaftsexposition vor.

1.5 Chronische Bronchitis in der Landwirtschaft

Die chronische Bronchitis ist nach Definition der Weltgesundheitsorganisation gekennzeichnet durch „übermäßige Schleimproduktion im Bronchialbaum, die sich manifestiert mit andauerndem oder immer wieder auftretendem Husten mit oder ohne Auswurf an den meisten Tagen von mindestens drei aufeinanderfolgenden Monaten während mindestens zweier aufeinanderfolgender Jahre“ (54).

Insgesamt finden sich in der internationalen epidemiologischen Literatur mehr als 300 Publikationen zum Themenkomplex „berufliche Exposition gegenüber organischen Stäuben und Auftreten chronischer Bronchitiden“. Insbesondere die Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien und Pilze sind in der Lage, die Aktivität der Makrophagen zu steigern und können somit bei Landwirten mit erhöhter Exposition gegenüber organischen Stäuben eine neutrophile Entzündungsreaktion in den Atemwegen auslösen (55). Diese Endotoxine und Glucane kommen vornehmlich in Schweine- und Geflügelställen sowie in Getreidestäuben vor (56) (*Abbildung 1-6*).

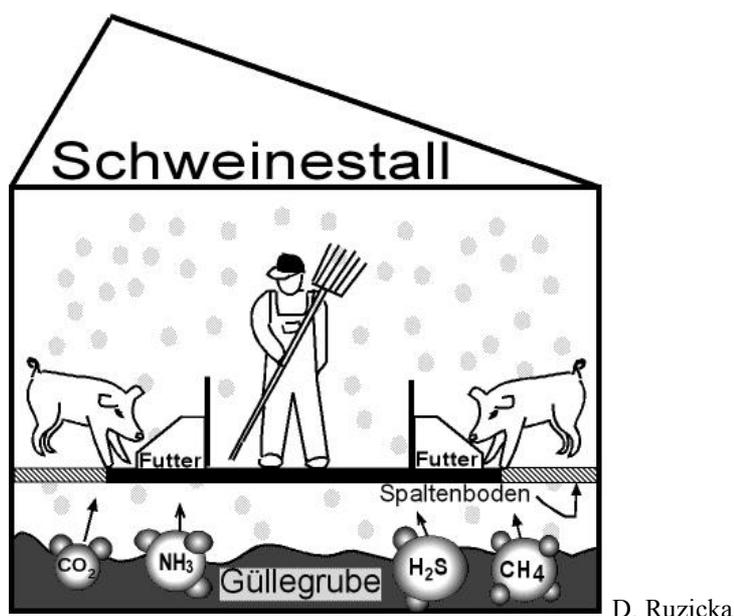
Im Rahmen einer von uns koordinierten und durch die Europäische Union geförderten Studie wurden die Prävalenz von Atemwegserkrankungen bei europäischen Landwirten erstmals mit einheitlichen Erhebungsinstrumenten erfasst und die Risikofaktoren für derartige Erkrankungen in den verschiedenen landwirtschaftlichen Produktionszweigen abgeleitet (2, 57). Hierbei war die Prävalenz von chronischem Auswurf in der Gruppe der Landwirte mit Tierhaltung deutlich gegenüber der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung erhöht. Bereits junge Landwirte im Alter von 20 bis 44 Jahren berichteten häufiger über Auswurf als junge Erwachsene in der Allgemeinbevölkerung. Als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung von chronischen Beschwerden erwiesen sich die Symptome des Organic Dust Toxic Syndroms (ODTS). Der Zusammenhang bestätigte sich für alle Tierhalter unabhängig von der Tierart.

Besonders häufig von chronischer Bronchitis betroffen sind nach dieser und anderen Studien Schweinehalter. Beinahe 60% der von uns in Niedersachsen untersuchten symptomatischen Schweinehalter berichteten über chronischen Auswurf (58).

Das Auftreten von Symptomen einer chronischen Bronchitis hängt bei Tierhaltern auch mit der Dauer des täglichen Aufenthalts im Tierstall zusammen. Gleichzeitig zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Belüftung und Heizung der Ställe und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und Lungenfunktionseinschränkungen (11). Diese Hinweise lassen auf eine

expositionsabhängige Entstehung chronischer Bronchitiden bei Tierhaltern schließen (17, 59). Ursächlich hierfür ist vermutlich die chronische Exposition gegenüber den o.g. Endotoxinen, die dauerhaft eine neutrophile Entzündungsreaktion und damit Schädigung der Atemwege im Sinne einer chronischen Bronchitis verursacht. So lag in unseren Untersuchungen die Mehrzahl der Messwerte für Endotoxine in Schweineställen oberhalb vorgeschlagener Grenzwerte (60).

Abbildung 1-6: Typische Emissionsquellen in einem Schweinestall



Problematisch ist insbesondere der ungünstige Verlauf einer chronischen Bronchitis. Etwa 15 bis 20% aller Patienten mit chronischer Bronchitis entwickeln im Laufe der Zeit eine Obstruktion (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) (61). Diese Obstruktion ist meist progredient. Neben den Symptomen Husten und Auswurf kommt oftmals zunehmende Atemnot hinzu, die die Lebensqualität des Betroffenen in erheblichem Maße einschränkt (62). Die Erkrankung geht darüber hinaus mit einer hohen Mortalität einher (62). Um die Prognose der Erkrankung zu verbessern, sollten insbesondere die verursachenden Noxen gemieden werden. Dies bedeutet für den Landwirt insbesondere eine Senkung der Exposition am Arbeitsplatz.

Ebenso wie für das Auftreten allergischer Erkrankungen liegt auch für die chronische Bronchitis bislang keine Untersuchung an Anwohnern von Betrieben der Veredelungswirtschaft vor, in denen der Gesundheitsstatus objektiv erhoben wurde.

1.6 Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Emissionen aus Tierställen

Messungen und Modellrechnungen, die die Ausbreitungskinetik von Stallluftimmissionen erfassen, lassen es aus naturwissenschaftlicher Sicht als möglich erscheinen, dass auch bei Nachbarschaftsexpositionen gesundheitliche Effekte auftreten können.

Die Emissionen aus Tierställen sind aus einer komplexen Vielfalt von Agenzien zusammengesetzt, die biologische Wirkungen beim Menschen haben können. Die gesundheitlichen Beeinträchtigungen für exponierte Anwohner ergeben sich aus Geruchsbelästigungen und Bioaerosol-Immissionen aus Betrieben der Veredelungswirtschaft, die sich vor allem durch Reizung des Atemtraktes, aber auch allergische und asthmatische Erkrankungen zeigen (11). An Kindern, die in der Nähe von Betrieben der Veredelungswirtschaft aufwachsen, liegen bislang die AABEL-Studie (Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region) (3) und das MORBUS-Projekt (4) vor. Beide wurden in ländlichen Regionen Niedersachsens durchgeführt. Im AABEL-Projekt ergab sich hierbei für Kinder von Eltern mit allergischen Erkrankungen eine Prävalenzerhöhung für asthmatische Beschwerden mit steigender Exposition gegenüber Stallemissionen.

Verschiedene Untersuchungen, die in den USA durchgeführt wurden, beobachteten Änderungen in der psychosozialen Befindlichkeit sowie Symptome der oberen und unteren Atemwege im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Betrieben. So wurden erhöhte Raten an Depressivität und Erschöpfung bei exponierten Personen wie auch vermehrte Symptommhäufigkeiten im Bereich der Augen, der Nase und des Rachens wie auch Kopfschmerz und Abgeschlagenheit festgestellt (63). Bei Anwohnern von Schweineintensivmastbetrieben wurden allgemein vermehrt gesundheitliche Beschwerden berichtet (64). In einer bevölkerungsbezogenen Studie in North Carolina konnten bei Personen aus der Nachbarschaft von Schweinestallungen vermehrte Beschwerden der oberen Atemwege sowie eine erhöhte Prävalenz von Husten beobachtet werden (65). Nach wie vor gibt es jedoch in diesem Zusammenhang keine Studien, die die Erkrankungen mit klinischen Parametern objektivieren.

1.7 Lebensqualität

„Lebensqualität besteht in der Erkenntnis der ureigensten menschlichen Bedürfnisse und der Befriedigung derselben in einer humanen Welt mit unbelasteter Umwelt“ (66).

Eine Facette der Lebensqualität ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die zwei Aspekte aufweist: einen objektiven und einen subjektiven. Ellert⁸ beschreibt die Lebensqualität als ein „multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen“, das einen engen Zusammenhang zur Gesundheit aufweist.

Lebensqualität umfasst vor allem Gesundheit und Wohlbefinden bzw. Zufriedenheit des Einzelnen (67, 68). Die Zufriedenheit bezieht sich auf Aspekte des täglichen Lebens wie Arbeit, Wohnsituation, finanzielle Lage, familiäre Situation und Gesundheit (67). Gesundheit wird hierbei als wesentliche Komponente der Lebensqualität angesehen; ist sie eingeschränkt, sinkt die Lebensqualität erheblich⁸.

Wichtig für die Lebensqualität sind die Zufriedenheit und die mentale Situation des einzelnen, diese überwiegt den Einfluss der körperlichen Situation. Die soziale Stellung hingegen scheint keinen großen Einfluss auf die Lebensqualität zu besitzen (69).

1.7.1 Lebensqualität im ländlichen Niedersachsen

Wing und Wolf verglichen in ihrer Studie Anwohner von Schweinezuchtanlagen und Rinderzuchtbetrieben mit Personen ohne Betriebe mit intensiver Tierhaltung in der Nachbarschaft. Personen, die in der Nähe von Schweineaufzuchtanlagen lebten, gaben sowohl eine schlechtere subjektive Gesundheit als auch eine reduzierte Lebensqualität an (65). Gegenüber den nicht exponierten Bewohnern klagten sie unter anderem über ein vermehrtes Auftreten von respiratorischen und gastrointestinalen Erkrankungen (65). Allerdings wurden bei dieser Untersuchung keine validierten Fragebogeninstrumente eingesetzt.

1.7.2 Geruchsbelästigung und Lebensqualität

Neben den Stallstäuben enthält die Stallluft auch Gase, die zu Geruchsbelästigungen und gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen können (70). Darüber hinaus entsteht Geruchsbelästigung durch Gülleeintrag auf die Felder.

⁸ www.rki.de/FORSCH/FOR2/DAT/AN55_INT.PDF

Schiffman gibt vier Möglichkeiten an, wie eine Geruchsbelästigung die menschliche Gesundheit beeinträchtigen könnte (71):

1. in der Luft enthaltene flüchtige Bestandteile könnten toxische Effekte auslösen,
2. Luftgemische könnten die Schleimhäute reizen und somit die Sinneswahrnehmung beeinträchtigen,
3. Stimulation des sensorischen Nervensystems durch relevante Luftbestandteile könnten bestimmte neurochemische Veränderungen induziert werden,
4. die Gesundheit der durch Gerüche betroffenen Probanden könnte darunter leiden, dass diese Gerüche mit vergangenen emotionalen Ereignissen verknüpft sind, die negativ besetzt sind.

In einigen Studien wurde die Geruchsbelästigung als Expositionsmarker eingesetzt und mit der Beschwerدهäufigkeit korreliert. Hierbei ergaben sich als typische Beschwerden, die mit dem Geruch von Substanzen mit irritativem Potenzial wie z.B. Ammoniak in Verbindung gebracht wurden, Reizungen von Auge, Nase und Rachen, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit (71). Außerdem war die Geruchsbelästigung mit der Gedächtnisleistung assoziiert (72), beeinträchtigte die Stimmungslage (63) und korrelierte mit Stress (71).

Gegenüber einer Kontrollgruppe existierten zudem signifikante Unterschiede in der Stimmung von Probanden, die der Geruchsbelästigung durch Schweinehaltung ausgesetzt waren. Die betroffenen Probanden zeigten häufiger Depressionen, Ärger, verringerte Vitalität sowie stärkere Erschöpfung (63).

1.8 Zielsetzung

Im Rahmen der Studie "Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens - NiLS" sollten die möglichen Auswirkungen von Umweltbelastungen auf die Häufigkeit von Atemwegssymptomen, Ergebnisse von Lungenfunktionsuntersuchungen sowie den Allergiestatus von Erwachsenen im Alter von 18 bis 44 Jahren in ausgewählten Gemeinden der Landkreise Vechta und Cloppenburg untersucht werden. Folgende spezifische Fragen sollten hierdurch beantwortet werden:

1. Korreliert die Prävalenz von Beschwerden des oberen und unteren Atemtrakts bei Bewohnern viehstarker Gebiete mit der Exposition gegenüber Bioaerosolen?
2. Ist die wohnortnahe Belastung gegenüber Bioaerosolen mit einer signifikanten Erhöhung der Prävalenz der unspezifischen Atemwegsüberempfindlichkeit assoziiert?
3. Ist die Lungenfunktion von Bewohnern viehstarker Gebiete in Abhängigkeit von der Bioaerosolexposition eingeschränkt?
4. Ist die wohnortnahe Exposition gegenüber Bioaerosolen mit einer höheren Prävalenz von atopischer Sensibilisierung a) allgemein und b) gegenüber stalltypischen Allergenen assoziiert?
5. Besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Markern der Exposition gegenüber Bioaerosolen einerseits und Symptomen, auffälligen Lungenfunktionsbefunden und Sensibilisierungsraten andererseits?
6. Lassen sich wissenschaftlich begründete Wirkungsschwellen für Bioaerosole ableiten, bei deren Unterschreitung bei Anwohnern von Anlagen der Veredelungswirtschaft keine nachteiligen Effekte zu vermuten sind?

Die Untersuchung ist in das Untersuchungsprogramm „Gesundheitliche Bewertung von Bioaerosolen aus der Intensivtierhaltung“ als Teilprojekt C integriert. Teilprojekt A beinhaltet die Expositionsabschätzung durch die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Hartung (Tierärztliche Hochschule Hannover). Teilprojekt B besteht aus einer vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA; Präsident: Prof. Dr. Windorfer) durchgeführten epidemiologischen Querschnittsstudie. Diese wurde 2001 in die Schuleingangsuntersuchungen in den Landkreisen Cloppenburg, Emsland, Oldenburg und Vechta eingebettet (Projektleiter: Dipl.-Stat. Hoopmann, NLGA; Koordination: Dr. Csicsaky, Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit) und wurde 2003 abgeschlossen (3).

1.9 Literaturverzeichnis Kapitel 1

1. Kirkhorn SR, Garry VF. Agricultural lung diseases. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 4:705-12.
2. Radon K, Nowak D. Atemwegs- und Lungenerkrankungen in der Europäischen Landwirtschaft. Teil 1: Literaturübersicht. *Pneumologie* 2003;57(8):444-8.
3. Hoopmann M, Hehl O. Endbericht, AABEL: "Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region". Hannover, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, 2003.
4. Schlaud M, Salje A, Nischan P, Behrendt W, Gruger J, Schafer T, et al. MORBUS: Beobachtungspraxen in Niedersachsen Bericht zur Erhebung in Süd-Oldenburg. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1998;105(6):235-40.
5. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999;29(1):28-34.
6. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1563-6.
7. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30(2):194-200.
8. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30(2):187-93.
9. von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30(9):1230-4.

10. Döhler H, Eurich Menden B, Dämmgen U, Osterburg B, Lüttich M, Bergschmied A, et al. Räumliche Verteilung der Ammoniakemission aus der Tierhaltung. Umweltbundesamt Berlin 2002.
11. Radon K, Monso E, Weber C, Danuser B, Iversen M, Opravil U, et al. Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers--summary of results of the European Farmers' Project. *Ann Agric Environ Med* 2002;9(2):207-13.
12. Nowak D. Die Wirkung von Stallluftbestandteilen, insbesondere in Schweineställen, aus arbeitsmedizinischer Sicht. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1998;105(6):225-34.
13. Donham K. Historical Overview of Research on the Hazards of Dust in Lifestock Buildings. International Symposium on Dust Control in Animal Production Facilities, Congress proceedings, Aarhus 1999:13-21.
14. Iversen M. Human Health effects of dust exposure in animal confinement buildings. International Symposium on Dust Control in Animal Production Facilities, Congress proceedings, Aarhus 1999:131-9.
15. Hartung J. Art und Umfang der von Nutztierställen ausgehenden Luftverunreinigungen. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1998;105(6):213-6.
16. Seedorf J, Hartung J, Schröder M, Linkert K-H, Phillips VR, Holden MR, et al. Concentrations and emissions of airborne endotoxins and microorganisms in buildings in Northern Europe. *J Agric Eng Res* 1998;70:97-109.
17. Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monso E, Opravil U, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001;17(4):747-54.
18. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997;206:122-34; discussion 134-9, 157-9.

19. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):228-35.
20. Upton MN, McConnachie A, McSharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, et al. Inter-generational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ* 2000;321(7253):88-92.
21. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004;34(1):38-43.
22. Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol* 1992;17(6):385-91.
23. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, et al. Incidence of allergic contact sensitization in Danish adults between 1990 and 1998; the Copenhagen Allergy Study, Denmark. *Br J Dermatol* 2002;147(3):487-92.
24. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347(12):911-20.
25. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(3):233-48; quiz 248-52.
26. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351(9106):862-6.
27. Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996;9(12):2541-52.

28. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzscher C, Werner B, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 1999;14(4):862-70.
29. Nowak D, Wegner R. Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch natürliche und zivilisatorische Belastung der Umweltmedien. Stuttgart, New York: TIM Thieme Innere Medizin; 2004.
30. Liccardi G, D'Amato G, Russo M, Canonica GW, D'Amato L, De Martino M, et al. Focus on cat allergen (Fel d 1): immunological and aerodynamic characteristics, modality of airway sensitization and avoidance strategies. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132(1):1-12.
31. Marks GB. House dust mite exposure as a risk factor for asthma: benefits of avoidance. *Allergy* 1998;53(48 Suppl):108-14.
32. Horak F, Jr., Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J, et al. Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study -- 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1220-5.
33. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
34. von Mutius E, Martinez FD, Fritzscher C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308(6930):692-5.
35. Wickens K, Crane J, Pearce N, Beasley R. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 1):554-8.
36. von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin Exp Allergy* 1998;28(12):1454-6.
37. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy* 2004;59(2):124-37.

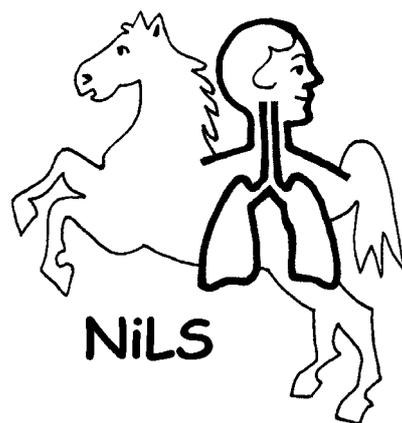
38. Wierenga EA, Snoek M, Jansen HM, Bos JD, van Lier RA, Kapsenberg ML. Human atopen-specific types 1 and 2 T helper cell clones. *J Immunol* 1991;147(9):2942-9.
39. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98(4):279-85.
40. Heinrich J, Bolte G, Hölscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, et al. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 2002;20(3):617-23.
41. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354 Suppl 2:SII12-5.
42. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(2):53-8.
43. Yazdanbakhsh M, Rodrigues LC. Allergy and the hygiene hypothesis: the Th1/Th2 counterregulation can not provide an explanation. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113(23-24):899-902.
44. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000;356(9243):1723-7.
45. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 1996;184(2):387-96.
46. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155(3):1151-64.

47. Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L, et al. CD4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperactivity and inflammation. *J Clin Invest* 2000;105(1):61-70.
48. Gassner-Bachmann M, Wuthrich B. Bauernkinder leiden selten an Heuschnupfen und Asthma. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125(31-32):924-31.
49. Klintberg B, Berglund N, Lilja G, Wickman M, van Hage-Hamsten M. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Respir J* 2001;17(6):1151-7.
50. Radon K, Schottky A, Garz S, Koops F, Szadkowski D, Nowak D, et al. Distribution of dust-mite allergens (Lep d 2, Der p 1, Der f 1, Der 2) in pig-farming environments and sensitization of the respective farmers. *Allergy* 2000;55(3):219-25.
51. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9288):1129-33.
52. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320(7232):412-7.
53. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
54. WHO. Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema; 1961.
55. Von Essen SG, O'Neill DP, McGranaghan S, Olenchock SA, Rennard SI. Neutrophilic respiratory tract inflammation and peripheral blood neutrophilia after grain sorghum dust extract challenge. *Chest* 1995;108(5):1425-33.

56. von Essen SG. Bronchitis in agricultural workers. *Sem Respir Med* 1993;14:60-72.
57. Radon K, Garz S, Riess A, Koops F, Monso E, Weber C, et al. Atemwegs- und Lungenerkrankungen in der Europäischen Landwirtschaft - Teil 2: Ergebnisse der europäischen Landwirtschaftsstudie. *Pneumologie* 2003;57(9):510-7.
58. Radon K, Garz S, Schottky A, Koops F, Hartung J, Szadkowski D, et al. Lung function and work-related exposure in pig farmers with respiratory symptoms. *J Occup Environ Med* 2000;42(8):814-20.
59. Radon K, Weber C, Iversen M, Danuser B, Pedersen S, Nowak D. Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med* 2001;58(6):405-10.
60. Radon K, Danuser B, Iversen M, Monso E, Weber C, Hartung J, et al. Air contaminants in different European farming environments. *Ann Agric Environ Med* 2002;9(1):41-8.
61. Köhler D. Chronische Bronchitis. Definition und Einteilung. In: Konietzko N, editor. *Bronchitis*. 1 ed. München: Urban & Schwarzenberg; 1995.
62. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17(5):982-94.
63. Schiffman SS, Miller EA, Suggs MS, Graham BG. The effect of environmental odors emanating from commercial swine operations on the mood of nearby residents. *Brain Res Bull* 1995;37(4):369-75.
64. Thu KM, Donham K, Ziegenhorn R, Reynolds SJ, Thorne P, Subramanian P, et al. A control study of the physical and mental health of residents living near a large-scale swine operation. *J Agric Saf Health* 1997;3:13-26.
65. Wing S, Wolf S. Intensive livestock operations, health, and quality of life among eastern North Carolina residents. *Environ Health Perspect* 2000;108(3):233-8.
66. Korczak D. *Lebensqualitäts-Atlas*. Opladen: Westdeutscher Verlag; 1995.

67. Ellert U, Bellach BM. Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey--Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. Gesundheitswesen 1999;61 Spec No:S184-90.
68. Spitzer WO. State of science 1986: quality of life and functional status as target variables for research. J Chronic Dis 1987;40(6):465-71.
69. Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. Qual Life Res 1999;8(5):447-59.
70. Nowak D. Obstruktive Atemwegserkrankungen bei Landwirten: Epidemiologie und Risikofaktoren. Atemwegs- und Lungenerkrankungen 1994;20(1):5-16.
71. Schiffman SS. Livestock odors: implications for human health and well-being. J Anim Sci 1998;76(5):1343-55.
72. Herz R, Engen T. Odor memory: Review and analysis. Psychonomic Bulletin and Review 1996;3(3):300-313.

KAPITEL 2: METHODIK



INHALTSVERZEICHNIS KAPITEL 2

2.1	Auswahl der Studienpopulation und der Studienorte	2-5
2.2	Feldarbeit: Übersicht	2-6
2.3	Fragebogenuntersuchung	2-7
2.3.1	Atemwegserkrankungen und Allergien	2-7
2.3.2	Short Form-12 Health Survey (SF-12)	2-8
2.3.3	Berufliche Situation	2-8
2.3.4	Rauchgewohnheiten	2-8
2.3.5	Wohnung und Wohnumfeld	2-8
2.3.6	Erstellung der Adresslisten	2-9
2.3.7	Anschreiben an die Probanden	2-9
2.3.8	Zeitplan	2-10
2.3.9	Fragebogeneingabe	2-11
2.3.10	Fragebogenpilotphase	2-11
2.3.11	Telefonischer Kurzfragebogen	2-11
2.4	Ablauf der klinischen Untersuchung	2-12
2.5	Spezifisches IgE	2-13
2.6	Lungenfunktionsuntersuchung	2-14
2.6.1	Forciertes Atemmanöver	2-15
2.6.2	Methacholinprovokation	2-16
2.6.3	Broncholyse	2-18
2.7	Potenzielle Störgrößen	2-19
2.8	Zielgrößen („Outcomes“)	2-21
2.8.1	Fragebogenangaben zu Atemwegssymptomen und -erkrankungen	2-21
2.8.2	Fragebogenangaben zur Lebensqualität	2-23
2.8.3	Klinische Untersuchung zur allergischen Sensibilisierung und Atemwegsgesundheit	2-23
2.9	Expositionsabschätzung	2-25
2.9.1	Objektive Exposition	2-25
2.9.2	Subjektive Exposition	2-27
2.9.3	Pilotmessungen zur Endotoxinbelastung	2-27

2.10	Statistische Modelle	2-29
2.10.1	Deskriptive Darstellung und Gruppenvergleiche	2-29
2.10.2	Reliabilität	2-29
2.10.3	Bildung der logistischen Regressionsmodelle	2-29
2.10.4	LOESS-Modelle	2-30
2.11	Literaturverzeichnis Kapitel 2	2-31

2.1 Auswahl der Studienpopulation und der Studienorte

In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle Bewohner im Alter zwischen 18 und 44 Jahren (Stichtag 1. Januar 2003) aus ausgewählten Gemeinden im ländlichen Niedersachsen. Mit der Untergrenze wurden Komplikationen insofern vermieden, als die rechtsgültige Zustimmungsfähigkeit ohne Mitwirkung der Eltern gegeben war; mit der Obergrenze wurde sichergestellt, dass auch die frühe Kindheit der Probanden in die Zeit beginnender Intensivtierhaltung fällt.

Die Ortsauswahl in den Landkreisen erfolgte nach den folgenden Kriterien:

- hohe Tierbesatzdichte
- Anlagen der Veredelungswirtschaft in unmittelbarer Nähe zu der Gemeinde oder zumindest zu einem Ortsteil
- Einwohnerzahl >5000
- hohe Bevölkerungsdichte
- Einverständnis des Gemeinderats zur Durchführung der Untersuchung

Eine Ausnahme bildet die Stadt Friesoythe, da aus dieser lediglich die Ortsteile Gehlenberg und Neuvrees (zusammen 2600 Einwohner) eingeschlossen wurden. Die Untersuchung fand unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in vier Gemeinden statt: Garrel, Bakum, Bösel und Friesoythe (Gehlenberg und Neuvrees). Die Studie erfolgte Gemeindeweise zwischen März 2002 und April 2004.

2.2 Feldarbeit: Übersicht

Die Feldarbeit wurde von der Firma Schwertner, Augsburg, betreut. Die Mitarbeiter dieses Unternehmens mit langjähriger Erfahrung in der Feldarbeit epidemiologischer Untersuchungen waren sowohl für die Durchführung der Fragebogenerhebung (Versand der Fragebögen, Rücklauferfassung, Motivation zur Teilnahme) als auch für die Einbestellung der Probanden in der Feldphase verantwortlich.

In den ausgewählten Gemeinden wurden insgesamt 10.864 Probanden gebeten, einen zugeschickten Fragebogen auszufüllen. Aus Kosten- und Zeitgründen konnten nicht alle Probanden in die klinischen Untersuchungen eingeschlossen werden. Daher wurde eine zufällig ausgewählte Stichprobe von 7.461 Personen aus der Gesamtstichprobe in die Untersuchungszentren eingeladen. In die klinischen Untersuchungen wurden nur Probanden eingeschlossen, die in den alten Bundesländern geboren wurden (ca. 86% der 7.461 Probanden = 6.416). Diese Auswahl wurde getroffen, da von verschiedenen Autoren gezeigt wurde, dass insbesondere die frühkindliche Umwelt für die Entwicklung von allergischen Erkrankungen relevant ist (1-4) und nur für diese Teilnehmer von einer vergleichbaren frühkindlichen Exposition auszugehen ist. Folgende Untersuchungen wurden bei jedem dieser Probanden durchgeführt:

- Ärztliche Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung
- Lungenfunktionsuntersuchung mit Methacholinprovokation in einem mobilen Lungenfunktionslabor (Medizinisches Institut für Umwelthygiene; **Abbildung 2-1**)
- Blutentnahme zur Bestimmung des spezifischen IgE gegenüber ubiquitären Allergenen und „landwirtschaftstypischen“ Allergenen

Abbildung 2-1: Mobiles Lungenfunktionslabor



2.3 Fragebogenuntersuchung

Es wurde ein Fragebogen mit insgesamt 77 Fragen (Anhang) erstellt. Er beinhaltete 28 Fragen zu Person, Ausbildung, Beruf und Rauchgewohnheiten. Außerdem umfasste er 21 Fragen zu Atemwegserkrankungen. Neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Wohnung und Wohnungsumgebung in elf Fragen erfasst. Der letzte Teilabschnitt enthielt zehn Fragen zur subjektiven Umweltqualität sowie zu Lärm- und Geruchsbelästigungen in der Wohnung der Probanden.

Die Ausfülldauer für den Fragebogen betrug durchschnittlich 15 Minuten.

2.3.1 Atemwegserkrankungen und Allergien

Die Fragen zu Atemwegserkrankungen und Allergien wurden dem „European Community Respiratory Health Survey“ (ECRHS) entnommen (5).

Mittels dieser anamnestischen Angaben zu Atemwegserkrankungen wurden Symptome der folgenden Erkrankungen erfasst:

Asthma:

- Auftreten von Asthmaanfällen in den letzten 12 Monaten
- Aufwachen durch Luftnot
- Einnahme von Medikamenten gegen Asthma.

Asthmasymptome:

- Auftreten eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten
- Aufwachen durch Luftnot
- Auftreten des pfeifenden Atemgeräuschs ohne gleichzeitige Erkältung.

Chronische Bronchitis:

- Im Winter Husten tagsüber oder nachts für mindestens drei Monate
- Im Winter Auswurf tagsüber oder nachts für mindestens drei Monate.

Das Ausmaß der Schleimhautirritationen („Mucous Membrane Irritation“, MMI) der Probanden wurde anhand von drei Symptomen erhoben, die definitionsgemäß mindestens einmal pro Woche auftreten mussten:

- eine gereizte Nase,
- gereizte oder gerötete Augen,
- einen gereizten Rachen bzw. Kratzen im Hals ohne Erkältung.

2.3.2 Short Form-12 Health Survey (SF-12)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde für die Erwachsenen der sogenannte „Short Form-12 Health Survey“ (kurz: SF-12) eingesetzt. Dieser aus 12 Fragen bestehende Fragebogen ist eine aus zwei Subskalen (emotionale und körperliche Befindlichkeit) bestehende Kurzform des weitverbreiteten „SF-36 Health Survey“ (mit 8 Subskalen, (6)). Durch den Einsatz dieses Erhebungsinstruments kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität leicht mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden (7). Ein höherer Skalenwert bedeutet für beide Subskalen eine bessere Lebensqualität.

2.3.3 Berufliche Situation

Bei der Erfragung der beruflichen Situation wurde zwischen Schülern bzw. Studenten und weiteren Probanden unterschieden. Bei den Letzteren wurden Art und Umfang ihrer Beschäftigung erfragt. Zusätzlich wurde die Zeit erhoben, welche die Probanden zu Hause verbringen. Darüber hinaus wurde das Vorhandensein von Tierhaltungsbetrieben in der Arbeitsplatzumgebung erfragt.

2.3.4 Rauchgewohnheiten

Es wurden nach den Rauchgewohnheiten der Probanden inklusive Dauer und Intensität sowie der Passivrauchexposition gefragt.

2.3.5 Wohnung und Wohnumfeld

Die Fragen zum Wohnumfeld stammten aus dem Fragebogen der ALEX-Studie (2) sowie dem Bundesgesundheitsurvey (8). Zusätzlich zu diesen validierten Fragebogeninstrumenten wurden Fragen zur subjektiven Exposition gegenüber Einrichtungen der Veredelungswirtschaft in Anlehnung an die AABEL-Studie speziell für diese Untersuchung entwickelt. Insgesamt wurden folgende Bereiche erfasst:

- Haustierhaltung
- Leben auf einem Bauernhof (jetzt und in der Kindheit)

- Regelmäßiger Tierstallkontakt
- Tierhaltungsbetriebe in der Wohnumgebung (jetzt und in der Kindheit)
- Wohnorte während der Kindheit
- Subjektive Lärm- und Geruchsbelastung im Wohnumfeld

2.3.6 Erstellung der Adresslisten

Die Adressen wurden von den Einwohnermelderegistern der jeweiligen Gemeinden elektronisch zur Verfügung gestellt. Für diese wurden Probandennummern nach folgendem Schema vergeben: Die siebenstellige Probandennummer setzte sich aus dem Untersuchungsort (Ziffer von 1 bis 4), der Teilstichprobe (8=klinische Untersuchung, 2=nur Fragebogen), der fortlaufenden Adressnummer sowie einer Prüfziffer zusammen.

2.3.7 Anschreiben an die Probanden

Die Einladung der Probanden und der Fragebogenversand erfolgten von dem örtlichen Untersuchungszentrum. Von diesem wurden Briefe mit den *Tabelle 2-1* aufgeführten Unterlagen an die Probanden verschickt. Alle Probanden einer Gemeinde wurden gleichzeitig an einem Tag angeschrieben, damit die Teilnehmer zur gleichen Zeit über die Studie informiert waren. Dies sollte verhindern, dass innerhalb der Gemeinde „Gerüchte“ über den Inhalt der Briefe entstehen. Ausnahme bildete Garrel, wo aufgrund von Problemen bei der Stichprobenziehung das Anschreiben zweiphasig erfolgte.

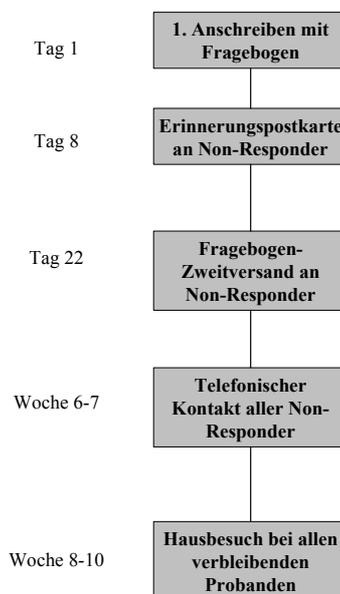
Tabelle 2-1: Anschreiben an die Probanden

	Ohne Einladung zur medizinischen Untersuchung	Mit Einladung zur medizinischen Untersuchung
1	Einladungsschreiben	Einladungsschreiben 2
2	Fragebogen	Fragebogen
3	Angabe der Telefonnummer zur Terminvereinbarung für die klinische Untersuchung	
4	Rückumschlag mit Vermerk „Porto zahlt der Empfänger“	Rückumschlag mit Vermerk „Porto zahlt der Empfänger“

2.3.8 Zeitplan

Um die Responserate zu maximieren, war es notwendig, einige der Probanden mehrfach an die Untersuchung zu erinnern und zur Teilnahme einzuladen. Dies geschah nach dem folgenden Schema:

Abbildung 2-2: Zeitablauf der Fragebogenuntersuchung



Die Durchführung jedes einzelnen Schrittes und die genaue Einhaltung des Zeitplans waren wichtig, um die Motivation der Probanden zu erhöhen und die Teilnahmebereitschaft auf ein maximales Niveau zu bringen. So wurden Verzerrungen in den Ergebnissen der Fragebogenuntersuchung vermieden. Zusätzlich wurde für Personen, die den ausführlichen Fragebogen nicht ausfüllen wollten, ein Kurzfragebogen während des Telefonkontaktes eingesetzt (im Folgenden: „Teilnehmer am Kurzfragebogen ohne Teilnahme am ausführlichen Fragebogen“).

Neben den telefonischen Nachfassmaßnahmen wurden Hausbesuche bei zunächst 59 von 172 Nichtteilnehmern, für die keine Telefonnummer bekannt war, in einer Gemeinde vorgenommen. Nur vier der Probanden waren verzogen und konnten deshalb nicht erreicht werden (6,8%). Neben diesen 4 Ausfällen erbrachten die Hausbesuche 4 Verweigerungen und 11 tatsächliche Fragebogeneingänge. Von diesen 11 Teilnehmern waren 8 im Ausland geboren, von den verbleibenden 3 Personen war nur eine einzige zur Untersuchung vorgesehen. Die Hausbesuche wurden somit als ineffizient angesehen und im weiteren Studienverlauf nicht mehr eingesetzt.

Für jeden Probanden, der zur Teilnahme an der klinischen Untersuchung eingeladen wurde, wurde ein Probandenkontaktbogen geführt mit Angabe über Teilnahme des Probanden, Begründung für Nichtteilnahme (verzogen, verstorben, nicht auffindbar, Verweigerung) oder Beantwortung des Kurzfragebogens. Für die Teilnehmer ohne Einladung zur klinischen Untersuchung wurden die Daten direkt in die Feld-Organisationsdatenbank eingegeben. Am Ende jeder Untersuchungswoche erstellte die Firma Schwertner anhand der Probandenkontaktbögen, die in die Feld-Organisationsdatenbank eingegeben wurden, und der direkt in die Datenbank eingegebenen Daten einen Bericht über den Stand der Fragebogenerfassung.

2.3.9 Fragebogeneingabe

Die Fragebögen wurden von Mitarbeitern der LMU München in eine Datenbank (MS ACCESS) eingegeben. Hierbei erfolgte eine Doppeleingabe mit Fehlerabgleich.

2.3.10 Fragebogenpilotphase

Die Verständlichkeit der eingesetzten Fragen wurde an einigen Patienten der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU München überprüft. Um die Reliabilität des Fragebogens an Bewohnern der Studienregion zu überprüfen, wurden aus dem Einwohnermelderegister einer weiteren Gemeinde 150 Personen per Zufall ausgewählt. Diese Personen wurden mit dem Fragebogen wie unter 2.3.7 und 2.3.8 dargestellt, angeschrieben. Auf einen telefonischen Kontakt und Hausbesuche wurde hierbei jedoch noch verzichtet. Um die Reliabilität des Fragebogens zu überprüfen, wurden den gleichen Probanden 6 Wochen nach Beantwortung des ersten Fragebogens gebeten, den gleichen Fragebogen erneut zu beantworten. Insgesamt haben 82 Probanden an der Erstbefragung und 53 Probanden an der Zweitbefragung teilgenommen.

2.3.11 Telefonischer Kurzfragebogen

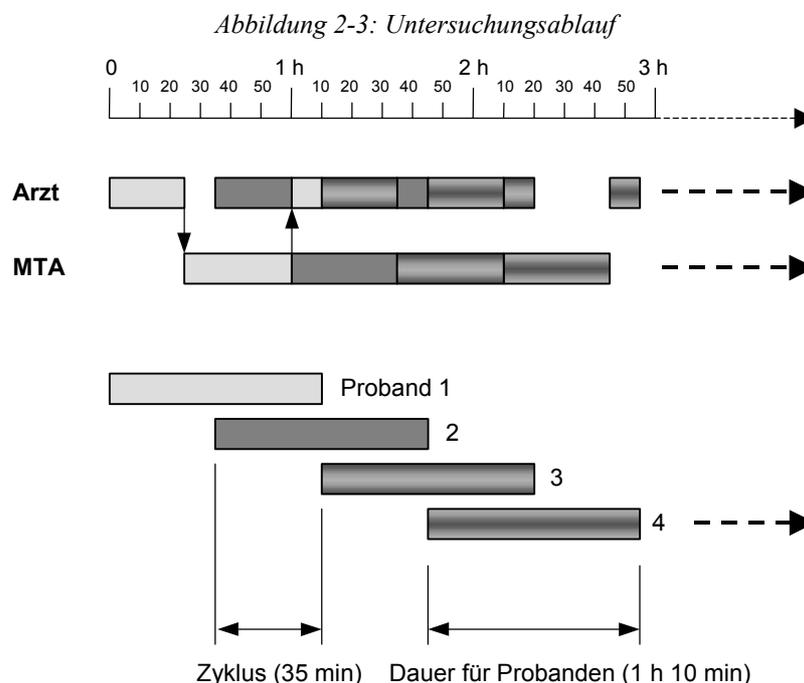
Neben der postalischen Nachfassung mit Erinnerungspostkarten und Zweitanschriften, wurden die Nichtteilnehmer auch telefonisch kontaktiert. 3.070 solche Kontakte kamen zu Stande. 907 Probanden konnten dazu motiviert werden, den Fragebogen auszufüllen. Während dieser Telefonate waren 669 Personen bereit, einen telefonischen Kurzfragebogen zu beantworten (Anhang 2.2). Von diesen 669 Probanden waren 236 dann bereit, zusätzlich den ausführlichen Fragebogen auszufüllen und sendeten diesen an das Untersuchungszentrum. Mit Hilfe dieser Angaben konnte ein etwaiger Selektionsbias sowie die Reliabilität der Fragebogenangaben abgeschätzt werden.

2.4 Ablauf der klinischen Untersuchung

7461 Probanden wurden zur Teilnahme an den klinischen Untersuchungen eingeladen. Diese Untersuchungen wurden vom Studienarzt und der Studien-MTA durchgeführt. Die medizinische Untersuchung bestand aus drei Untersuchungsteilen, der Anamnese und körperlichen Untersuchung, der Lungenfunktionsuntersuchung und der Blutentnahme. Jeder Proband durchlief dabei die folgenden Untersuchungsabschnitte:

- Arzt: Begrüßung, Erläuterung der Studie, Aufklärung über die anstehenden Untersuchungen, Erläuterung und Unterzeichnung der Einverständniserklärungen für Blutentnahme und bronchiale Provokation, Kurzanamnese, orientierende körperliche Untersuchung. Zuführung zur Lungenfunktionsuntersuchung.
- MTA: Basis-Fluss-Volumen-Kurve, Ganzkörperplethysmographie; Methacholinprovokation.
- Arzt: Kurze Befundbesprechung, Prüfung auf Vollständigkeit der Untersuchung, Blutabnahme. Verabschiedung.

Der Untersuchungsablauf ist in **Abbildung 2-3** dargestellt.



2.5 Spezifisches IgE

Bei allen Probanden, die sich mit einer Blutabnahme einverstanden erklärten, wurden venös 10 ml Blut gewonnen. Die Blutproben wurden nach der Entnahme zur Koagulation für 3 bis 6 Stunden bei Raumtemperatur gelagert und anschließend 10 Minuten bei 1000 x g zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum mit einer Pipette in Cryoröhrchen aliquotiert. Hierbei wurden mindestens zwei Aliquots von jeweils 1 ml Serum gewonnen. Die Proben wurden an die Firma Pharmacia zur IgE-Bestimmung versandt.

Folgende Sammel-IgE-Bestimmungen wurden durchgeführt:

- Test auf Allergien gegen ubiquitäre Allergene (sogenannter SX-1-Test, dieser beinhaltet die folgenden Allergene: Lieschgras, Roggen, Beifuß, Birke, Dermatophagoides pteronyssinus (Hausstaubmilbe), Cladosporium herbarum (Schimmelpilz), Katze, Hund)
- Test auf Allergien gegen „landwirtschaftstypische Allergene“ (sogenannter AX-1 Test, dieser beinhaltet folgende Allergene: Huhn, Pute, Schwein, Rind, Aspergillus (in Stallungen häufig vorkommender Schimmelpilz)).

Für diese Analysen wurde das Pharmacia CAP-System (Pharmacia Freiburg) verwendet.

Zusätzlich wurden bei einer Stichprobe von n=110 Probanden mit positiven SX-1-Test spezifisches IgE gegen Katzenallergene bestimmt. Nur 17 dieser Proben waren positiv.

Zur Qualitätssicherung wurden von Pharmacia n=88 Doppelbestimmungen des SX-1-Tests durchgeführt. Hierbei veränderte sich lediglich bei 4 Probanden (d.h. 5% der 88 Probanden) das Ergebnis. Bei diesen war die CAP-Klasse bei der zweiten Bestimmung statt 0 (entsprechend einer spezifischen IgE-Konzentration < 0,35 kU/l) 1 (entsprechend einer spezifischen IgE-Konzentration zwischen 0,35 kU/l und 0,70 kU/l).

2.6 Lungenfunktionsuntersuchung

Die Lungenfunktion wurde mit Hilfe eines Ganzkörperplethysmographen (Jaeger, Würzburg; *Abbildung 2-4*) in drei zusammenhängenden Untersuchungsabschnitten untersucht.

Mit dem Ganzkörperplethysmographen wurden in bis zu neun spirometrischen Basismessungen diagnostisch wichtige Parameter der statischen und dynamischen Lungenvolumina bestimmt. Parallel erfolgte die Messung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) und der Resistance.

Abbildung 2-4: Lungenfunktionsuntersuchung im Ganzkörperplethysmographen



In Verbindung mit folgenden, weiteren spirometrischen Messungen erfolgte im Anschluss an die Basismessung ein inhalativer bronchialer Provokationstest mit Methacholin. Die inhalative bronchiale Provokationstestung wurde mit Hilfe eines Dosimeters (Typ Medic Aid, Jaeger, Würzburg) durchgeführt.

Die Lungenfunktionsuntersuchung erfolgte:

- mehr als vier Stunden nach Benutzung eines Dosieraerosols mit einem Betamimetikum oder einem Anticholinergikum (Parasympatholytikum)
- mehr als acht Stunden nach Benutzung eines Dosieraerosols mit einem langwirksamen Betamimetikum
- mehr als acht Stunden nach oraler Medikation (Tabletten) mit einem Betamimetikum, einem Anticholinergikum (Parasympatholytikum) oder Theophyllin.

Zusätzlich wurde sichergestellt, dass die Probanden in den drei Wochen vor der Untersuchung keinen Infekt der oberen Luftwege hatten und eine Stunde vor Testbeginn nicht geraucht hatten. Falls nach insgesamt neun Versuchen der Proband nicht in der Lage war, ein technisch

einwandfreies Atemmanöver durchzuführen (9), wurde die Lungenfunktionsuntersuchung nicht ausgewertet.

2.6.1 Forciertes Atemmanöver

Im Rahmen dieses Protokolls wurden zwei Arten des forcierten expiratorischen Manövers durchgeführt:

- Für die *Ausgangsspirometrie*, nach der *Kochsalzinhalation* sowie am Ende der *Methacholinprovokation* bzw. nach der anschließenden *Broncholyse* wurde die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) gemessen, wobei die Probanden vollständig ausatmeten. Zu diesen Zeitpunkten wurden auch jeweils die Resistance und das ITGV bestimmt (Bodyplethysmographie).
- Während der *Methacholinprovokation* wurde ausschließlich die absolute expiratorische Sekundenkapazität (FEV_1) gemessen, so dass die Ausatmung durch den Untersucher nach Erreichen des Wertes beendet wurde. Hierfür war keine komplette Expiration notwendig.

Technisch unzureichende Manöver der FVC- bzw. FEV_1 -Messung wurden entsprechend der ATS-Kriterien definiert (9). Ebenfalls entsprechend diesen Kriterien wurden in die Auswertung lediglich solche Fluss-Volumen-Kurven einbezogen, bei denen der FEV_1 -Wert zwischen den Einzelmessungen um weniger als 200 ml oder 5% variierte. Der expiratorische Spitzenfluss musste mindesten 85% des besten gemessenen Wertes betragen und die Ausatemzeit länger als 6 Sekunden sein. Insgesamt wurden bis zu 9 Versuche unternommen, um reproduzierbare Fluss-Volumen-Kurven zu erreichen. Lagen mindestens zwei akzeptable Kurven vor, wurden die Fluss-Volumen-Kurven ausgewertet.

Die Auswertung der Lungenfunktionsbefunde erfolgte wöchentlich nach den Kriterien der American Thoracic Society und der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS). Die Parameter wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Vitalkapazität (VK): Höchste inspiratorische Vitalkapazität (IVK) bzw. forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVK) aller akzeptablen Kurven
- Einsekundenkapazität (FEV_1): Höchster Wert aller akzeptablen Kurven unabhängig davon, ob dieser von der gleichen Kurve wie die VK stammte.

Der Tiffeneau-Index wurde als Quotient von FEV_1 und VK bestimmt. Jeder Wert der Spirometrie wurde zusätzlich zum Absolutwert als Prozent des Sollwertes (unter Berücksichtigung

von Alter, Geschlecht und Körpergröße) dargestellt (10). Dies beinhaltet eine gewisse Unschärfe, da in der Altersgruppe der 18 bis 25 Jährigen noch nicht von einem Verlust der Lungenvolumina mit dem Alter zu rechnen ist (11). Bei der Verwendung der Absolutwerte in den multiplen Regressionsmodellen wurde stets für Alter, Geschlecht und Körpergröße adjustiert.

Neben diesem forcierten Manöver (Spirometrie) wurde auch eine Bodyplethysmographie zur Bestimmung des Resistance (R_{tot} und sR_{tot}) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) durchgeführt. Aufgrund eines technischen Defektes am Bodyplethysmographen, der von Mai bis Dezember 2003 auftrat (defekte Dichtung an der Tür des Bodyplethysmographen), den die Firma Jaeger erst nach 6 Monaten beheben konnte, liegen diese Werte für ca. 25% der Teilnehmer nicht vor. Dies betrifft überwiegend zwei Studienorte, so dass der Fehler die Ergebnisse systematisch beeinflussen könnte. Aus diesem Grund musste auf eine weitere Auswertung dieser Parameter verzichtet werden.

2.6.2 Methacholinprovokation

Ziel der Methacholinprovokation war die Inhalation kontinuierlich ansteigender Dosen von Methacholin (Provocholine 1,25% und 6,67%) und die Erfassung eventueller Veränderungen des FEV_1 durch wiederholte spirometrische Messungen. Die kumulative Dosis von Methacholin, die benötigt wird, um einen Abfall des FEV_1 um 20% - ausgehend von der Kontrollmessung mit Lösungsmittel (NaCl 0,9%) - zu erzeugen, wurde berechnet (PD 20).

Um in die Methacholinprovokation eingeschlossen zu werden, mussten die Probanden in der Lage sein, mindestens zwei technisch zufriedenstellende Atemmanöver zur Bestimmung von FEV_1 und FVC durchzuführen. Außerdem durfte keine Obstruktion vorliegen. Von der Methacholinprovokation ausgeschlossen wurden Probanden mit Zustand nach Herzinfarkt, Teilnehmer, die Medikamente zur Behandlung anderer Herzerkrankungen, zur Behandlung von Epilepsie oder Betablocker einnahmen, Personen, bei denen ein Aortenaneurysma vorlag, Schwangere, Mütter in der Stillzeit sowie Probanden mit einem Blutdruck von über 200 zu 100 mmHg.

Durchführung der Methacholinprovokation

Die Methacholinprovokation wurde nach dem Protokoll des European Respiratory Health Survey (12) durchgeführt. Da während der NiLS-Studie der APS-Vernebler anstelle des im ECRHS verwendeten MEFAR-Verneblers eingesetzt wurde, mussten die Methacholinkon-

zentrationen entsprechend den Verneblercharakteristika angepasst werden. Hierfür wurden vorab physikalische Vergleichsmessungen durch die Firma Inamed (Gauting) vorgenommen und die notwendige Dosis anhand dieser Ergebnisse bestimmt (13). Die genaue Methodik sowie die Ergebnisse der physikalischen Messungen sind dem Abschlussbericht der Firma Inamed zu entnehmen (14).

Die Standardinhalation mit der Provokationslösung wurde folgendermaßen durchgeführt:

1. langsame Ausatmung bis zur funktionellen Residualkapazität
2. langsame Einatmung, die Inspirationszeit sollte deutlich länger als die Verneblungszeit sein (Richtwert: 3 Sekunden)
3. Ausatmung.

Nach sechs Sekunden wurde die Prozedur wiederholt, bis die entsprechende Anzahl von Inhalationen erreicht war. Zwei Minuten nach Inhalation wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Sobald zwei FEV₁-Manöver aufgezeichnet waren, wurde die Methacholinprovokation durch Gabe der nächsten Dosis fortgesetzt. Dazu wurde zunächst der Ausgangswert der Einsekundenkapazität nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) bestimmt.

Anschließend wurde die Methacholinprovokation nach dem kurzen bzw. langen Protokoll durchgeführt. Beim langen Protokoll wurden die Konzentrationen verdoppelt, beim kurzen vervierfacht. Probanden, von denen anzunehmen war, dass sie hyperreagibel sind, wurden nach dem langen Protokoll provoziert. Probanden, welche bei Beginn mit dem kurzen Protokoll unerwartet überempfindlich reagierten, wechselten während der Methacholinprovokation zum langen Protokoll, um eine zu starke Bronchokonstriktion zu verhindern.

Die Entscheidung über den Einsatz des kurzen oder langen Protokolls orientierte sich an der individuellen Gesundheitssituation des Probanden. Der Gesundheitszustand wurde vor Durchführung der Methacholinprovokation vom Studienarzt beurteilt. Grundlage für eine zu vermutende bronchiale Überempfindlichkeit (= langes Protokoll) war das Vorliegen mindestens eines der folgenden Symptome:

1. Giemende Atemgeräusche in den 12 Monaten vor der Teilnahme
2. Aufwachen mit Engegefühl im Brustkorb in den 12 Monaten vor der Teilnahme
3. Kurzatmigkeit in Ruhe in den 12 Monaten vor der Teilnahme
4. Aufwachen mit Luftnot in den 12 Monaten vor der Teilnahme

5. Allgemeine Atembeschwerden

6. Jemals Asthma

Die Methacholinprovokation erfolgte nach dem in *Tabelle 2-2* dargestellten Protokoll.

Tabelle 2-2: Protokoll der Methacholinprovokation (Verneblerleistung: 1,27 µl/s)

Konzentration (%)	Verneblungszeit (s)	Anzahl der Inhalationen		Kumulative Dosis (mg)	Nummer der Dosis
		Langes Protokoll	Kurzes Protokoll		
1,25	0,3	1		0,00475	1
1,25	0,3	1	2	0,0095	2
1,25	0,5895	1		0,0188	3
1,25	0,5895	2	3	0,0375	4
6,67	0,4439	1		0,075	5
6,67	0,4439	2	3	0,150	6
6,67	0,5918	3		0,300	7
6,67	0,5918	6	9	0,600	8
6,67	0,5918	12	12	1,200	9

Die Methacholinprovokation wurde beendet, wenn die kumulative Dosis von 1,2 mg Methacholin erreicht oder die Einsekundenkapazität um mindestens 20% vom Ausgangswert abgefallen war.

2.6.3 Broncholyse

Eine abschließende Broncholyse (Bronchodilatation: Medikamentöse Erweiterung der verengten Atemwege) wurde bei solchen Probanden durchgeführt, deren Einsekundenkapazität entweder zu Beginn unter 80% des Sollwertes lag oder während der Provokation mehr als 10% vom Ausgangswert abgefallen war. Ausschlusskriterien hierfür waren Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten, Einnahme von Medikamenten gegen Herzerkrankungen, Epilepsie oder Betablocker, Schwangerschaft und Stillzeit. Es wurden max. 400 µg Berotec gegeben. Zehn Minuten nach Inhalation des Broncholytikums wurde der Erfolg der Broncholyse mittels Fluss-Volumen-Kurven überprüft.

2.7 Potenzielle Störgrößen

Eine Übersicht über die verwendeten Definitionen für die potenziellen Störgrößen gibt *Tabelle 2-3*. Aus dem Geburtsdatum und dem Stichtag 1. Januar 2003 errechnete sich das Alter jedes Probanden. Das Geburtsland wurde analog zum ECHRS (12) kodiert. Die Fragen, ob die Eltern jemals Asthma, Ekzeme, Hautallergien oder allergischen Schnupfen hatten, wurden zusammengefasst zur Variable „Allergie der Eltern“. Auch die anschließenden Fragen, ob die Eltern regelmäßig während der Kindheit des Probanden geraucht haben, wurden zusammengefasst zu „Passivrauchexposition in der Kindheit“.

Die Fragebogenantworten auf die Frage nach dem höchsten Schulabschluss wurden in zwei Kategorien unterteilt. In der ersten Kategorie waren Probanden mit einem Haupt- bzw. Volksschulabschluss, Abschluss der Realschule bzw. der Polytechnischen Oberschule sowie Personen ohne Abschluss. Die zweite Kategorie bildeten Probanden, die mindestens 12 Jahre zur Schule gegangen waren, also mit Fachhochschulreife, Abitur oder anderem Abschluss. Da alle Probanden mindestens 18 Jahre alt waren, wurden diejenigen, die noch keinen Abschluss haben, zu der zweiten Kategorie gezählt. Die Frage 13 im Fragebogen nach der Berufs- und Erwerbstätigkeit wurde zusammengefasst zu der Variable „Berufstätig“.

Die Textangaben der Probanden bezüglich ihres Berufes wurden mit Hilfe der Job-Exposure-Matrix (16) einer beruflichen Exposition zugeordnet. So konnte unter anderem festgestellt werden, ob jemand einem erhöhtem beruflichem Asthmarisiko ausgesetzt war oder im ländlichen Umfeld arbeitete. Über diese neue Variable und Frage 54 des Fragebogens wurde zusätzlich definiert, ob jemand im ländlichen Umfeld arbeitet bzw. wohnt. Die Probanden wurden hierdurch unterteilt in Personen mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft. Hierbei wurde auch der kindliche Kontakt zur Landwirtschaft (Frage 55 und 59) berücksichtigt. Nach dieser Variablen wurden die logistischen Modelle stratifiziert.

Die Frage, wie viele Ställe sich nach Wahrnehmung der Befragten im Umkreis von 500 Metern um den Arbeitsplatz befinden, wurde dichotomisiert. Hierbei wurden Probanden ohne Ställe in der Umgebung des Arbeitsplatzes mit Teilnehmern mit Ställen in der Umgebung des Arbeitsplatzes verglichen.

In dem Bereich „Rauchverhalten“ wurde das kumulative Maß für Rauchen „Packyears“ berechnet als Produkt der Anzahl der täglich gerauchten Schachteln Zigaretten und der Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde. Dabei wurde angenommen, dass eine Schachtel Zigaretten 20 Zigaretten, eine Zigarre fünf Zigaretten und eine Pfeife zwei Zigaretten entspricht.

Im letzten Abschnitt im Fragebogen wurde danach gefragt, seit wann der Proband in der derzeitigen Wohnung lebte. Daraus berechnete sich die Wohndauer, die später in Quartile unterteilt wurde.

Tabelle 2-3: Übersicht über die Definition der potenziellen Störgrößen aus den Fragebogenangaben

Bezeichnung	Frage im Fragebogen
Alter	Errechnet aus Frage 1 (<i>Wann wurden Sie geboren?</i>) zum Stichtag 01.01.2003
Geburtsland	Frage 2 (<i>In welchem Land wurden Sie geboren?</i>) zusammengefasst nach Westdeutschland, Ostdeutschland, Sonstige Länder
Geschlecht	Frage 3: <i>Sind Sie männlich oder weiblich?</i>
Allergie der Eltern	Frage 6 und / oder 7 bejaht (<i>Hatten Ihr Vater bzw. Ihre Mutter jemals Asthma, Ekzeme, ...?</i>)
Passivrauchexposition in der Kindheit	Frage 8 und / oder 9 bejaht (<i>Rauchte Ihr Vater bzw. Ihre Mutter jemals regelmäßig ...?</i>)
Schulabschluss	Frage 12 (<i>Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?</i>) zusammengefasst zu 1) kein, Haupt-, Volks- oder Realschulabschluss; 2) höherer Schulabschluss
Berufstätig	Frage 13 (<i>Angabe zur Berufs- oder Erwerbstätigkeit</i>) mindestens in Teilzeit
Kontakt zur Landwirtschaft	Frage 14 (<i>aktueller Beruf</i>) bzw. Frage 15 (<i>Branche</i>) geben Hinweise auf beruflichen Kontakt zur Landwirtschaft und / oder Frage 54 (<i>Leben Sie derzeit auf einem Bauernhof?</i>), Frage 55 (<i>Haben Sie in den ersten drei Jahren auf einem Bauernhof gelebt?</i>), Frage 59 (<i>Haben Sie sich in Ihrer Kindheit oder Schulzeit regelmäßig in einem Tierstall aufgehalten?</i>) bejaht
Ställe in Arbeitsplatzumgebung	Mindestens 1 Tierstall in Frage 19 (<i>Befinden sich im Umkreis von etwa 500 m um Ihren derzeitigen Arbeitsplatz ... größere Tierställe?</i>) angegeben
Rauchverhalten	Einteilung in Raucher (Frage 62: <i>Haben Sie schon einmal 1 Jahr geraucht</i> und Frage 64: <i>Rauchen Sie jetzt</i> bejaht), Exraucher (nur Frage 62 bejaht) und Nichtraucher (Frage 62 und 64 verneint)
Wohndauer	Errechnet aus Frage 74 (<i>Seit wann wohnen Sie in Ihrer derzeitigen Wohnung?</i>) zum Stichtag Ausfülldatum des Fragebogens, Einteilung in Quartile

2.8 Zielgrößen („Outcomes“)

2.8.1 Fragebogenangaben zu Atemwegssymptomen und -erkrankungen

Entsprechend der Zielsetzung der Studie wurden die Fragebogenangaben zu Atemwegssymptomen und -erkrankungen als Zielgrößen betrachtet. In erster Linie waren das die Fragen 23 bis 43 im Fragebogen (vgl. **Tabelle 2-4**). Hierbei wurden die Fragen 29 und 31 zur chronischen Bronchitis zusammengefasst. Hautekzeme wurden dann angenommen, wenn der Proband über Hautallergien (Frage 38) und Hautausschlag über 6 Monate (Frage 39) berichtete. Eine Schleimhautirritation wurde bei den Probanden als vorhanden angenommen, die sowohl eine gereizte Nase, einen gereizten Hals und gereizte Augen in Frage 40 angaben.

Tabelle 2-4: Übersicht der Zielgrößen und die zugrundegelegte Frage aus dem Fragebogen

Bezeichnung	Frage im Fragebogen
Giemen (in den letzten 12 Monaten)	Frage 23: <i>Haben Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb gehört?</i>
Giemen ohne eine Erkältung (in den letzten 12 Monaten)	Frage 24: <i>Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren?</i>
Luftnot (in den letzten 12 Monaten)	Frage 25: <i>Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten durch einen Anfall von Luftnot aufgewacht?</i>
allergische Rhinitis (jemals) Asthma	Frage 37: <i>Haben Sie allergischen Schnupfen, z.B. "Heuschnupfen"?</i> Frage 32: <i>Haben Sie jemals Asthma gehabt?</i>
Asthma und allergische Rhinitis	Frage 32 und Frage 37: wenn beide mit „ja“ beantwortet sind, dann ist diese Variable auch „ja“
Asthma ohne allergische Rhinitis	Frage 32 mit „ja“ und Frage 37 mit „nein“ beantwortet ist, dann ist diese Variable ja
von einem Arzt bestätigtes Asthma (jemals)	Frage 33: <i>Wurde dies durch einen Arzt bestätigt?</i>
(gegenwärtige) Asthmamedikation	Frage 36: <i>Nehmen Sie gegenwärtig Medikamente gegen Asthma ein (einschließlich Inhalationen, Dosieraerosolen, Sprays, Inhalierpulver, Diskus oder Tabletten)?</i>
(Haut-) Ekzeme	Frage 38 (<i>Haben Sie jemals Ekzeme oder irgendwelche Arten von Hautallergien gehabt?</i>) und Frage 39 (<i>Hatten Sie jemals einen juckenden Hautausschlag, der für mindestens 6 Monate immer wieder schlimmer und besser geworden ist?</i>): wenn beide mit „ja“ beantwortet sind, dann ist diese Variable auch „ja“

Bezeichnung	Frage im Fragebogen
aufgewacht durch Hustenanfall (in den letzten 12 Monaten)	Frage 26: <i>Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten wegen eines Hustenanfalls aufgewacht?</i>
Husten am Morgen	Frage 27: <i>Husten Sie gewöhnlich im Winter als erstes nach dem Schlafen?</i>
Husten zu jeder Tageszeit	Frage 28: <i>Husten Sie gewöhnlich im Winter während des Tages oder in der Nacht?</i>
chronischer Husten (mindestens 3 Monate im Jahr)	Frage 29: <i>Husten Sie derart mindestens 3 Monate jährlich?</i>
chronische Bronchitis	Frage 29 (<i>Husten Sie derart mindestens 3 Monate jährlich?</i>) und Frage 31 (<i>Haben Sie solchen Auswurf an den meisten Tagen für mindestens 3 Monate jährlich?</i>): wenn beide mit „ja“ beantwortet sind, dann ist diese Variable auch „ja“
Auswurf am Morgen	Frage 30: <i>Haben Sie im Winter gewöhnlich als erstes am Morgen Auswurf?</i>
chronischer morgendlicher Auswurf	Frage 31: <i>Haben Sie solchen Auswurf an den meisten Tagen für mindestens 3 Monate jährlich?</i>
Schleimhautirritation	Frage 40: <i>Haben Sie <u>mindestens einmal pro Woche</u></i> <ul style="list-style-type: none"> a) <i>eine gereizte Nase</i> b) <i>gereizte oder gerötete Augen</i> c) <i>Einen gereizten Rachen oder ein Kratzen im Hals, auch wenn Sie nicht erkältet sind?</i> wenn alles drei Angaben mit „ja“ beantwortet sind, dann ist diese Variable auch „ja“
Nasennebenhöhlenentzündung (2 mal oder öfter)	Frage 41: <i>Hatten Sie jemals eine Nasennebenhöhlenentzündung (Stirnhöhlenentzündung, Kieferhöhlenentzündung)?</i>
Nasenpolypen-Operation	Frage 42: <i>Hatten Sie jemals eine Operation zur Entfernung von Nasenpolypen?</i>
Operation an Nasennebenhöhlen	Frage 43: <i>Wurden Sie schon einmal an den Nasennebenhöhlen (Stirnhöhlen, Kieferhöhlen) operiert?</i>

2.8.2 Fragebogenangaben zur Lebensqualität

Aus den Antworten auf die 12 Fragen des SF-12 wurde jeweils ein Summenscore für die körperliche und psychische Dimension der Gesundheit berechnet (6). Die Mittelwerte, die Standardabweichung sowie die Quartile für die Subgruppe der Erwachsenen sind im Ergebnisteil dargestellt. Grundsätzlich können der Summenscore für das psychische Wohlbefinden Werte von 6-72 und der Summenscore für die körperliche Funktionsfähigkeit Werte von 9-70 annehmen. Je höher der Scorewert ist, desto gesünder sind die untersuchten Teilnehmer in den definierten Bereichen.

Zusätzlich wurde der SF-12 Score durch einen Vergleich mit Hilfe der Referenzwerte aus der Allgemeinbevölkerung dichotomisiert. Hierbei wurde ein niedriger SF-12 Wert als ein unter dem 25%-Perzentil der allgemeinen deutschen Bevölkerung liegender Score angenommen (15). Dieser niedrige SF-12 Wert wurde für Männer und Frauen separat berechnet.

2.8.3 Klinische Untersuchung zur allergischen Sensibilisierung und Atemwegsgesundheit

Neben den Ergebnissen der Fragebogenuntersuchung wurden die Befunde der klinischen Untersuchungen als Zielgrößen verwendet (*Tabelle 2-5*).

Das Ergebnis der Analysen auf spezifisches IgE im Serum wurde als positiv gewertet, wenn die SX1- bzw. die AX1-Werte größer als 0,7 kU/l waren.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsbefunde (Vitalkapazität, Einsekundenkapazität, Tiffeneau-Index) wurden als Absolutwerte sowie im Verhältnis zu den alters-, geschlechts- und größenstandardisierten Sollwerten dargestellt. Um die Ergebnisse in Beziehung zu klinischen Befunden setzen zu können, wurde darüber hinaus eine Obstruktion als ein Tiffeneau-Index von <80% des Sollwertes definiert. Probanden, deren Einsekundenkapazität in der bronchialen Provokation mit Methacholin um mehr als 20% abfiel, wurden als bronchial hyperreagibel definiert.

Tabelle 2-5: Übersicht über die Definition der Zielgrößen der klinischen Untersuchungen

Bezeichnung	Ergebnis der klinischen Untersuchung
Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene	SX1 >0,7 kU/l
Sensibilisierung gegen landwirtschafts-spezifische Allergene	AX1 >0,7 kU/l
Obstruktion	Tiffeneau-Index (FEV ₁ /FVC) <80% des Sollwertes
Bronchiale Hyperreagibilität	Abfall des FEV ₁ unter Methacholingabe >20%

2.9 Expositionsabschätzung

2.9.1 Objektive Exposition

Für die Expositionsabschätzung im Rahmen der AABEL- und NiLS-Studie (17) wurde vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt ein Expositionsmodell entwickelt. Hierzu wurde zunächst für jede einzelne Stallanlage in der Wohnumgebung die darin enthaltene Tierart und die Bestandsgröße festgestellt. Diese Daten („Stalldatenbank“) wurden von den Landkreisen Cloppenburg, Vechta und Emsland zur Verfügung gestellt (Stand: Ende 2000).

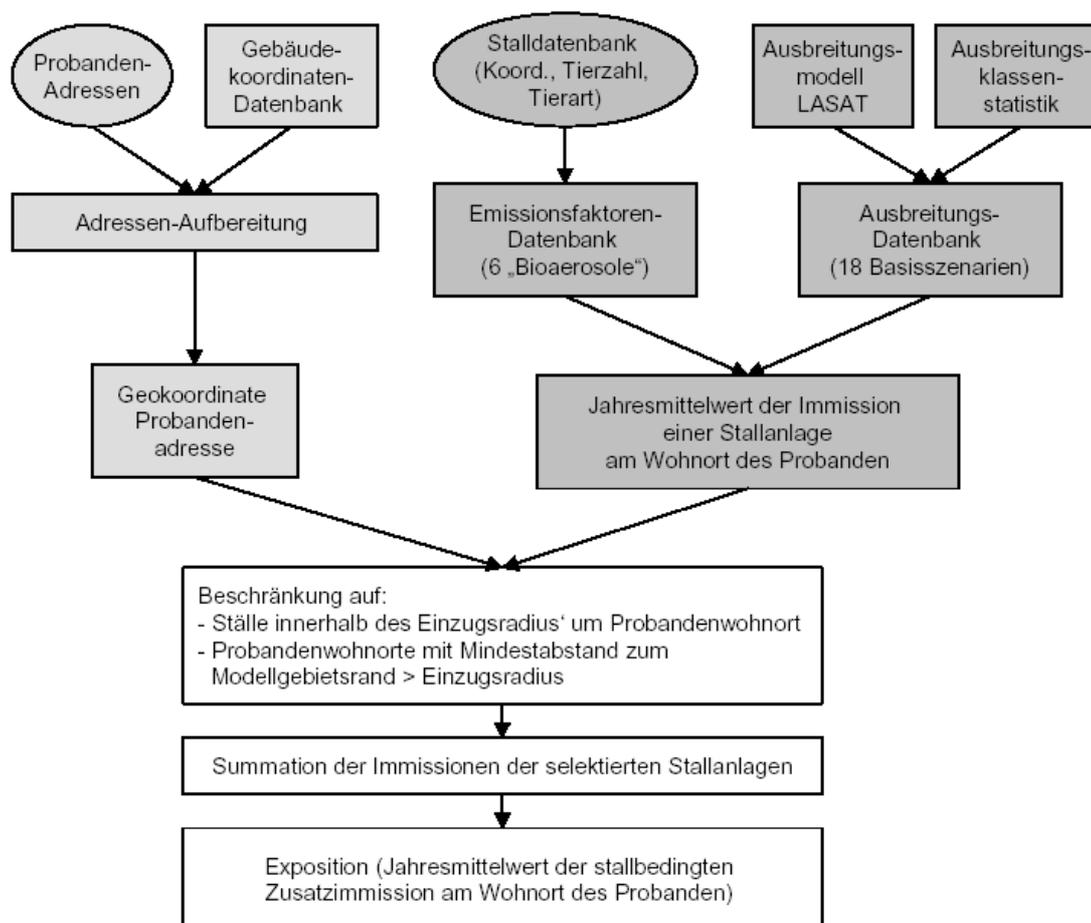
Die hieraus ermittelte Quellstärke wurde als Eingabegröße für das numerische Ausbreitungsmodell LASAT verwendet, mit dem die Immission an der Wohnung berechnet wurde (vgl. **Abbildung 2-5**). Die Lage der Wohnung relativ zur Stallanlage ergibt sich aus Geokoordinaten, die vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt zuvor für die Wohnungen ermittelt wurden. Hierfür wurde die Datenbank der Landesvermessung und Geobasisinformation Niedersachsen (LGN) verwendet. Darüber hinaus wurden in der Ausbreitungsrechnung die in der Region vorherrschenden meteorologischen Bedingungen berücksichtigt (17).

Der Expositionsbegriff wurde analog zum AABEL-Projekt wie folgt definiert:

„Als Exposition eines Probanden wird der arithmetische Jahresmittelwert derjenigen Konzentration eines Luftinhaltsstoffes (Bioaerosols) in der Außenluft an der Wohnung des Probanden festgelegt, die ausschließlich durch die Emission von Bioaerosolen aus den Stallanlagen in der Umgebung der Wohnung bedingt ist“ (17). Die Belastung aus anderen Quellen (z.B. Güllefahrten) wird hierbei nicht eingeschlossen.

Die Gesamtexposition nach dieser Definition wurde als Summe der Immissionen aus Stallanlagen im Einzugsradius der Wohnung bestimmt. Da die Daten zu Tierhaltungsbetrieben nur für die Untersuchungsregion selbst, nicht aber für die außerhalb der Region liegenden Bereiche vorlagen, konnte die Exposition für Probanden aus dem Randbereich nicht exakt bestimmt werden. Diese Probanden mussten dann aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen werden. Es wurde daher nur die Exposition durch Tierhaltungsbetriebe im Umkreis von 500 und 2000 Metern um die Wohnung des Probanden berechnet. Immissionen aus weiter entfernten Stallungen wurden in den Modellen nicht berücksichtigt, da sonst eine zu große Anzahl von Teilnehmern aus den Auswertungen hätten ausgeschlossen werden müssen.

Abbildung 2-5: Grundschemata der Expositionsmodellierung (aus (17); S. 13)



Die Immission wurde vom NLGA für die Gesamtkeime, Pilze, Staub (atembare und alveolengängige Fraktion) und Endotoxine (ebenfalls atembare und alveolengängige Fraktion) berechnet (17). Da sich eine sehr starke Korrelation zwischen den Pilz-, Gesamtkeim-, Staub- und Endotoxinkonzentrationen herausstellte, wurde im vorliegenden Bericht stellvertretend für die gesamten Bioaerosole lediglich die Endotoxinkonzentration (atembar und alveolengängig) als Exposition betrachtet. Aufgrund der starken Korrelation der Expositionsparameter hätte die Verwendung weiterer modellierter Expositionsparameter keinen zusätzlichen Informationsgewinn gebracht.

Die Endotoxinkonzentration wurde zur besseren Vergleichbarkeit mit der internationalen Literatur in Endotoxineinheiten (Endotoxin Units = EU) umgerechnet ($0,1 \text{ ng/m}^3 = 1 \text{ EU/m}^3$).

Eine Übersicht über das verwendete Ausbreitungsmodell findet sich im Endbericht der AABEL-Studie (17). Darüber hinaus wird eine genauere Beschreibung des Modells in Berichtsform derzeit erstellt (persönliche Mitteilung Dr. Hehl, NLGA).

Eine weitere objektive Expositionsabschätzung war die Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung des Probanden aus der Stalldatenbank. Mit dieser objektiven Anzahl der Tierställe wurde die selbstberichtete Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung des Probanden aus dem Fragebogen verglichen (vgl. Kapitel 2.9.2).

2.9.2 Subjektive Exposition

Von 89,5% der Probanden lag die Fragebogenangabe vor, wie viele Ställe sich im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung des Teilnehmers befanden.

Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass eine subjektive Geruchsbelästigung einen Einfluss auf die Gesundheit haben kann, deshalb wurde diese subjektive Exposition mitberücksichtigt. Die Frage 71 im Fragebogen lautete: „Wie stark fühlen Sie sich in Ihrer Wohnumgebung von Gerüchen belästigt?“. Als Antwortmöglichkeit stand eine Likert-Skala von „Gar nicht“ bis „Stark“ zur Verfügung. Anschließend wurde gefragt, was die Hauptursache für diese Geruchsbelästigung war. Es wurde unterteilt in „Straßenverkehr“, „Industrie“, „Gülleausbringung“, „sonstige landwirtschaftliche Quellen“ und „sonstige Quellen“. Rund 90% der Probanden gaben hierbei eine der landwirtschaftlichen Quellen an. Es wurde daher für die weitere Auswertung davon ausgegangen, dass primär die Landwirtschaft als Quelle für Geruchsbelästigung wahrgenommen wird.

2.9.3 Pilotmessungen zur Endotoxinbelastung

Zwischen Februar und April 2004 sowie im Juli 2004 wurden in den Gärten von 34 Probanden Proben genommen. Ziel war es, die Höhe der im Modell ermittelten Expositionsdaten durch objektive Messungen der Umweltexposition zu überprüfen.

Die Probanden wurden nach der errechneten Endotoxinkonzentration so ausgewählt, dass eine möglichst breite Streuung der Endotoxinkonzentration zu erwarten war. An jedem Probenahmeort wurde in jedem Untersuchungszeitraum (Frühjahr bzw. Sommer) jeweils eine 24-Stunden-Messung durchgeführt. Diese Messungen erfolgten nicht während der Gülleausbringung (oder kurz danach), da diese die "durchschnittliche" Jahresimmission, die hier erfasst werden sollte, stark beeinflussen könnte.

Die Sammlung erfolgte stationär mit aktiven Pumpen unter Verwendung eines Luftdurchflusses von 3,5 l/min. Nach Beendigung wurde das Gerät ausgeschaltet und die Dauer der Messung notiert.

Die Analyse der Filter wurde im Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Glasfaserfilter wurden in ein Quarzglas gegeben und die Endotoxine mit endotoxinfreiem Wasser (7 ml) unter Schütteln (1,5 h) extrahiert. Anschließend wurden die Extrakte für 3 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Nach entsprechender Verdünnung (je nach erwarteter Konzentration 1:1, 1:10, 1:100) und Auftrag auf eine Mikrotiterplatte erfolgte die Bestimmung mittels Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL). Es wurde ein kinetischer Farbtest (Endochrome, Charles River) verwendet. Quantifiziert wurde mit einer jeweils frisch erstellten Eichkurve. Das Ergebnis wurde auf den gesamten Filter bezogen (EU/Filter). Aus diesen Daten wurde bei bekanntem Luftdurchsatz (m^3) die Endotoxinkonzentration in der Luft (EU/m^3) berechnet. Zur Qualitätssicherung wurde jeder Probe ein Standard zugesetzt, der zwischen 50% und 200% betragen musste. Lagen Proben außerhalb dieses Bereiches, wurde weiter verdünnt. Zusätzlich wurde bei jeder Serie ein laborinterner Kontrollstandard mitgeführt.

Außerdem wurden zu den Proben standardmäßig drei Kontrollmessungen durchgeführt: Doppelmessungen sowie Leerproben im Feld und Labor. Diese Kontrollen lagen in normalem Bereich.

2.10 Statistische Modelle

2.10.1 Deskriptive Darstellung und Gruppenvergleiche

Für kategoriale Daten zweier Gruppen (zum Beispiel „Teilnehmer“ und „Nichtteilnehmer“) wurden Prävalenzen und 95%-Konfidenzintervalle dargestellt und das statistische Signifikanzniveau mittels Chi²-Tests ermittelt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung sowie als 25%-, 50%- (Median) und 75%-Quartil dargestellt. Für die Endotoxinkonzentrationen wurden zusätzlich der geometrische Mittelwert und die geometrische Standardabweichung berechnet. Der Vergleich der kontinuierlichen Variablen erfolgte über die p-Werte des t-Tests bzw. in den Fällen, in denen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, über die p-Werte des U-Tests nach Mann und Whitney.

2.10.2 Reliabilität

Im Laufe der Studie entstanden zwei Möglichkeiten, die Fragebogenangaben auf ihre Test-Retest-Reliabilität zu überprüfen. Im Rahmen der Pilotstudie wurden dieselben 150 Probanden zweimal im Abstand von 6 Wochen angeschrieben und um das Ausfüllen eines identischen Fragebogens gebeten. Darüber hinaus wurden bei einigen Teilnehmern während der telefonischen Nachfassmaßnahmen Kurzfragebögen erfasst und zusätzlich zu einem späteren Zeitpunkt von den Probanden der schriftlich-postalische ausführliche Fragebogen beantwortet. Um die Reliabilität zu überprüfen, wurden die prozentualen Anteile der Zustimmung, die prozentualen Anteile an positiver Übereinstimmung sowie der negativen Übereinstimmung und der Kappa-Index berechnet.

2.10.3 Bildung der logistischen Regressionsmodelle

Um die Assoziation zwischen der Exposition und den Atemwegssymptomen bzw. -erkrankungen zu bestimmen, wurde die aus dem Modell errechnete Endotoxinexposition aus Tierställen im Umkreis von 500 m um die Wohnumgebung in Quartile unterteilt. Mit Hilfe des „Cochran-Armitage“-Tests wurde bestimmt, ob ein Trend in der Symptomprävalenz in Abhängigkeit von der Exposition existiert.

An diese Analyse schloss sich die logistische Regression an. In den bivariaten Analysen wurde zunächst die Assoziation zwischen den a priori definierten potenziellen Störgrößen und dem Hauptzielgröße „allergische Rhinitis“ sowie der Exposition ermittelt. In der multivariaten Analyse wurden die Odds Ratios dann für diese potenziellen Confounder adjustiert. Das

für die Hauptzielgröße „allergische Rhinitis“ ermittelte Modell wurde auch auf die anderen Zielgrößen übertragen, da nicht davon auszugehen ist, dass für diese andere Confounder eine Rolle spielen. Ausnahme waren lediglich Symptome und Befunde der chronischen Bronchitis bzw. Obstruktion sowie die Lebensqualität. So wurde in allen Modellen zur chronischen Bronchitis zusätzlich für Passivrauchexposition in der Kindheit adjustiert. In die Modelle, die die Lungenfunktionsparameter als Zielgröße beinhalteten, wurde zusätzlich die Körpergröße einbezogen.

Da für die Lebensqualität andere Faktoren wie z.B. Arbeitslosigkeit eine verzerrende Rolle spielen können, wurden für die Ergebnisse des SF-12 getrennte Regressionsmodelle entwickelt.

Zusätzlich wurde auch bei den logistischen Regressionsmodellen ein Test auf linearen Trend durchgeführt; dafür wurde die Exposition nicht als kategoriale Größe betrachtet, sondern ging als kontinuierliche Variable in das Regressionsmodell ein (18).

2.10.4 LOESS-Modelle

Um mögliche Schwellenwerte oder nicht-lineare Zusammenhänge zwischen Exposition und Zielgröße zu ermitteln, wurden lokale nicht-parametrische gewichtete Glättungsverfahren (LOESS: „Locally Optimal Estimating and Smoothing Scatter plots“) verwendet, die für potenzielle Confounder adjustiert wurden. Alle LOESS-Analysen wurden mit einer Bandweite von 0,6 durchgeführt. Zusätzlich wurden analog zur Vorgehensweise in der AABEL-Studie (17) Spline-Funktionen zur Datenanalyse verwendet. Hierfür wurden die modellierten Endotoxinkonzentrationen mittels natürlichem Spline so analysiert, dass sich die Form der Funktion an bestimmten vordefinierten Knotenpunkten ändern durfte. Diese Knotenpunkte wurden in unseren Analysen auf die Quartile der modellierten Endotoxinkonzentration gelegt. Die Ergebnisse dieses Modells wurden dann graphisch mit den LOESS-Analysen verglichen. Da die Verläufe sich zwischen den beiden Methoden nicht wesentlich unterschieden, wurden in diesem Bericht nur die Ergebnisse der LOESS-Analysen dargestellt.

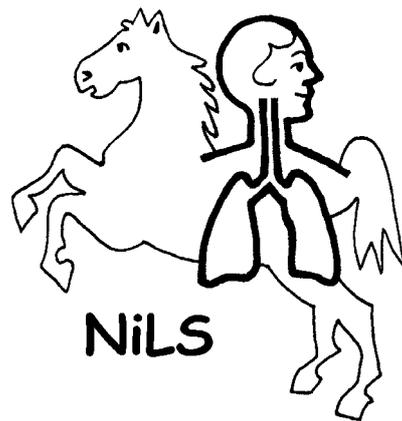
Alle statistischen Analysen wurden mit SAS 8.20 und S-Plus 6.0 durchgeführt.

2.11 Literaturverzeichnis Kapitel 2

1. Braun-Fahrländer C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
2. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9288):1129-33.
3. von Mutius E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351(9106):862-6.
4. Radon K, Ehrenstein V, Praml G, Nowak D. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med* 2004;46(4):349-56.
5. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7(5):954-60.
6. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (Handanweisung). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe-Verlag für Psychologie; 1998.
7. Radon K, Peters A, Praml G, Ehrenstein V, Schulze A, Hehl O, et al. Livestock odours and quality of life of neighbouring residents. *Ann Agric Environ Med* 2004;11(1):59-62.
8. Bellach BM. Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998. Erfahrungen, Ergebnisse, Perspektiven. *Gesundheitswesen* 1999;61 Spec No:S55-6.
9. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.

10. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16:5-40.
11. Quanjer PH. Reference values for adolescents from ages 15 to 20. Schweiz Med Wochenschr 1984;114(43):1507.
12. ECRHS. Questionnaires and Protocols. Internet: <http://www.ecrhs.org/quests.htm>.
13. Praml G, Scharrer E, de la Motte D, Nowak D, Scheuch G, Sommerer K, et al. Physical dose is not the same as biological dose: Comparison of the Mefar and the APS nebulizers. Submitted.
14. Sommerer K. Bericht: Vergleich zweier Provokationssysteme. In: inamed GmbH Gauting; 2002. p. 1-18.
15. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. Rehabilitation (Stuttg) 1996;35(3):17-27.
16. Kennedy SM, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). Occup Environ Med 2000;57(9):635-41.
17. Hoopmann M, Hehl O. Endbericht, AABEL: "Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region". Hannover, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt 2003.
18. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. Int J Cancer 2004;108(4):613-9.

KAPITEL 3: ERGEBNISSE



INHALTSVERZEICHNIS KAPITEL 3

A.	<i>Teilnahmebereitschaft, Pilotphase und Datenqualität</i>	3-5
3.1	Rücklaufdaten und Teilnahmebereitschaft	3-5
3.2	Reliabilität des Fragebogens	3-8
3.2.1	Pilotuntersuchung	3-8
3.2.2	Test-Retest-Reliabilität zwischen Kurzfragebögen und ausführlichen Fragebögen in der Hauptstudie	3-19
3.3	„Nonresponder“-Analyse mit Hilfe der telefonischen Kurzfragebögen	3-22
3.4	„Nonresponder“-Analyse zur Erfassung einer möglichen Selektion im Hinblick auf die Teilnahme an den klinischen Untersuchungen	3-24
B.	<i>Beschreibende Statistik</i>	3-26
3.5	Fragebogenangaben	3-26
3.5.1	Soziodemographische Daten	3-26
3.5.2	Bildungsstand und Berufe	3-27
3.5.3	Mögliche Störgrößen	3-29
3.5.4	Atemwegssymptome und -erkrankungen	3-31
3.5.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	3-33
3.6	Klinische Untersuchungen	3-34
3.6.1	Allergische Sensibilisierung	3-34
3.6.2	Lungenfunktionsuntersuchung	3-35
3.6.3	Methacholinprovokation	3-36
3.7	Exposition	3-37
3.7.1	Modellierte Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 bzw. 2000 Metern um die Wohnung	3-37
3.7.2	Subjektive und objektive Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung des Probanden	3-38
3.7.3	Geruchsbelästigung	3-40

C.	<i>Assoziation zwischen Markern der Exposition aus landwirtschaftlichen Betrieben und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungs- prävalenzen sowie Lungenfunktions-befunden</i>	3-41
3.8	Bivariate Analyse	3-41
3.8.1	Rohe Analyse – Gesamtkollektiv	3-41
3.8.2	Auswahl der Expositionsparameter für die weitere Analyse	3-50
3.8.3	Rohe Analyse – Stratifizierte Darstellung	3-50
3.8.4	Bivariate logistische Regressionsanalysen für die a priori definierten potenziellen Störgrößen	3-56
3.9	Multivariate Regressionsanalysen	3-58
3.9.1	Modellierte Endotoxinkonzentration: Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden	3-58
3.9.2	Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung: Daten der Landkreise	3-62
3.9.3	Subjektive Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung	3-66
3.10	LOESS-Analysen	3-69
3.11	Multivariate Regressionsanalysen unter Verwendung der aus den LOESS-Analysen abgeleiteten Knotenpunkten	3-73
D.	<i>Assoziation zwischen Markern der Exposition aus landwirtschaftlichen Betrieben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i>	3-82
3.12	Modellentwicklung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität	3-82
3.12.1	Modellierte Endotoxinkonzentration: Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden	3-82
3.12.2	Subjektive Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung	3-87
3.13	Literaturverzeichnis Kapitel 3	3-91

A. TEILNAHMEBEREITSCHAFT, PILOTPHASE UND DATENQUALITÄT

3.1 Rücklaufdaten und Teilnahmebereitschaft

Alle Personen mit deutscher Staatsbürgerschaft zwischen 18 und 44 Jahren in Garrel, Bösel, Gehlenberg, Neuvrees und Bakum wurden zur Teilnahme eingeladen (Adressen aus den Einwohnermeldeämtern, Stichtag 1. Januar 2003). Von insgesamt 10.864 angeschriebenen Probanden erhielten 9.172 eine erste Erinnerungspostkarte. 6.526 wurden mit einem zweiten Anschreiben inklusive Fragebogen nochmals an die Untersuchung erinnert. 3.679 erhielten eine zweite Erinnerungspostkarte. 6.937 der verschickten Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgesendet. 23 Fragebögen wurden von „falschen“ Personen (Geschlecht bzw. Geburtsdatum abweichend von den Angaben des Einwohnermeldeamtes) ausgefüllt und konnten daher nicht in die weitere Auswertung einbezogen werden. Eine Zusammenfassung der Teilnahmebereitschaft für die schriftlich postalische Befragung ist in **Tabelle 3-1** dargestellt. Hierbei wurde stratifiziert nach Probanden, die zusätzlich zum Fragebogen eine Einladung zur medizinischen Untersuchung erhielten, und Teilnehmern, denen lediglich der Fragebogen zugeteilt wurde. Der Begriff „Ausfall“ bezieht sich auf die Personen, die zum Beispiel nur ihren Nebenwohnsitz in den Studienorten hatten und somit nicht die Auswahlkriterien erfüllten.

Tabelle 3-1: Rücklaufdaten

	Probanden ohne Einladung zur medizinischer Untersuchung	Probanden mit Einladung zur medizinischer Untersuchung	Gesamt
Bruttostichprobe	3.403	7.461	10.864
Ausfall	231	381	612
Nettostichprobe	3.172	7.080	10.252
Rücklauf	2.217 (69,9%)	4.720 (66,7%)	6.937 (67,7%)

Insgesamt beantworteten 67,7% der Personen einen Fragebogen. Die Teilnahmebereitschaft in den verschiedenen Studienorten variierte zwischen 63% und 75%.

Das mittlere Alter der Teilnehmer und der Nichtteilnehmer zum Zeitpunkt der Befragung (Stichtag 1. Januar 2003) sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten der Geschlechter sind in **Tabelle 3-2** dargestellt. Dabei war das Alter der Teilnehmer und der Nichtteilnehmer

nicht statistisch signifikant verschieden ($p=0,08$). Statistisch signifikant mehr Frauen als Männer nahmen an der Studie teil ($p<0,01$).

Tabelle 3-2: Vergleich des Alters und Geschlechts der Teilnehmer und Nichtteilnehmer der schriftlich-postalischen Befragung

		Teilnehmer	Nichtteilnehmer
Alter (Mittelwert \pm Standardabweichung)		32,9 \pm 7,7 Jahre	32,6 \pm 7,7 Jahre
Geschlecht (n (%))	männlich	3.427 (49,4%)	1.895 (57,2%)
	weiblich	3.510 (50,6%)	1.420 (42,8%)

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, wurden zusätzlich zu der Fragebogenerhebung 69% der Probanden zufällig ausgewählt und zur medizinischen Untersuchungen eingeladen. Hierbei wurden nur Teilnehmer einbezogen, die in den alten Bundesländern geboren wurden, da für diese von ähnlichen Umweltbedingungen im Kindesalter und damit von einem vergleichbaren Erkrankungsrisiko ausgegangen werden konnte (vgl. auch 3.8.3, S. 3-50ff.).

Von den 4.720 zur medizinischen Untersuchung eingeladenen Probanden beteiligten sich 2.812 Personen an dieser. Durchschnittlich wurde jeder Teilnehmer der klinischen Untersuchung dreimal angerufen, um einen Termin zu vereinbaren, an einen Termin oder an die Einverständniserklärung zu erinnern. Bei 2.709 (96%) Untersuchungsteilnehmern konnten ein Lungenfunktionstest und bei 2.766 (98%) eine Blutentnahme durchgeführt werden.

Um eine mögliche Verzerrung der Untersuchungsergebnisse durch systematische Teilnahme von potenziell exponierten Probanden (Selektionsbias) zu überprüfen, wurde die vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (1) modellierte zusätzliche mittlere Endotoxinexposition aus landwirtschaftlichen Betrieben im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung von Teilnehmern und Nichtteilnehmer verglichen. Die Unterschiede waren gering, aber aufgrund der hohen Fallzahlen statistisch signifikant. So ergab sich für Teilnehmer eine errechnete zusätzliche Endotoxinbelastung von im geometrischen Mittel 0,17 EU/m³ im Vergleich zu 0,15 EU/m³ für Nichtteilnehmern ($p_{t\text{-Test}} < 0,05$) (**Tabelle 3-3**). Wurden alle Tierställe im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnung berücksichtigt, lag das geometrische Mittel bei 4,35 EU/m³ für die Teilnehmer und 3,97 EU/m³ für die Nichtteilnehmer ($p_{t\text{-Test}} < 0,0001$).

Tabelle 3-3: *Einatembarer Anteil der zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen am Wohnort unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Teilnehmer und Nichtteilnehmer*

EU / m³	GM ± GSD	MW ± SD	1. / 2. / 3. Quartil
Teilnehmer (N=6.233)	0,17 ± 29,08	2,29 ± 5,77	0,04 / 0,37 / 2,04
Nichtteilnehmer (N=2.930)	0,15 ± 29,37	2,04 ± 5,56	0,04 / 0,33 / 1,59

GM = geometrischer Mittelwert, GSD = geometrische Standardabweichung, MW = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.2 Reliabilität des Fragebogens

3.2.1 Pilotuntersuchung

Um die Reliabilität des Fragebogens an Bewohnern der Studienregion zu überprüfen, wurden in Vorfeld aus dem Einwohnermelderegister einer weiteren Gemeinde 150 Personen per Zufall ausgewählt. Diese Personen wurden mit dem Fragebogen wie unter 2.3.10 dargestellt angeschrieben. Auf telefonische Kontakte und Hausbesuche wurde hierbei jedoch noch verzichtet. Um die Reliabilität des Fragebogens zu überprüfen, wurden dieselben Probanden sechs Wochen nach Beantwortung des ersten Fragebogens gebeten, den gleichen Fragebogen erneut zu beantworten. Insgesamt haben 82 Probanden an der Erstbefragung und 53 Probanden auch an der Zweitbefragung teilgenommen.

Binäre Daten

Tabelle 3-4 stellt die Ergebnisse des Reliabilitätstests für die binären Daten dar. Es zeigte sich für das Rauchverhalten der Eltern, Kindergartenbesuche und Operationen an der Nase eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Erst- und Zweitbefragung. Bezüglich der Atemwegssymptome, allergischen Erkrankungen, Fragen zum Wohnumfeld und zur Lärmbelästigung war die Übereinstimmung gut. Die Übereinstimmung bei den Fragen zu Irritationen des Atemtrakts war, zumindest für den Teilbereich der Augen, mangelhaft. Diese wurden für die Hauptstudie modifiziert (vgl. *Tabelle 3-15*).

Tabelle 3-4: Test-Retest-Reliabilität für binäre Daten¹ (n.b. = nicht berechenbar)

Erstantwort	ja		nein		ja		nein		weiß	
Zweitantwort	ja		nein		nein		ja		nicht	
Rauchverhalten der Eltern										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 8 (Rauchte der Vater?) Kappa (κ)= 0,92	24	46,2	25	48,1	1	1,9	1	1,9	1	1,9
Frage 9 (Rauchte die Mutter?) Kappa (κ)= 0,92	7	13,5	43	82,7	1	1,9	0	0	1	1,9
Kindergartenbesuch										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 10: (Kindergartenbesuch vor dem 5. Lebensjahr) Kappa (κ)= 0,87	18	34,6	29	55,8	0	0	3	5,8	2	3,8
Asthmasymptome										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 27 (Giemendes Atemgeräusch? ²) Kappa (κ)= 0,60	6	11,5	40	76,9	4	7,8	2	3,8	0	0
Frage 29 (Aufwachen wegen Luftnot? ²) Kappa (κ)= n.b.	0	0	47	92,3	3	5,8	1	1,9	0	0
Frage 36 (Jemals Asthma?) Kappa (κ)= 0,73	3	5,8	47	90,4	1	1,9	1	1,9	0	0
Bronchitissymptome										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 32 (Gewöhnlich Husten im Winter?) Kappa (κ)= n.b.	4	80	0	0	0	0	1	20	0	0
Frage 34 (Gewöhnlich morgendlicher Auswurf im Winter?) Kappa (κ)= 0,46	2	4,1	42	87,5	3	6,3	1	2,1	0	0
Allergie										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 41 (Jemals allergischer Schnupfen?) Kappa (κ)= 1,00	7	13,7	44	86,3	0	0	0	0	0	0

¹ Die Fragenummer bezieht sich auf den Fragebogen der Pilotstudie

² In den letzten 12 Monaten

Erstantwort	ja		nein		ja		nein		weiß nicht	
	Zweitantwort		ja		nein		ja			
Frage 42 (<i>Jemals Ekzeme?</i>) Kappa (κ)= 0,71	16	32	27	54	6	12	1	2	0	0
Schleimhautirritation										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 43 <i>Aktuell einmal pro Woche</i> Gereizte Nase? Kappa (κ)= 0,74	10	20	35	70	4	8	1	2	0	0
Gereizte Augen? Kappa (κ)= 0,24	1	2	44	88	4	8	1	2	0	0
Gereizter Rachen? Kappa (κ)= 0,50	4	8	40	80	4	8	2	4	0	0
Operationen an der Nase										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 45 <i>(Jemals Nasenpolypenoperation)</i> Kappa (κ)= 0,86	13	25	36	69,3	2	3,8	1	1,9	0	0
Frage 46 (<i>Jemals Nasenneben- höhlenoperation</i>) Kappa (κ)= 1,0	1	1,9	51	98,1	0	0	0	0	0	0
Wohnumfeld										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 58 (<i>Wohnen auf Bauernhof in ersten 3 Lebensjahren?</i>) Kappa (κ)= 0,95	14	26,9	37	71,2	0	0	1	1,9	0	0
Frage 61 (<i>Regelmäßiger Aufent- halt in Tierstall in der Kindheit?</i>) Kappa (κ)= 0,75	17	33,3	26	51	3	5,9	3	5,9	2	3,9
Lärmbelästigung										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Frage 69 (<i>Lärm von außen?</i>) Kappa (κ)= 0,68	33	63,5	12	23,1	2	3,8	5	9,6	0	0

Ordinale und nominale Daten

Auch wenn die Übereinstimmung zur Frage nach der Anzahl der Geschwister (**Tabelle 3-5**) insgesamt sehr gut war, fielen Abweichungen um eins in der Geschwisteranzahl zwischen Erst- und Zweitbefragung auf. Diese können darauf basieren, dass die Befragten sich einmal

selbst dazu zählen und einmal nicht. Die Frage wurde daher für die Hauptstudie nochmals deutlicher formuliert (vgl. *Tabelle 3-15*).

Tabelle 3-5: Test-Retest-Reliabilität der Frage 4: Anzahl der Geschwister

n= 50	Zweitbefragung					
Erstbefragung	1	2	3	4	5	6
1	6					
2		8	1			
3		2	11			
4				14	1	
5				1	2	
6						3
Kappa (κ)	0,85					

Tabelle 3-6 zeigt eine gute Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung bei der Frage nach Asthma und allergischen Erkrankungen der Geschwister.

Tabelle 3-6: Test-Retest-Reliabilität der Frage 5: Asthma und allergische Erkrankungen der Geschwister

n= 50	Zweitbefragung			
Erstbefragung	0	1	2	3
0	32	2		
1		8	3	
2			2	
3		3	1	
4				1
Kappa (κ)	0,77			

In *Tabelle 3-7* wird die sehr gute Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung zur Frage nach dem höchsten Schul- bzw. Hochschulabschluss dargestellt. Gleiches gilt für die Berufstätigkeit (*Tabelle 3-8*).

Tabelle 3-7: Test-Retest-Reliabilität der Frage 12: Höchster Schul- bzw. Hochschulabschluss

n= 45	Zweitbefragung				
Erstbefragung	Lehre	Berufsschule	Universität	Ausbildung	keine
Lehre	16				
Berufsschule		21			
Universität			3		
Ausbildung				2	
Keine		2			1
Kappa (κ)	0,93				

Tabelle 3-8: Test-Retest-Reliabilität der Frage 13: Angabe zur Berufstätigkeit

n= 50	Zweitbefragung			
Erstbefragung	Vollzeit	Halbtags	Teilzeit	Nicht
Vollzeit	24	2		1
Halbtags		10		
Teilzeit		1	8	
Nicht				4
Kappa (κ)	0,88			

Die Übereinstimmung (*Tabelle 3-9*) der Erst- und Zweitbefragung zur Frage nach Tierställen in Arbeitsplatzumgebung war hingegen geringer, aber immer noch gut. Die Frage wurde für die Hauptstudie wie in *Tabelle 3-15* dargestellt überarbeitet, um die Verständlichkeit zu erhöhen.

Tabelle 3-9: Test-Retest-Reliabilität der Frage 19: Tierställe in Arbeitsplatzumgebung

n= 50	Zweitbefragung			
Erstbefragung	Einer oder zwei	Mehr als zwei	Nein	Weiss nicht
Einer oder zwei	7	2		
Mehr als zwei	2	13		
Nein	1	1	16	3
Weiss nicht			1	4
Kappa (κ)	0,72			

Ebenfalls gut war die Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung zum Thema Nasennebenhöhlenentzündung (*Tabelle 3-10*).

Tabelle 3-10: Test-Retest-Reliabilität der Frage 44: Nasennebenhöhlenentzündungen

n= 51	Zweitbefragung		
Erstbefragung	Nein	Ja, einmal	Ja, mehrmals
Nein	18	1	
Ja, einmal	4	7	2
Ja, mehrmals	1	1	17
Kappa (κ)	0,73		

Tabelle 3-11 stellt die Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung zur Frage nach der Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung dar. Hier war die Übereinstimmung nur befriedigend. Dies begründet sich vermutlich in der subjektiven Wahrnehmung von Gerüchen, die von Tag zu Tag schwanken kann. Die Frage wurde daher in ihrem Originalwortlaut beibehalten.

Tabelle 3-11: Test-Retest-Reliabilität der Frage 72: Geruchsbelästigung in Wohnumgebung

n= 52	Zweitbefragung			
Erstbefragung	Gar nicht	Ein wenig	Deutlich	Stark
Gar nicht	10	6		
Ein wenig	5	24		
Deutlich		1	2	
Stark		2		2
Kappa (κ)	0,51			

Tabelle 3-12 zeigt die sehr gute Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung bei der Frage nach den Geruchsverursachern.

Tabelle 3-12: Test-Retest-Reliabilität der Frage 73: Hauptverursacher der Geruchsbelästigung (L.w. = Landwirtschaft)

n= 31	Zweitbefragung			
Erstbefragung	Straße	Industrie	Gülle- ausbringung	Sonstige Landwirtschaft
Straße	2			
Industrie		6		
Gülleausbr.	1	1	19	
Sonstige L.w.			1	1
Kappa (κ)	0,81			

Die Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung zur Frage nach der Anzahl der Tierställe in der Wohnumgebung war befriedigend. Hier kam es teilweise zu starken Abweichungen zwischen Erst- und Zweitbefragung. Mehr als 30% der Teilnehmer gaben bei der Zweitbefragung eine andere Stallanzahl an (**Tabelle 3-13**). Eine systematische Über- oder Unterschätzung bei der Zweitbefragung wurde nicht festgestellt. Ähnlich war die Übereinstimmung der Angaben zu Tierställen in der Wohnumgebung bis zum 3. Lebensjahr. Hier unterschieden sich die Angaben bei 25% der Probanden (**Tabelle 3-14**). Die Frage zur Stallanzahl in der Wohnumgebung wurde daher für die Hauptstudie vereinfacht und klarer strukturiert. Darüber hinaus wurde die Frage zu Tierställen in der Wohnumgebung bis zum 3. Lebensjahr stark reduziert, da nicht von einer zuverlässigen Erinnerung der Probanden auszugehen war (**Tabelle 3-15**).

Tabelle 3-13: Test-Retest-Reliabilität der Frage 74: Anzahl der Tierställe in Wohnumgebung

n= 52	Zweitbefragung			
Erstbefragung	Mehr als zwei	Einer oder zwei	Nein	Weiss nicht
Mehr als zwei	12	3	3	1
Einer oder zwei	5	17		
Nein		1	7	2
Weiss nicht			1	
Kappa (κ)	0,54			

Tabelle 3-14: Test-Retest-Reliabilität der Frage 82: Tierställe in Wohnumgebung bis zum 3. Lebensjahr

n= 52	Zweitbefragung			
	Mehr als zwei	Einer oder zwei	Nein	Weiss nicht
Erstbefragung				
Mehr als zwei	5	2	1	2
Einer oder zwei	1	10	1	
Nein	2	1	17	3
Weiss nicht				5
Kappa (κ)	0,59			

Die Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung bei Fragen, die eine genaue Tieranzahl oder Stallentfernung erforderten, war über alle drei erfragten Bereiche (Arbeitsplatz, Wohnort und 3. Lebensjahr) so gering, dass eine Auswertung nicht möglich war. Sie wurden daher für die Hauptstudie stark überarbeitet. Aufgrund der geringen Zuverlässigkeit der Angaben wurden sie jedoch in der weiteren Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Alter, Geburtsland und Wohnanamnese

Die Fragen zum Geburtsdatum (Tag, Monat und Jahr) sowie die Frage zum Geburtsland wurden mit einer 100% Übereinstimmung zwischen Erst- und Zweitbefragung von den Probanden beantwortet. Die Frage zur Wohndauer in der Region in den Jahren 1982-1992 zeigte hingegen eine schlechte Übereinstimmung. Ebenso verhielt es sich mit "Tabelle 1" zum Wohnungswechsel von 1983 bis 1991. Zusätzlich füllten nur wenige Teilnehmer die Tabelle vollständig aus. Diese Frage wurde daher im Fragebogen für die Hauptstudie nicht eingesetzt (*Tabelle 3-15*).

Anpassung des Fragebogens für die Hauptstudie

Es zeigte sich in der Pilotphase eine besonders geringe Reliabilität der Fragen zu landwirtschaftlichen Betrieben in der häuslichen Umgebung sowie in der Nähe des Arbeitsplatzes. Es wurden daher für die Hauptstudie die in *Tabelle 3-15* und *Tabelle 3-16* dargestellten Änderungen des Fragebogens vorgenommen.

Tabelle 3-15: Änderungen des Fragebogens aufgrund der Ergebnisse der Pilotstudie

#	Pilotphase	#	Hauptstudie
4	Wie viele Geschwister haben (hatten) Sie?	4	Wie viele Brüder und Schwestern haben (hatten) Sie?
5	Wie viele Geschwister hatten jemals Asthma, Ekzeme, Hautallergien, allergischen Schnupfen oder "Heuschnupfen"?	5	Wie viele Brüder und Schwestern hatten jemals Asthma,
10	Besuchten Sie gemeinsam mit anderen Kindern eine Vorschule, Kinderkrippe bzw. Kindergarten oder eine Tagesmutter, als Sie jünger als 5 Jahre waren?	10	Besuchten Sie gemeinsam mit anderen Kindern eine Vorschule oder eine Kinderkrippe oder einen Kindergarten oder eine Kindertagesstätte oder eine Tagesmutter, als Sie jünger als 5 Jahre waren?
12	Welchen höchsten Schul- bzw. Hochschulabschluss haben Sie erreicht? <i>Antwortkategorien:</i> 1) Lehre 2) Berufsfachschule, Handelsschule, Fachschule 3) Fachhochschule, Ingenieurschule, Hochschule, Universität 4) Derzeit noch in der Berufsausbildung 5) Keine Berufsausbildung 6) Anderer Abschluss	12	Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie? <i>Antwortkategorien:</i> 1) Hauptschulabschluss/ Volksschulabschluss 2) Realschulabschluss (Mittlere Reife) 3) Abschluss Polytechnische Oberschule 10. Klasse 4) Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule) 5) Abitur, allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife (Gymnasium bzw. EOS) 6) Anderen Schulabschluss 7) Schule beendet ohne Abschluss 8) Noch keinen Schulabschluss
19	Befinden sich im Umkreis von etwa 1000m um Ihren Arbeitsplatz ein oder mehrere größere Tierställe (...)? <i>Antwortkategorien:</i> JA, einer oder zwei JA, mehr als zwei NEIN WEISS NICHT	19	Befinden sich im Umkreis von etwa 500m um Ihren derzeitigen Arbeitsplatz ein oder mehrere größere Tierställe (...)? <i>Antwortkategorien:</i> NEIN JA, einer JA, zwei JA, mehr als zwei, und zwar <u> </u> Ställe
20	Welche Tierart wird in dem zu Ihrem Arbeitsplatz nächst gelegenen größeren Tierstall gehalten? 2) Sauen 3) Mastschweine	20	vgl. Tabelle 3-16 2) Sauen/Schweine
21	Wie viele Tiere werden in diesem Stall schätzungsweise gehalten?	21	vgl. Tabelle 3-16
22	Wie weit ist dieser Stall schätzungsweise von Ihrem Arbeitsplatz entfernt?	22	vgl. Tabelle 3-16
23	Wie wird dieser Stall be- und entlüftet	-	entfällt
24 – 26	Frage 20 - 22 für den zweit nächst gelegenen Stall	-	vgl. Tabelle 3-16
-	Neu	39	Hatten Sie jemals einen juckenden Hautauschlag, der für mindestens 6 Monate immer wieder schlimmer und besser geworden ist?

#	Pilotphase	#	Hauptstudie
43	Haben Sie mindestens einmal pro Woche Eine gereizte Nase Gereizte Augen Einen gereizten Rachen Keine der Angaben trifft zu	40	Haben Sie <u>mindestens einmal pro Woche</u> Eine gereizte Nase JA / NEIN Gereizte oder gerötete Augen JA / NEIN Einen gereizten Rachen oder ein Kratzen im Hals, auch wenn Sie nicht erkältet sind JA / NEIN
59	Bewirtschaftet(e) Ihre Familie den Hof? 2) als Nebenerwerb (mindestens halbtags) 3) als Zuerwerb	56	Bewirtschaftet(e) Ihre Familie den Hof? 2) als Nebenerwerb oder Zuerwerb
74	Befinden sich im Umkreis von etwa 1000m um Ihre Wohnung ein oder mehrere größere Tierställe (...)? <i>Antwortkategorien:</i> JA, einer oder zwei JA, mehr als zwei NEIN WEISS NICHT	73	Befinden sich im Umkreis von etwa 500m um Ihre Wohnung ein oder mehrere größere Tierställe (...)? <i>Antwortkategorien:</i> NEIN JA, einer JA, zwei JA, mehr als zwei, und zwar __ Ställe
75-81	vgl. Frage 20 - 26 für die Wohnung		s. Tabelle 3-16 (statt "Arbeitsplatz" -> "Wohnung")
82	Befanden sich im Umkreis von 1000m um die Wohnung, in der Sie bis zu Ihrem 3. Lebensjahr lebten, ein oder mehrere größere Tierställe (...)? <i>Antwortkategorien:</i> JA, einer oder zwei JA, mehr als zwei NEIN WEISS NICHT	58	Befanden sich im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung, in der Sie bis zu Ihrem 3. Lebensjahr lebten, ein oder mehrere größere Tierställe (...)? <i>Antwortkategorien:</i> NEIN JA, einer JA, zwei JA, mehr als zwei, und zwar __ Ställe WEISS NICHT
83	Welche Tierart wurde bis zu Ihrem 3. Lebensjahr in dem zu dieser Wohnung nächst gelegenen größeren Tierstall gehalten?	-	entfällt
84	Wie viele Tiere wurden bis zu Ihrem 3. Lebensjahr in diesem Stall schätzungsweise gehalten?	-	entfällt
85	Wie weit war dieser Stall schätzungsweise von Ihrer Wohnung entfernt?	-	entfällt
87	Haben Sie nach 1982 und vor 1992 für mindestens 6 Monate in einer anderen als Ihrer derzeitigen Wohnung gelebt?	61	In welcher Gemeinde/ Stadt haben Sie während Ihrer Kindheit gewohnt? in Ihrem 6. Lebensjahr _____ in Ihrem 3. Lebensjahr _____ in Ihrem 1. Lebensjahr _____
T-1	Wohnanamnese	-	entfällt

Tabelle 3-16: Frage zu Stallungen im Umkreis des derzeitigen Arbeitsplatzes im endgültigen Fragebogen

20 Welche Tierarten werden in den größeren Tierställen im Umkreis von etwa 500 Metern um Ihren Arbeitsplatz gehalten?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von **500 Metern** um Ihren Arbeitsplatz angeben! Bitte nennen Sie nur eine Tierart pro Stall!

	im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
Rinder, Kühe.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Sauen, Schweine.....	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
Legehennen.....	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
Masthähnchen.....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
Puten.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5
Enten.....	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6
Pferde.....	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7

21 Wie viele Tiere werden in diesen Ställen schätzungsweise gehalten?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von **500 Metern** um Ihren Arbeitsplatz angeben!

im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
_____ Tiere	_____ Tiere	_____ Tiere	_____ Tiere

22 Wie weit sind diese Ställe schätzungsweise von Ihrem Arbeitsplatz entfernt?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von **500 Metern** um Ihren Arbeitsplatz angeben!

der nächst gelegenen Stall	der 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	der 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	der 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
_____ Meter	_____ Meter	_____ Meter	_____ Meter

3.2.2 Test-Retest-Reliabilität zwischen Kurzfragebögen und ausführlichen Fragebögen in der Hauptstudie

Der so modifizierte Fragebogen (Anhang 2.1) wurde dann in der Hauptstudie eingesetzt. Hierbei ergab sich nochmals die Möglichkeit, die Test-Retest-Reliabilität des modifizierten Instrumentes im Rahmen der telefonischen Nachfassmaßnahmen an 236 Probanden zu überprüfen: Während dieser Telefonate waren 669 Personen bereit, den in Anhang 2.2 dargestellten telefonischen Kurzfragebogen zu beantworten.

Dieser telefonische Kurzfragebogen enthielt zehn Items des ausführlichen Fragebogens. 236 der Teilnehmer an den 669 telefonischen Kurzbefragungen sandten später auch den ausführlichen Fragebogen zurück. Mit Hilfe dieser Angaben konnte die Test-Retest-Reliabilität der modifizierten Fragen überprüft werden (*Tabelle 3-17*). Hierbei konnten allerdings nur jene Fragen berücksichtigt werden, die auch im Kurzfragebogen enthalten waren.

Auffallend war, dass relativ viele Probanden (12,4%) ihre Antwort bezüglich des Giemens änderten, während nur 1,3% der Teilnehmer differierende Angaben in Erst- und Zweitbefragung zum Asthma machten.

Tabelle 3-17: Vergleich der Angaben der telefonischen Kurzfragebögen mit den schriftlich-postalischen Fragebögen

N=236	Übereinstimmung				<u>keine</u> Übereinstimmung				fehlende Werte
	telefonischer Kurzfragebogen		ausführlicher Fragebogen		telefonischer Kurzfragebogen		ausführlicher Fragebogen		
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	n _{miss}
	n	%	n	%	n	%	n	%	
In den ersten 3 Lebensjahren auf Bauernhof gelebt	84	36,2	123	53,0	18	7,8	7	3,0	4
Giemen (in den letzten 12 Monaten)	30	12,8	175	74,8	5	2,1	24	10,3	2
Anfall von Luftnot (in den letzten 12 Monaten)	5	2,2	213	91,8	6	2,6	8	3,4	4
Asthma	13	5,5	219	93,2	2	0,9	1	0,4	1
allergische Rhinitis	32	13,7	189	80,8	7	2,9	6	2,6	2
Rauchen	120	51,3	107	45,7	1	0,4	6	2,6	2

n = Anzahl, n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte

Zusätzlich zum Kappa-Index wurde der prozentuale Anteil der Übereinstimmung (p_0), der Anteil der positiven Übereinstimmung (p_{pos}) und der Anteil der negativen Übereinstimmung

(p_{neg}) betrachtet. Die Ergebnisse für die binären Daten sind in **Tabelle 3-18** zu finden. Die höchste Übereinstimmung fand sich für das Rauchverhalten. Die schlechteste positive Übereinstimmung ergab sich für die Frage nach „Luftnot“ (Anteil positiver Übereinstimmung 41,7%). Dies erklärte sich damit, dass mehr als die Hälfte der Probanden, die beim telefonischen Kurzfragebogen eine positive Antwort gegeben haben, im ausführlichen Fragebogen nicht über Luftnot berichteten. Für die verbleibenden binären Variablen war die Übereinstimmung im guten bis sehr guten Bereich.

Tabelle 3-18: Prozentuale Anteile der Übereinstimmungen und Kappa-Indizes für die binären Daten

N=236	P₀	P_{pos}	P_{neg}	Kappa
	%	%	%	
In den ersten 3 Lebensjahren auf Bauernhof gelebt	89,2	87,0	90,8	0,78
Giemen (in den letzten 12 Monaten)	87,6	67,4	92,3	0,60
Aufgewacht durch Anfall von Luftnot (in den letzten 12 Monaten)	94,0	41,7	96,8	0,39
Asthma (jemals)	98,4	89,7	99,3	0,89
allergische Rhinitis	94,4	83,1	96,7	0,80
Rauchen	97,0	97,2	96,8	0,94

p_0 = prozentualer Anteil der übereinstimmenden Antworten, p_{pos} = prozentualer Anteil der übereinstimmenden positiven Antworten, p_{neg} = prozentualer Anteil der übereinstimmenden negativen Antworten

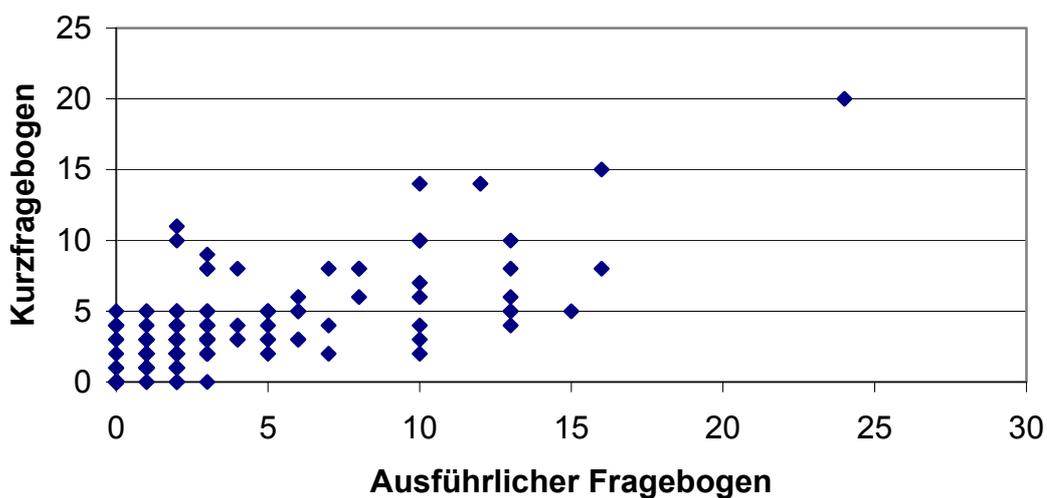
Die Test-Retest-Reliabilität der Frage nach dem Geburtsland ist in **Tabelle 3-19** dargestellt. Hierbei zeigte sich eine gute Übereinstimmung. Abweichungen gab es primär bei Probanden aus Russland bzw. Kasachstan. Neun Probanden gaben zunächst an, in den alten Bundesländern geboren zu sein, während sie im ausführlichen Fragebogen die neuen Bundesländer als Geburtsort anführten.

Tabelle 3-19: Test-Retest-Reliabilität der Frage nach dem Geburtsland

N=236		ausführlicher Fragebogen				
		alte Bundesländer	neue Bundesländer	Kasachstan	Polen	Russland
Kurzfragebogen	fehlende Werte	1				
	alte Bundesländer	204	9			
	neue Bundesländer		2			
	Kasachstan			5		1
	Polen				1	
	Russland			4		9

Die Angabe zu der Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung wurde mittels Spearman-Rang-Korrelation miteinander verglichen (**Abbildung 3-1**). Es ergab sich ein hoher Korrelationskoeffizient ($\rho_{\text{Spearman}}=0,79$). Daraus lässt sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem telefonischen und dem ausführlichen Fragebogen ableiten.

Abbildung 3-1: Streudiagramm (Scatterplot) für die Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung



3.3 „Nonresponder“-Analyse mit Hilfe der telefonischen Kurzfragebögen

Zur weiteren Abschätzung eines möglichen Selektionsbias wurden die 433 Kurzfragebögen verwendet, für die kein ausführlicher Fragebogen vorlag. Die Angaben dieser Kurzfragebögen wurden mit den Angaben der Teilnehmer verglichen, die den ausführlichen Fragebogen beantwortet hatten. Der Vergleich der binären Daten ist in **Tabelle 3-20** dargestellt. Hierbei zeigten sich die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede: Mehr Nichtteilnehmer lebten in den ersten 3 Lebensjahren auf dem Bauernhof, weniger Nichtteilnehmer berichteten über Giemen. Teilnehmer waren häufiger Nichtraucher. Für die anderen Variablen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3-20: Vergleich der relativen Häufigkeiten der binären Daten aus dem telefonischen Kurzfragebogen für die 433 Probanden, die nur an der telefonischen Kurzbefragung teilnahmen, mit den Ergebnissen aus dem ausführlichen Fragebogen für die 6.937 Teilnehmer, die diesen beantworteten

Prozent (95% Konfidenzintervall)	Telefonischer Kurzfragebogen der Nichtteilnehmer n = 433	Ausführlicher Fragebogen der Teilnehmer n = 6937	p_{Chi²}
In den ersten 3 Lebensjahren auf Bauernhof gelebt	45,7 (41,0; 51,0)	37,2 (36,0; 38,3)	0,0004
Giemen (in den letzten 12 Monaten)	12,9 (9,9; 16,5)	21,5 (20,6; 22,5)	<0,0001
Anfall von Luftnot (in den letzten 12 Monaten)	4,6 (2,8; 7,0)	5,5 (5,0; 6,0)	0,43
Ärztliche Asthmadiagnose	7,2 (4,9; 10,0)	6,6 (6,0; 7,2)	0,63
allergische Rhinitis	14,1 (11,0; 17,7)	13,7 (12,9; 14,6)	0,82
Rauchen	61,0 (56,2; 65,6)	56,0 (54,8; 57,2)	0,04

Die Angabe zum Geburtsland wurde in drei Kategorien zusammengefasst (**Tabelle 3-21**). Es zeigte sich, dass Probanden, die nicht in Deutschland geboren waren, weniger teilnahmebereit waren. Der Anteil der Probanden aus den neuen Bundesländern war unter den teilnahmebereiten Probanden höher.

Tabelle 3-21: Vergleich des Geburtslands der 433 Teilnehmer, die nur an der telefonischen Kurzbefragung teilnahmen, mit den Probanden, die den ausführlichen Fragebogen beantworteten

Prozent (95% Konfidenzintervall)	Telefonischer Kurzbefragung der Nichtteilnehmer n = 433	Ausführlicher Fragebogen der Teilnehmer n = 6937	pChi ²
im Ausland geboren	18,5 (14,9; 22,5)	9,8 (9,1; 10,5)	< 0,0001
in den alten Bundesländern geboren	81,3 (77,3; 84,9)	85,8 (85,0; 86,6)	
in den neuen Bundesländern geboren	0,2 (0,1; 1,3)	4,4 (4,0; 4,9)	

Die metrischen Variablen „Alter“ und „Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung“ wurden in **Tabelle 3-22** mittels t-Test bzw. U-Test miteinander verglichen. Dabei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern festgestellt werden.

Tabelle 3-22: Vergleich der numerischen Variablen „Alter“ und „Anzahl der Ställe“ für Teilnehmer, die nur an der telefonischen Kurzbefragung teilnahmen, mit den Probanden, die den ausführlichen Fragebogen beantworteten

	Telefonischer Kurzbefragung der Nichtteilnehmer N=433	Ausführlicher Fragebogen der Teilnehmer N=6937	p-Werte ³
Alter (Mittelwert ± Standardabweichung)	32,7 ± 7,8	32,9 ± 7,7	0,68
Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung ⁴ (1., 2., 3. Quartil)	0, 1, 4	0, 1, 4	0,43

³ Beim Alter wurde der t-Test angewendet, bei der Anzahl der Ställe der U-Test nach Mann und Whitney.

⁴ Eigenangabe

3.4 „Nonresponder“-Analyse zur Erfassung einer möglichen Selektion im Hinblick auf die Teilnahme an den klinischen Untersuchungen

Zur weiteren Abschätzung eines möglichen Selektionsbias wurden die 4.720 Probanden betrachtet, die eine Einladung zur medizinischen Untersuchung erhalten haben. Hier wurden die 1.894 Personen, die nur den Fragebogen ausgefüllt haben, aber nicht an der medizinischen Untersuchung teilnahmen, mit denen verglichen, die sowohl den Fragebogen ausgefüllt haben als auch an der medizinischen Untersuchung teilnahmen (n=2.826). Der Vergleich der binären Daten ist in **Tabelle 3-23** dargestellt. Es zeigte sich, dass Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft eher zur Teilnahme bereit waren. Des weiteren nahmen mehr Frauen und mehr symptomatische Probanden auch an der klinischen Untersuchung teil.

Tabelle 3-23: Vergleich der relativen Häufigkeiten (95% Konfidenzintervall) der Fragebogenangaben für Probanden, die nur den Fragebogen ausgefüllt haben, aber nicht an der medizinischen Untersuchung teilnahmen, mit den Teilnehmern, die sowohl den Fragebogen beantworteten als auch an der medizinischen Untersuchung teilnahmen.

Teilnahme am...	...ausführlichen Fragebogen	...ausführlichen Fragebogen <u>und</u> den klinischen Untersuchungen	
Prozent (95% Konfidenzintervall)	n = 1.894	n = 2.826	PChi²
Geschlecht: weiblich	48,6 (46,4; 50,9)	51,7 (49,8; 53,2)	0,04
Wohnen / Arbeiten im landwirtschaftlichen Umfeld			0,003
weder wohnen noch arbeiten	83,9 (82,0; 85,6)	80,2 (78,6; 81,7)	
wohnen und arbeiten	3,6 (2,8; 4,6)	5,2 (4,4; 6,1)	
wohnen, aber nicht arbeiten	9,4 (8,0; 10,9)	11,9 (10,7; 13,2)	
arbeiten, aber nicht wohnen	3,2 (2,4; 4,1)	2,7 (2,1; 3,4)	
In den ersten 3 Lebensjahren auf einem Bauernhof gelebt	34,1 (32,0; 36,3)	39,0 (37,2; 40,8)	0,0008
Giemen ohne Erkältung (in den letzten 12 Monaten)	10,4 (9,1; 11,9)	12,2 (11,0; 13,4)	0,06
Anfall von Luftnot (in den letzten 12 Monaten)	18,8 (17,0; 20,6)	24,4 (22,8; 26,0)	<0,0001
Ärztliche Asthmediagnose	5,7 (4,7; 6,9)	6,1 (5,2; 7,0)	0,7
Allergische Rhinitis	11,6 (10,2; 13,2)	15,0 (13,7; 16,4)	0,0009
Rauchen	53,1 (50,8; 55,4)	56,1 (54,2; 57,9)	0,04

Die Angabe zum Geburtsland wurde nicht weiter untersucht, da zur medizinischen Untersuchung nur Probanden eingeladen wurden, die in Westdeutschland geboren waren. Die kontinuierlichen Variablen „Alter“ und „Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung“ wurden in **Tabelle 3-24** mittels t-Test bzw. U-Test miteinander verglichen. Probanden, die auch an der medizinischen Untersuchung teilnahmen, waren älter und hatten sowohl nach Eigenangabe als auch nach Angabe der Landkreise mehr Tierställe im Umkreis von 500 Metern um ihre Wohnung.

Tabelle 3-24: Vergleich der Fragebogenangaben zu Alter und Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung von Teilnehmer und Nichtteilnehmer an der klinischen Untersuchung

Teilnahme am...	...ausführlichen Fragebogen	...ausführlichen Fragebogen <u>und</u> den klinischen Untersuchungen	
	n = 1.894	n = 2.826	p-Werte ⁵
Alter (Mittelwert ± Standardabweichung)	31,8 ± 8,1	33,8 ± 7,3	<0,0001
selbstberichtete Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung (1., 2., 3. Quartil)	0, 1, 2	0, 2, 4	<0,0001
Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung, Angabe der Landkreise (1., 2., 3. Quartil)	2, 3, 6	0, 4, 6	0,002

⁵ Beim Alter wurde der t-Test angewendet, bei der Anzahl der Ställe der U-Test nach Mann und Whitney.

B. BESCHREIBENDE STATISTIK

Mit der beschreibenden Statistik werden zunächst die soziodemographischen Fragen des Fragebogens untersucht. Anschließend werden die Ergebnisse zur Gesundheit bzw. Lebensqualität dargestellt. Als Vorbereitung auf die multivariate Analysen werden daraufhin potenzielle Störfaktoren (Confounder), wichtige Prädiktoren und die Expositionsvariablen vorgestellt.

3.5 Fragebogenangaben

3.5.1 Soziodemographische Daten

Bei allen 6.937 Probanden konnte das Alter (Stichtag 1. Januar 2003) berechnet werden. Im Durchschnitt waren die Teilnehmer 32,9 Jahre alt (Standardabweichung 7,7 Jahre). Die absoluten und relativen Häufigkeiten der weiteren soziodemographischen Angaben sind in *Tabelle 3-25* zusammengefasst.

Die meisten nicht in Deutschland geborenen Teilnehmer kamen aus Osteuropa. Auffallend war der hohe Anteil von Probanden mit drei und mehr Geschwistern (51%). Erwähnenswert ist auch, dass lediglich 40% der Teilnehmer in ihrer Kindheit eine Kindertagesstätte oder ähnliches besuchten. Dabei ergab sich eine signifikant höhere Prävalenz für Teilnehmer aus den neuen Bundesländern (58% vs. 37%, $p < 0,0001$).

Tabelle 3-25: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten der soziodemographischen Daten

N=6937	n _{miss}	n	%
Geschlecht: weiblich	0	3510	50,6
Geburtsland	0		
Deutschland (West)		5953	85,8
Deutschland (Ost)		307	4,4
Osteuropa		437	6,3
andere Länder		240	3,5
Anzahl Geschwister	142		
keine Geschwister		116	1,7
ein Geschwister		1386	20,4
zwei Geschwister		1808	26,6
≥ drei Geschwister		3485	51,3
Anzahl Geschwister mit Asthma, Ekzemen oder Heuschnupfen	1097		
keine Geschwister		3778	64,7
ein Geschwister		1452	24,9
zwei Geschwister		452	7,7
≥ drei Geschwister		158	2,7
Asthma oder Allergien beim Vater	57	1032	15,0
Asthma oder Allergien bei der Mutter	46	1209	17,5
Vater rauchte während der Kindheit	16	3710	53,6
Mutter rauchte während der Kindheit	14	1105	16,0
Besuch einer KiTa vor dem 6. Lebensjahr	43	2597	37,7

n = Anzahl, n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte, KiTa = Kindergarten oder Kindertagesstätte

3.5.2 Bildungsstand und Berufe

Die wichtigsten Daten zu Bildung und Beruf sind in **Tabelle 3-26** dargestellt. Hierbei fiel auf, dass lediglich 20% der Teilnehmer einen höheren Schulabschluss (Fachabitur oder Abitur) angaben. Dementsprechend befanden sich lediglich 7% der Probanden zum Zeitpunkt der Befragung noch in der Ausbildung. 85,1% der Teilnehmer waren in Vollzeit, halbtags oder in Teilzeit beschäftigt. Insgesamt 8% der Teilnehmer arbeiteten in der Landwirtschaft. 5% wohnten auf einem Bauernhof und arbeiteten in einem landwirtschaftlichen Beruf, 11% der

Probanden wohnten zum Untersuchungszeitpunkt auf einem Bauernhof, arbeiteten aber nicht in der Landwirtschaft.

Tabelle 3-26: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten des Bildungsstands und der Berufstätigkeit für das Gesamtkollektiv

N=6937	n_{miss}	n	%
Schüler oder Student	404	460	7,0
höchster Schulabschluss	570		
Haupt-/Volksschule, ohne Abschluss		2.215	34,8
Realschule/POS		2.868	45,0
Fachhochschulreife, Abitur, anderer Abschluss, noch keinen Abschluss		1.284	20,2
Berufstätig	573	5.416	85,1
Aufgabe einer Berufstätigkeit aufgrund von Atemwegsproblemen	1.819	78	1,5
Tätigkeit in der Landwirtschaft	542	490	7,7
berufliches Asthmarisiko (nach (2))	542		
kein Risiko		3.074	48,1
niedriges Risiko		1.178	18,4
hohes Risiko		2.143	33,5
Wohnen / Arbeiten im landwirtschaftlichen Umfeld	584		
weder wohnen noch arbeiten		5.179	81,5
wohnen und arbeiten		295	4,7
wohnen, aber nicht arbeiten		691	10,9
arbeiten, aber nicht wohnen		188	3,0
Kontakt zur Landwirtschaft	514 ⁶		
gar kein Kontakt		2.807	43,7
Kontakt als Kind und/oder als Erwachsener		3.616	66,3

n = Anzahl, n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte

⁶ Wenn der Proband nicht wusste, ob er in seiner Kindheit regelmäßig einen Stall besuchte, wurde das als fehlender Wert betrachtet.

3.5.3 Mögliche Störgrößen

Wichtig für die multivariate Analyse waren neben den Symptomen und der Exposition die potenziellen Störgrößen (sogenannte „Confounder“). Ein Grossteil dieser Parameter wurde im Fragebogen in dem Bereich „Wohnung und Wohnumfeld“ erfasst (vgl. *Tabelle 3-27*). Dabei wurde entsprechend der Zielsetzung besonderes Augenmerk auf den Aspekt „landwirtschaftliches Umfeld“ gelegt. 37% der Probanden lebten in den ersten 3 Lebensjahren auf einem Bauernhof. 41% besuchten in ihrer Kindheit regelmäßig einen Tierstall. 50% von diesen Probanden wurden bereits vor dem 3. Lebensjahr in einen Stall mitgenommen. Zum Zeitpunkt der Befragung wohnten 15% der Teilnehmer auf einem Bauernhof. Relativ wenig (18%) Teilnehmer besaßen eine Katze, 32% hielten einen Hund. Die Hälfte der Probanden wohnte bereits länger als 10 Jahre in ihrer Wohnung.

Tabelle 3-27: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten der Fragebogenangaben zu „Wohnung und Wohnumfeld“ für das Gesamtkollektiv

N=6.937	n_{miss}	n	%
Durchschnittliche Anzahl der Stunden pro Woche zu Hause	559		
zwischen 0 und 80 h		1.218	19,1
zwischen 80 und 100 h		1.552	24,3
zwischen 100 und 120 h		1.685	26,4
mehr als 120 h		1.923	30,2
Katzenhaltung	49	1.237	18,0
Hundehaltung	36	2.220	32,2
Proband lebt derzeit auf einem Bauernhof	46	1.060	15,4
Proband lebte während der ersten 3 Lebensjahre auf einem Bauernhof	50	2.560	37,2
Familie bewirtschaftete zur Zeit der Befragung einen Hof	4.665		
.... als Vollerwerb		850	37,4
.... als Nebenerwerb		321	14,1
... für den Eigenbedarf		117	5,2
... gar nicht		948	41,7
... weiß nicht		36	1,6

N=6.937	n _{miss}	n	%
Familie bewirtschaftete einen Hof im 1. Lebensjahr des Probanden	4.517		
... als Vollerwerb		1.340	55,4
... als Nebenerwerb		453	18,7
... für den Eigenbedarf		254	10,5
... gar nicht		318	13,1
... weiß nicht		55	2,3
Auf dem Hof wurde / wird Ackerbau betrieben	4.222	2.236	82,4
Auf dem Hof wurden / werden Sonderkulturen angebaut	4.222	361	13,3
Auf dem Hof wurde / wird Vieh gehalten	4.222	2.658	97,9
regelmäßiger Tierstallbesuch während der Kindheit	71	2.810	40,9
Beginn des regelmäßigen Stallkontaktes	470		
Nie regelmäßiger Stallkontakt		3.817	59,0
< 1 Jahr		116	1,8
1-3 Jahre		1.209	18,7
4-7 Jahre		650	10,1
≥7 Jahre		675	10,4
Wohndauer	164		
≤ 4 Jahre		1.924	28,5
4-10 Jahre		1.610	23,9
10-21 Jahre		1.682	24,9
≥ 22 Jahre		1.527	22,7

n = Anzahl, n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte

Eine der wichtigsten potenziellen Störgrößen für Atemwegssymptome und -erkrankungen ist neben dem Alter und dem Geschlecht das Aktivrauchen sowie die Passivrauchexposition. Die absoluten und relativen Häufigkeiten sind in **Tabelle 3-28** dargestellt. 44% der Probanden gaben an, noch nie geraucht zu haben. Von diesen waren nach eigenen Angaben 31% regelmäßig Passivrauch ausgesetzt.

Tabelle 3-28: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten der potenziellen Störfaktoren Rauchen und Passivrauchexposition für das Gesamtkollektiv

N=6.937	n_{miss}	n	%
Rauchen	85		
Nichtraucher		3.024	44,1
Exraucher		1.331	19,4
Raucher		2.497	36,4
Passivrauchexposition der Nichtraucher	49	909	30,6
Raucher und Exraucher (n=3828)	n	Mittelwert	Standardabweichung
Packyears ⁷	3.443	13,22	12,32
Anzahl der pro Tag gerauchten			
Zigaretten	3.475	15,67	9,34
Zigarren	105	3,33	5,81
Pfeifen	77	0,56	1,42

n = Anzahl, n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte

3.5.4 Atemwegssymptome und -erkrankungen

Im Folgenden wurden die Prävalenzen der Atemwegssymptome und -erkrankungen (Allergien, Asthma, chronische Bronchitis) dargestellt (**Tabelle 3-29**). Die Prävalenzen wurden mit den Ergebnissen des Hamburger Zentrums des European Community Respiratory Health Surveys verglichen (3, 4). Hier fiel insbesondere die deutlich geringere Häufigkeit der allergischen Rhinitis bei Probanden aus Niedersachsen auf (14% vs. 24%). Keine Unterschiede wurde hinsichtlich der Asthmasymptome (mit Ausnahme der Asthmamedikation) festgestellt. Auch die Angaben zur chronischen Bronchitis waren in den beiden Kollektiven vergleichbar und mit weniger als 3% dem Alter der Probanden entsprechend selten.

⁷ Anzahl der gerauchten Zigarettenpackungen pro Tag * Anzahl der Jahre, in denen diese geraucht wurden

Tabelle 3-29: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten anamnestischer Angaben zu Atemwegssymptomen und -erkrankungen

	NiLS 2002-2004			ECRHS in Hamburg 1990-1992
	N=6.937			N=1.159
	n	n _{miss}	%	%
Atopische Erkrankungen				
Allergische Rhinitis	941	73	13,7	24,4
Ekzeme	1.074	57	15,6	k.A.
Asthmasymptome				
Giemen (in den letzten 12 Monaten)	1.487	30	21,5	20,6
Giemen ohne eine Erkältung (in den letzten 12 Monaten)	844	41	12,2	13,1
Aufgewacht durch Anfall von Luftnot (in den letzten 12 Monaten)	378	70	5,5	4,7
Aufgewacht durch Hustenanfall (in den letzten 12 Monaten)	1519	35	22,0	27,0
Asthma (jemals)	453	70	6,6	6,0
Asthma und allergische Rhinitis	206	93	3,0	3,7
Asthma aber keine allergische Rhinitis	241	93	3,5	2,3
Asthma vom Arzt bestätigt (jemals)	425	34	6,2	5,1
Asthmamedikation (gegenwärtig)	214	47	3,1	2,0
Bronchitis				
Chronischer Husten (mindestens 3 Monate im Jahr)	546	105	8,0	7,9
Chronischer morgendlicher Auswurf (mindestens 3 Monate im Jahr)	387	149	5,7	5,2
Chronische Bronchitis ⁸	192	47	2,8	2,5
Sonstige Symptome				
Schleimhautirritation	275	411	4,2	k.A.
Nasennebenhöhlenentzündung (≥ 2 mal)	1.688	77	24,6	k.A.
Nasenpolypen-Operation	1.307	36	18,9	k.A.
Operation an Nasennebenhöhlen	363	40	5,3	k.A.

n = Anzahl, n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte, k.A. = keine Angabe

⁸ Husten mit Auswurf für mindestens 3 Monate im Jahr

3.5.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus dem Fragebogenbereich „Gesundheit“ wurden aus den 12 Fragen des SF-12 der standardisierte körperliche und emotionale Summenscore berechnet. Dieser Score ist so gewichtet, dass für eine Standardpopulation ein Mittelwert von 50 zu erwarten ist. Höhere Werte deuten auf eine bessere, niedrigere auf eine schlechtere Lebensqualität. Die Mittelwerte, die Standardabweichung sowie die Quartile für die Gesamtpopulation sind in **Tabelle 3-30** dargestellt. Über 75% der Teilnehmer hatten einen körperlichen Summenscore des SF-12 von über 50. Der emotionale Summenscore lag insgesamt leicht niedriger als der körperliche Summenscore bei einer größeren Spannweite (9,6 bis 65,4 im Vergleich zu 13,9 bis 66,9 beim körperlichen Summenscore).

Tabelle 3-30: Körperliche und emotionale Lebensqualität des Gesamtkollektivs

n=6107	MW	SD	Minimum	Quartil			Maximum
				1.	2.	3.	
körperlicher SF-12-Score	52,3	6,1	13,9	50,5	54,2	55,9	66,9
emotionaler SF-12-Score	49,9	8,5	9,6	46,6	52,3	55,9	65,4

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.6 Klinische Untersuchungen

3.6.1 Allergische Sensibilisierung

Von 2.741 (97,5%) der Probanden, die an der medizinischen Untersuchung teilnahmen, konnten Serumproben auf SX1 und AX1 untersucht werden. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3-31** zusammengefasst. 20% der Teilnehmer waren gegen ubiquitäre Allergene sensibilisiert (CAP-Klasse ≥ 2). Hinsichtlich der landwirtschaftstypischen Allergene reagierten lediglich 39 (1,4%) Probanden positiv. Nur sieben Probanden (0,3%) waren ausschließlich gegen landwirtschaftstypische Allergene sensibilisiert.

Tabelle 3-31: Ergebnisse der beiden Sammeltests für spezifisches IgE im Serum

CAP-Klasse ⁹	Ubiquitäre Allergene Lieschgras, Roggen, Beifuß, Birke, Der p1, Cladosporium herbarum, Katze, Hund		Landwirtschaftstypische Allergene Huhn, Pute, Schwein, Rind, Aspergillus fumigatus	
	n	%	n	%
0	2.075	75,7	2.677	97,7
1	118	4,3	25	0,9
2	175	6,4	30	1,1
3	195	7,1	7	0,3
4	115	4,2	2	0,1
5	46	1,7	0	0,0
6	17	0,6	0	0,0
N	2.741	100	2.741	100
n _{miss}	71	-	71	-

n = Anzahl, n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte

⁹ Die CAP-Klassen ergeben sich wie folgt:

Spezifisches IgE im Serum (kU/l)	CAP-Klasse
<0,35	0
0,35 – 0,69	1
0,70 – 3,49	2
3,50 – 17,49	3
17,50 – 49,99	4
50,0 – 99,99	5
>99,99	6

3.6.2 Lungenfunktionsuntersuchung

Wie unter 3.1 bereits erläutert, nahmen 2.812 Probanden zusätzlich an einer medizinischen Untersuchung teil. Bei 96,3% dieser Studienteilnehmer wurde eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Untersuchung ist in **Tabelle 3-32** dargestellt. Die Vitalkapazität und die Einsekundenkapazität (FEV₁) lagen im Mittel in einem normalen Bereich über 100% des Sollwerts. Bei 57 (2,1%) Probanden zeigte sich in der Spirometrie eine Obstruktion mit einem Tiffeneau-Index von kleiner 80% des Sollwertes. Die Ergebnisse waren gut mit dem Hamburger Untersuchungszentrum des ECRHS vergleichbar (**Tabelle 3-33**).

Tabelle 3-32: Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung für das Gesamtkollektiv

	n	Absolutwerte (l bzw. %)			Standardisiert für Größe, Alter und Geschlecht (% des Sollwerts)		
		MW	SD	1. / 2. / 3. Quartil	MW	SD	1. / 2. / 3. Quartil
VC ¹⁰	2694	4,8	1,0	4,0/4,7/5,6	106,9	13,4	98,0/107,0/115,6
FEV ₁ ¹¹	2687	3,9	0,8	3,3/3,8/4,5	102,1	13,7	93,5/102,1/111,1
FEV ₁ /VC ¹²	2687	81,2	6,8	77,4/81,7/85,3	99,1	8,0	94,8/99,8/104,0

n = Anzahl, MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 3-33: Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung des ECRHS in Hamburg 1990-92

	n	Absolutwerte (l bzw. %)			Standardisiert für Größe, Alter und Geschlecht (% des Sollwerts)		
		MW	SD	1. / 2. / 3. Quartil	MW	SD	1. / 2. / 3. Quartil
VC	972	4,9	1,1	4,0/4,8/5,7	108,8	13,2	100,0/108,6/117,6
FEV ₁	972	4,0	0,9	3,3/3,9/4,6	105,0	14,0	96,4/106,0/114,0
FEV ₁ /VC	972	81,9	6,8	78,2/82,5/86,3	k.A.	k.A.	k.A.

k.A. = keine Angabe, n = Anzahl, MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung

¹⁰ Vitalkapazität

¹¹ Einsekundenkapazität

¹² Tiffeneau-Index

3.6.3 Methacholinprovokation

Bei 1.978 (73,0%) der Probanden konnte neben der Lungenfunktionsuntersuchung auch eine bronchiale Provokation durchgeführt werden (*Tabelle 3-34*). 42% der Probanden zeigten in der bronchialen Provokation einen Abfall des FEV₁ von mehr als 20% (PD20). Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit dem Hamburger Untersuchungszentrum des ECRHS war aufgrund methodischer Unterschieden nicht möglich (5).

Tabelle 3-34: Ergebnisse der bronchialen Provokation mit Methacholin: Absolute und relative Häufigkeit der Probanden mit einem Abfall des FEV₁-Wertes um mindestens 20% bei Gabe von maximal 1,2 mg Methacholin.

	n	%
PD20		
≤ 1,2 mg Methacholin	830	41,9
>1,2 mg Methacholin	1150	58,1

n = Anzahl

3.7 Exposition

Bereits im Methodikteil wurde auf die Expositionsmodellierung (1) eingegangen. Das Ziel dieses Abschnittes ist es, die verschiedenen Expositionsvariablen beschreibend vorzustellen, um sie in den nachfolgenden multivariaten Analysen als Umweltbelastung zu berücksichtigen.

3.7.1 Modellierte Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 bzw. 2000 Metern um die Wohnung

Die in *Tabelle 3-35* dargestellten Ergebnisse der Expositionsmodelle zeigen das Jahresmittel der zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 500 bzw. 2000 Metern um die Wohnung der Probanden. Hierbei wurde sowohl der modellierte Endotoxingehalt in der einatembaren als auch der alveolengängigen Fraktion berücksichtigt. Die durchschnittliche Endotoxinkonzentration der Ställe im Umkreis von 500 und 2000 Metern unterschieden sich um einen Faktor von 2,5. Der einatembare Anteil entsprach dem 13-fachem des alveolengängigen Anteils.

In der linearen Regression zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen der alveolengängigen und der einatembaren Endotoxinkonzentration ($Rho_{\text{Pearson}}=0,997$ unter Berücksichtigung von Ställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung und $Rho_{\text{Pearson}}=0,988$ unter Berücksichtigung von Ställen im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnung).

Der lineare Zusammenhang zwischen der Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 und 2000 Metern betrug $Rho_{\text{Pearson}}=0,51$ für die modellierte einatembare und 0,54 für die alveolengängige Endotoxinkonzentration. Da sich der einatembare Anteil besser mit anderen Studien (zum Beispiel (6)) vergleichen lässt und die Korrelation im mittleren Bereich lag, wurde im Folgenden lediglich die einatembare Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 und 2000 Metern um die Wohnung der Probanden betrachtet.

Tabelle 3-35: Deskriptive Beschreibung der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration ($\text{EU}^{13}/\text{m}^3$) durch Ställe im Umkreis von 500 bzw. 2000 Metern um die Wohnung des Probanden (Jahresmittelwerte)

	Einatembare zusätzliche Endotoxinkonzentration		Alveolengängige zusätzliche Endotoxinkonzentration	
	Berücksichtigung aller Ställe im Umkreis von...			
$\text{EU}^{13}/\text{m}^3$...500 Metern um die Wohnung	...2000 Metern um die Wohnung	...500 Metern um die Wohnung	...2000 Metern um die Wohnung
Anzahl N	6209	5858 ¹⁴	6209	5858 ¹⁴
Mittelwert	2,29	5,82	0,18	0,43
Standardabweichung	5,78	5,98	0,41	0,41
GM	0,17	4,33	0,02	0,33
GSD	29,52	2,15	29,46	1,98
Minimum	0,00	0,05	0,00	0,01
1. Quartil	0,04	2,99	0,01	0,23
2. Quartil (Median)	0,37	4,50	0,04	0,33
3. Quartil	2,03	6,86	0,17	0,50
Maximum	92,10	96,80	6,01	6,32

GM = geometrischer Mittelwert, GSD = geometrische Standardabweichung

3.7.2 Subjektive¹⁵ und objektive Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung des Probanden

Neben den modellierten Endotoxinkonzentrationen wurden uns vom NLGA auch die Angaben der Landkreise zur Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden aus der Stalldatenbank in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus enthielt der Fragebogen Angaben zur selbst eingeschätzten Anzahl größerer Ställe in 500 Metern Entfernung von der Wohnung. Diese Angaben wurden in der nachfolgenden Tabelle verglichen (**Tabelle 3-36** und **Abbildung 3-2**). Hierbei zeigten sich teilweise große Abweichungen. Nur bei 993 Teilnehmern stimmten die Angaben exakt überein (16,5%, schwarz unterlegt). Bei 2.451 Probanden (40,8%) wichen die Angaben um maximal eine Kategorie voneinander ab (in der Tabelle schwarz und grau unterlegte Felder). Am deutlichsten war der

¹³ EU = Endotoxineinheiten ($0,1 \text{ ng}/\text{m}^3 = 1 \text{ EU}/\text{m}^3$)

¹⁴ Aufgrund einer höheren Anzahl von Teilnehmer in „Randlage“ liegen hier weniger Angaben vor.

¹⁵ Im Folgenden wird die Eigenangabe der Teilnehmer zur Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung mit „subjektiver Stallanzahl“ bezeichnet.

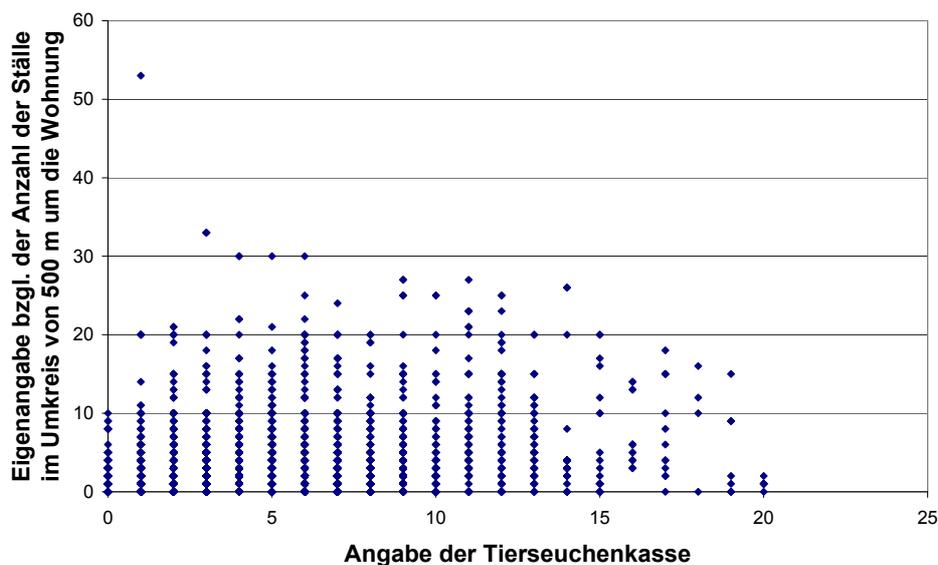
Unterschied zwischen Eigenangabe zu großen Ställen und der für die Modellrechnung verwendeten Angaben der Landkreise für Teilnehmer ohne Tierstallungen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung: Während sich nach Eigenangaben im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung von 2.200 Teilnehmern (37%) keine größeren Tierstallungen befanden, war dies nach den Daten der Stalldatenbank nur bei 300 Probanden (5%) der Fall. Der Vergleich muss allerdings vorsichtig betrachtet werden, da die Eigenangabe sich auf größere Tierställe bezieht, während die Landkreise jeden Stall unabhängig von seiner Größe registrieren.

Tabelle 3-36: Eigenangabe der Probanden sowie die für die Modellrechnung verwendeten Daten der Landkreise zur Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Teilnehmer

		Angabe der Landkreise zur Anzahl von Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung							gesamt	
		0	1	2	3	4	5	≥ 6		
Eigenangabe zur Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung	n	0	159	568	503	299	163	114	394	2200
	1	35	99	160	119	71	77	250	811	
	2	50	99	169	124	110	105	105	1008	
	3	27	32	56	43	46	47	173	424	
	4	11	31	40	43	51	50	164	390	
	5	9	24	24	46	30	30	128	291	
	≥ 6	9	49	99	73	86	119	442	877	
	gesamt	300	902	1051	747	557	542	1902	6001	

Schwarz unterlegt: perfekte Übereinstimmung, grau unterlegt: Abweichung = 1 Kategorie

Abbildung 3-2: Subjektive und objektive Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung



3.7.3 Geruchsbelästigung

Im Fragebogen wurden die Probanden gefragt, wie stark sie sich in der Wohnumgebung durch Geruch belästigt fühlen (**Tabelle 3-37**). Dabei gaben 84% der Probanden an, dass sie sich gar nicht oder nur wenig durch Geruch belästigt fühlten.

Tabelle 3-37: Geruchsbelästigung: Eigenangabe der Probanden

N=6.937	n _{miss}	n	%
Geruchsbelästigung	133		
gar nicht		2731	40,1
ein wenig		3008	44,2
deutlich		676	9,9
stark		389	5,7

Es ergab sich eine schwache Übereinstimmung zwischen der subjektiven Geruchsbelästigung und der Eigenangabe zur Anzahl der Ställe ($Rho_{\text{Spearman}} = 0,3$; $p < 0,0001$). Die Korrelation zwischen subjektiver Geruchsbelästigung und Angabe der Landkreise zur Stallanzahl im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung betrug hingegen nur $Rho_{\text{Spearman}} = 0,12$ ($p < 0,0001$).

C. ASSOZIATION ZWISCHEN MARKERN DER EXPOSITION AUS LANDWIRTSCHAFTLICHEN BETRIEBEN UND ATEMWEGSSYMPTOMEN UND -ERKRANKUNGEN, SENSIBILISIERUNGS-PRÄVALENZEN SOWIE LUNGENFUNKTIONSBEFUNDEN

3.8 Bivariate Analyse

Nachdem die relativen Häufigkeiten und Maße der zentralen Tendenz der möglichen Störgrößen, Krankheitssymptome und klinischen Befunden sowie Expositionen in der beschreibenden Statistik dargestellt wurden, wird in diesem Abschnitt die Beziehung zwischen der Exposition und den untersuchten Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden untersucht. Die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in einem späteren Abschnitt (Kapitel D; S. 3-82ff.) dargestellt, da hier andere Wirkungszusammenhänge zu vermuten sind und dies bei der Modellentwicklung berücksichtigt werden musste.

Zunächst wurde eine so genannte „rohe“ Analyse durchgeführt, das heißt, der Zusammenhang zwischen Expositionen und Zielgrößen wurde binär ohne Berücksichtigung von möglichen Störgrößen betrachtet. Im zweiten Teil wurden die potenziellen Confounder einbezogen.

3.8.1 Rohe Analyse – Gesamtkollektiv

Betrachtet wurden Symptome und Erkrankungen (atopische Erkrankungen, Asthma, chronische Bronchitis und sonstige Krankheitssymptome) und klinische Befunde in Abhängigkeit der in Kapitel 3.7 dargestellten Exposition (modellierter einatembarer Anteil der Endotoxinkonzentration für die Wohnumgebung unter Berücksichtigung aller Ställe im Umkreis von 500 bzw. 2000 Metern um die Wohnung der Probanden, subjektive und objektive Angabe der Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden sowie die subjektive Geruchsbelästigung).

Expositionsmarker 1:

Modellierte Endotoxinkonzentration:

Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnung der Probanden

Bei der modellierten Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 2000 Metern (*Abbildung 3-3*) wurde lediglich für einzelne Zielgrößen ein statistisch sig-

nifikanter Zusammenhang festgestellt. So war die gegenwärtige Asthmamedikation negativ mit der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung assoziiert (Cochran-Armitage-Test, $p < 0,05$). Dieser Zusammenhang konnte für die anderen Asthmasymptome nicht gezeigt werden.

Auch bei der allergischen Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen wurde eine tendenziell inverse Assoziation festgestellt ($p < 0,1$). Probanden, für die eine höhere zusätzliche Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung modelliert wurde, waren hingegen vermehrt gegenüber landwirtschaftstypischen Allergenen sensibilisiert ($p < 0,05$)

Bei den anderen Symptomen und Erkrankungen wie chronische Bronchitis, Schleimhautirritation und Nasennebenhöhlenentzündung wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der modellierten Endotoxinkonzentration aus Ställen im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnung festgestellt. Auch bei den klinischen Merkmalen wie Obstruktion, bronchiale Hyperreagibilität und Einsekundenkapazität (FEV_1) in Prozent vom Soll-Wert war kein Zusammenhang zu belegen.

Expositionsmarker 2:

Modellierte Endotoxinkonzentration:

Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden

Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich für die modellierten Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern (**Abbildung 3-4**). Auch hier galt: Je höher die modellierte Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung, desto weniger Probanden nahmen Medikamente gegen Asthma ein ($p < 0,05$). Neben dem bereits unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 2000 Metern beobachteten inversen Zusammenhang mit der Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene zeigte sich auch eine inverse Assoziation für die allergische Rhinitis ($p < 0,01$) und Hautekzeme ($p < 0,05$). Der positive Zusammenhang zwischen zusätzlicher Endotoxinexposition in der Wohnumgebung aus Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung und dem Auftreten einer allergischen Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene konnte nicht bestätigt werden. Für die anderen Symptome wurde auch unter Verwendung dieses Expositionsparameters kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt.

***Expositionsmarker 3:
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung:
Eigenangaben der Teilnehmer***

In **Abbildung 3-5** sind die bivariaten Zusammenhänge zwischen der subjektiven Angaben zur Stallanzahl in der Wohnumgebung und den betrachteten Atemwegssymptomen, -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven Anzahl der Ställe und dem Auftreten von Giemen ohne Erkältung ($p < 0,01$). Keine der sonstigen asthmatischen oder rhinitischen Beschwerden waren mit der Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung assoziiert.

Hingegen berichteten Probanden, die eine höhere Stallanzahl für die Wohnumgebung angaben, häufiger über chronische Bronchitis ($p < 0,01$), eine Schleimhautirritation ($p < 0,01$) und Nasennebenhöhlenentzündungen ($p < 0,01$).

Für die Lungenfunktionsmerkmale, bronchiale Hyperreaktivität und die Allergietests wurde keine Assoziation mit der Eigenangabe zur Anzahl der Ställe in der näheren Wohnumgebung festgestellt.

***Expositionsmarker 4:
Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung:
Daten der Landkreise***

Im Gegensatz zu der Eigenangabe ergab sich ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung nach Angabe der Landkreise und der Einnahme von Asthmamedikamenten (**Abbildung 3-6**, $p < 0,05$). Ebenso war die Prävalenz von allergischem Schnupfen statistisch signifikant mit steigender Stallanzahl assoziiert ($p < 0,05$).

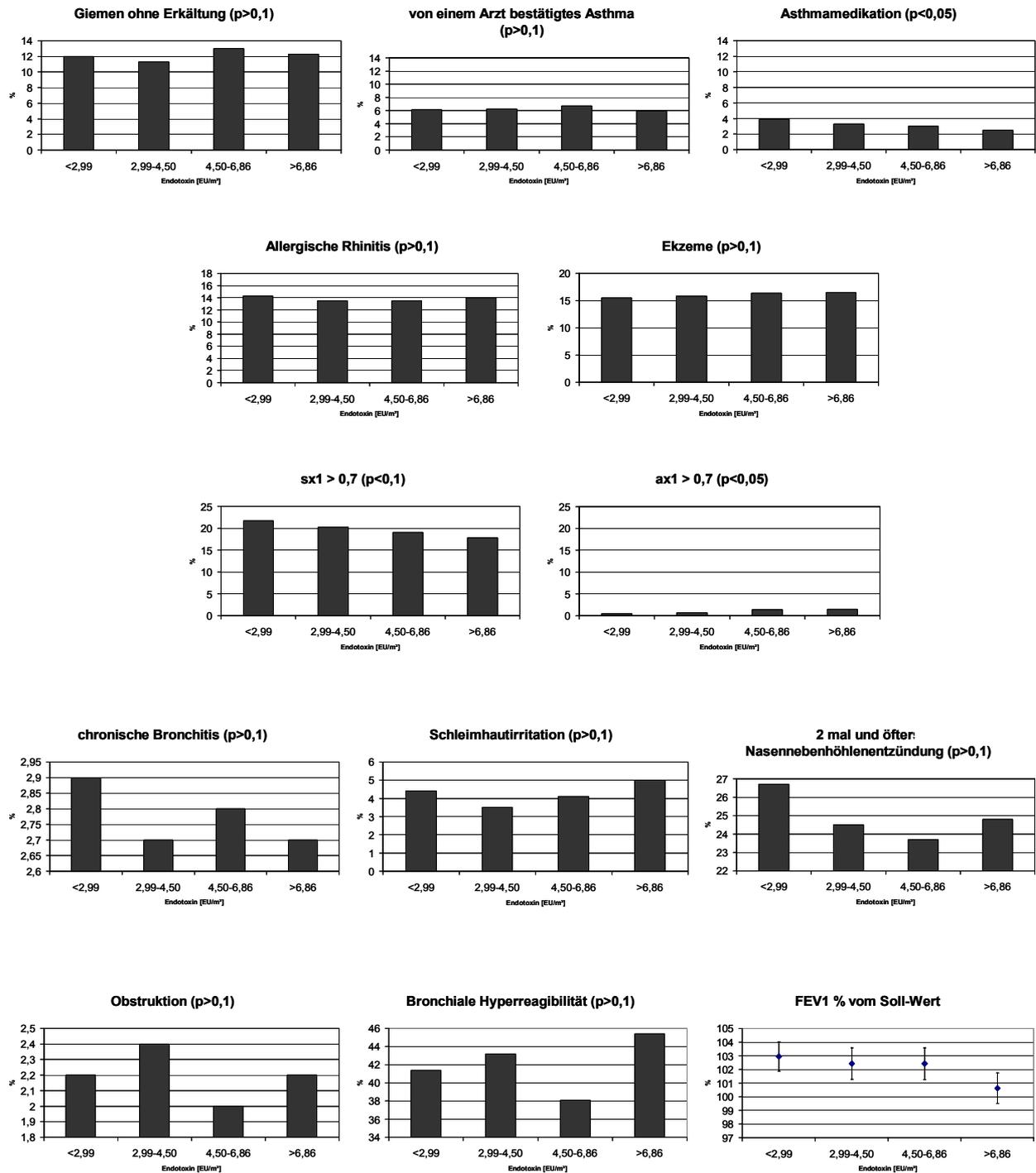
Besonders deutlich war der Unterschied zwischen der Eigenangabe und den Angaben der Landkreise hinsichtlich der sonstigen Symptome (chronische Bronchitis, Schleimhautirritation, Nasennebenhöhlenentzündung). Die für die Eigenangaben gefundenen Zusammenhänge konnten unter Verwendung der Stallzahlen nach den Angaben der Landkreise nicht bestätigt werden.

***Expositionsmarker 5:
Eigenangabe zur Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung***

Die Ergebnisse unter Verwendung der subjektiven Geruchsbelästigung stimmten mit den für die Eigenangabe der Stallzahl in der Wohnumgebung gefundenen Assoziationen weitgehend überein (*Abbildung 3-7*). So wurde für alle selbstberichteten Symptome und Erkrankungen eine positive Assoziation mit der Eigenangabe zur Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung ($p < 0,01$) gezeigt.

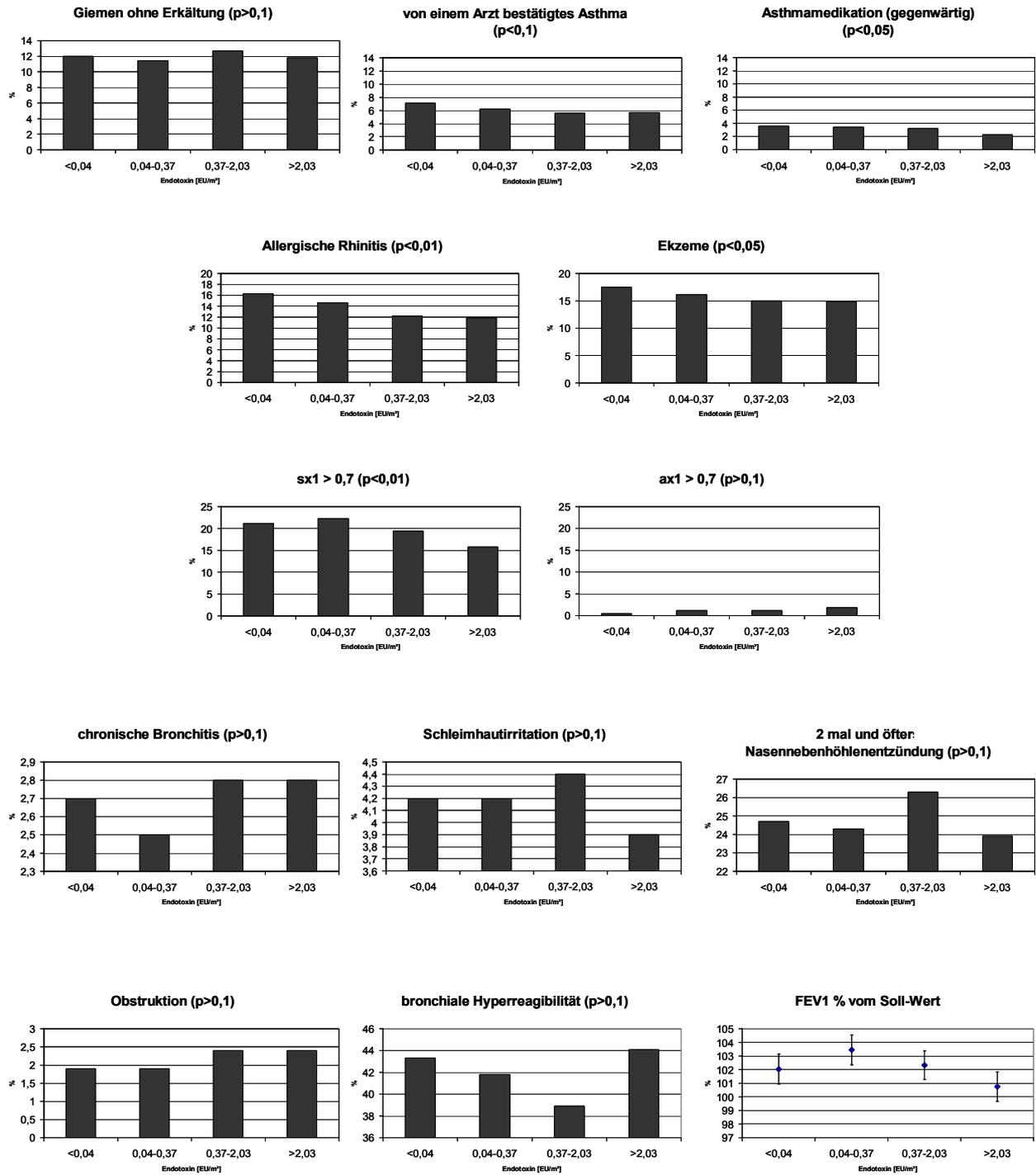
Mit den klinischen Untersuchungsergebnissen wie spezifisches IgE, Lungenfunktionsparameter und bronchiale Hyperreagibilität wurde hingegen keine signifikante Assoziation beobachtet.

Abbildung 3-3: Zusammenhang zwischen der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnung der Probanden und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden



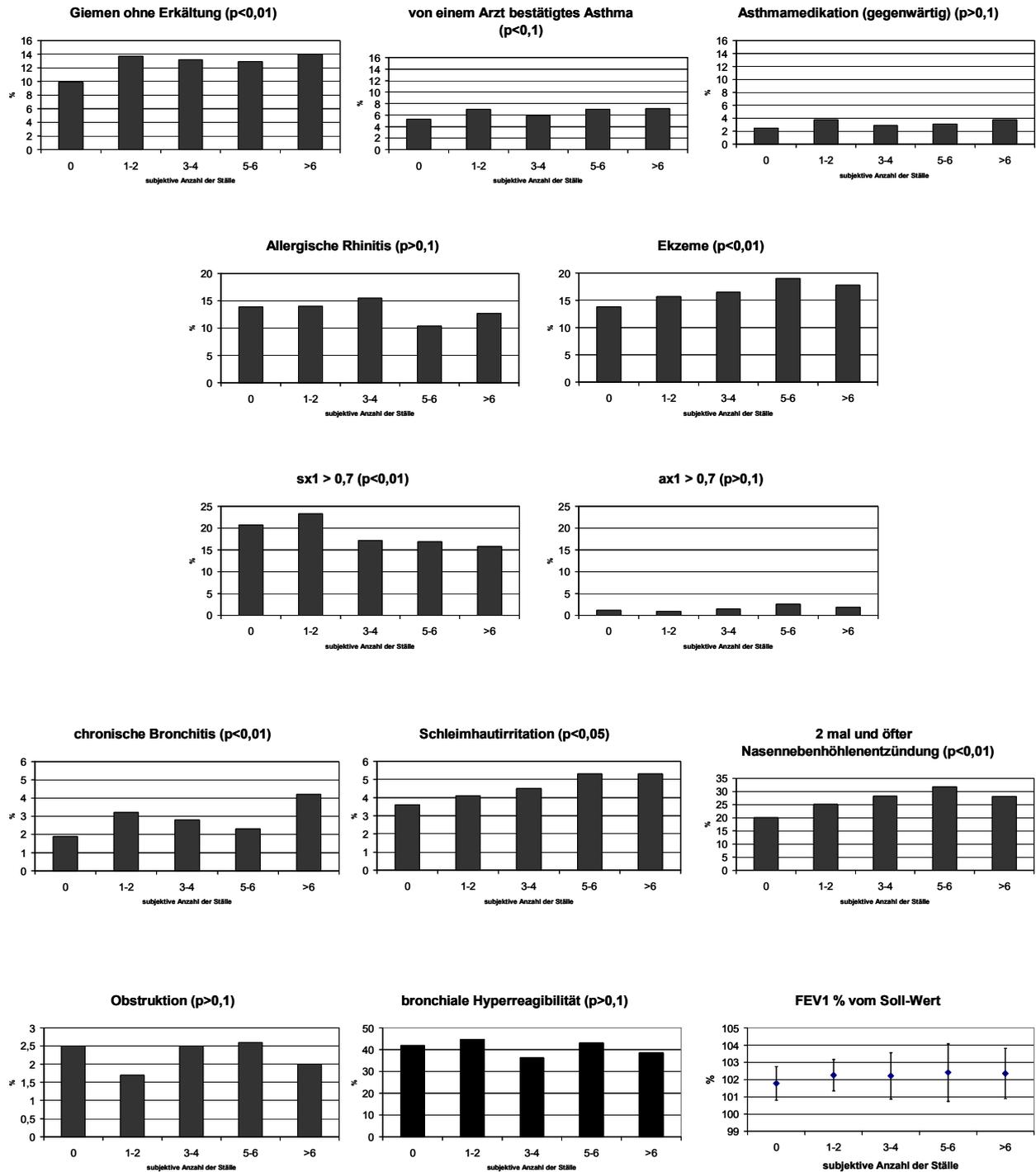
SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene;
 AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 3-4: Zusammenhang zwischen der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden



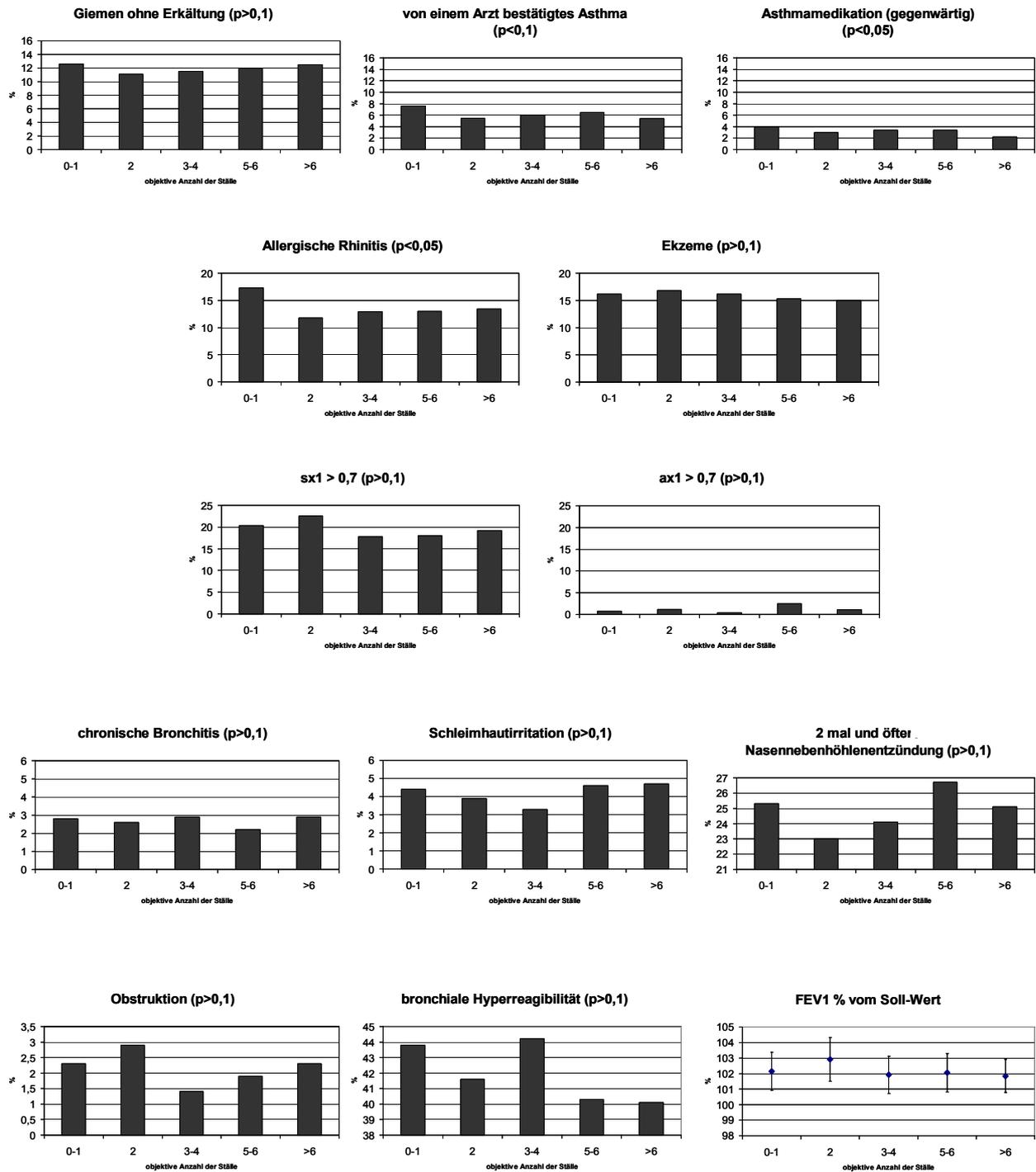
SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene;
 AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 3-5: Zusammenhang zwischen selbstberichteter Stallanzahl im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden



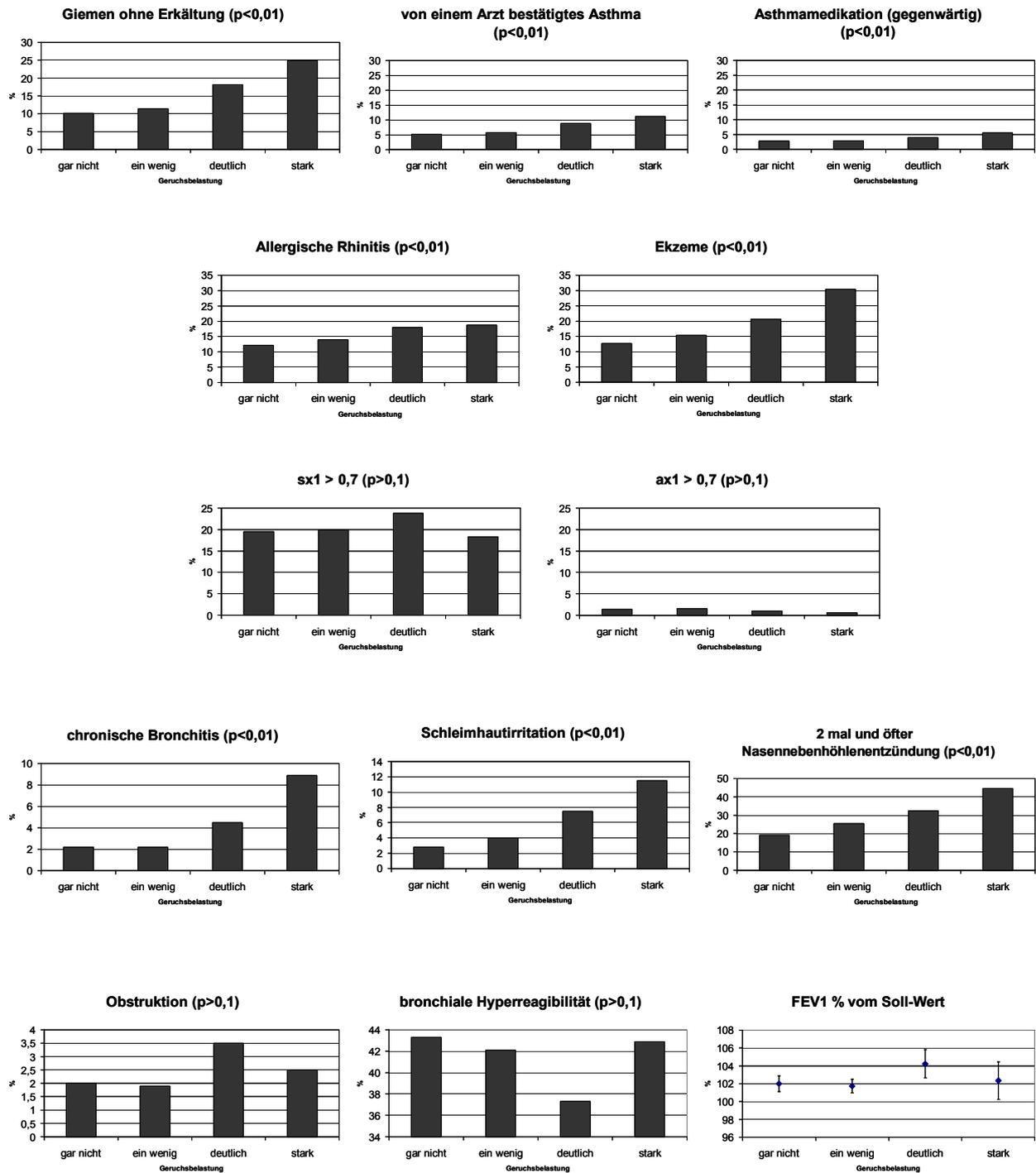
SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene;
 AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 3-6: Zusammenhang zwischen der Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung der Probanden nach Angabe der Landkreise und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden



SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene;
 AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 3-7: Zusammenhang zwischen selbstberichteter Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden



SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene;
 AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

3.8.2 Auswahl der Expositionsparameter für die weitere Analyse

Wie in Kapitel 3.2.1 (S. 3-8 ff.) dargestellt, war die Reliabilität und damit die Zuverlässigkeit der Eigenangabe zur Stallzahl in der Wohnumgebung nur gering. Zudem war eine Überschätzung der Stallanzahl in der Wohnumgebung mit der selbstberichteten Symptomprävalenz korreliert (Anhang 3.1). Um einen hierdurch entstehenden Informationsbias auszuschließen, wurde die selbstberichtete Stallanzahl analog zum AABEL-Endbericht (1) für die logistische Modellierung nicht betrachtet.

Weiterhin wurde die Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnumgebung nicht weiter analysiert, da Daten von 10% der Probanden fehlten, welche im Randbereich des Gebiets wohnten, für das Tierstalldaten vorlagen. Hieraus resultierte, dass für sie keine Endotoxinkonzentrationen unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 2000 Metern berechnet werden konnten und sie somit in den Analysen nicht hätten berücksichtigt werden können.

Daher wurden im Folgenden als Expositionen ausschließlich die modellierte Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung (Expositionsmarker 2), die Stallangaben der Landkreise für den Umkreis von 500 Metern um die Wohnung des Probanden (Expositionsmarker 4) sowie die subjektive Geruchsbelästigung (Expositionsmarker 5) betrachtet. Die unadjustierten Ergebnisse für die übrigen Expositionsmarker sind im Anhang 3.2 zu finden.

3.8.3 Rohe Analyse – Stratifizierte Darstellung

Die Zusammenhänge zwischen Exposition und Zielgrößen wurde im Weiteren stratifiziert nach dem Kontakt der Probanden zur Landwirtschaft. Beruflicher oder privater Kontakt zur Landwirtschaft wurde definiert als Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft. Diese Unterteilung wurde vorgenommen, da verschiedene Studien zeigen, dass Kontakt zur Landwirtschaft die Suszeptibilität für allergische Erkrankungen ändern kann (7-12). Weiterhin ist anzunehmen, dass bei diesen Teilnehmern der private oder berufliche Kontakt gegenüber landwirtschaftlichen Expositionen um ein Vielfaches über der Exposition aus dem Umweltbereich liegt und für diese somit die Effekte der Umweltexposition weniger relevant sein dürften.

Darüber hinaus wurden in den folgenden Analysen nur solche Probanden betrachtet, die in Westdeutschland geboren wurden (n=5.953 entsprechend 86% der Teilnehmer), weil nur für diese von vergleichbaren Umweltbedingungen in der Kindheit ausgegangen werden konnte. Da in zahlreichen Studien gezeigt wurde, dass insbesondere die frühkindliche Umwelt für die Entwicklung von allergischen Erkrankungen relevant ist (8, 10, 12-16), wurde für die 984 Probanden, die nicht in Westdeutschland geboren wurden, von einem nicht vergleichbaren Erkrankungsrisiko ausgegangen.

Die Einteilung der Exposition erfolgte analog zu den vorherigen Abschnitten. Die Endotoxinkonzentrationen wurden hierfür in Quartile eingeteilt, die Stallanzahl in der Wohnumgebung in fünf etwa gleichgroße Gruppen. Für die Geruchsbelastigung wurden die Einzelausprägungen der Likert-Skala verwendet.

Die Ergebnisse der stratifizierten Modelle sind in *Abbildung 3-8* bis *Abbildung 3-13* dargestellt. Für die für das Wohnumfeld modellierte zusätzliche Endotoxinkonzentration aus Tierställen ergaben sich im Unterkollektiv der Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit den untersuchten Symptomen und Erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden. Tendenziell stieg die Prävalenz von Giemen ohne Erkältung, Sensibilisierung gegenüber landwirtschaftlichen Allergenen (AX1) und Schleimhautirritationen mit der Exposition (*Abbildung 3-8*). Hingegen gab sich für die Gruppe mit Kontakt zur Landwirtschaft ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Wohnumfeld und allergischer Rhinitis, Hautekzemen sowie spezifischem IgE gegenüber ubiquitären Allergenen (*Abbildung 3-9*). Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv ergaben sich in beiden Unterkollektiven keine Zusammenhänge zwischen der modellierten Endotoxinkonzentration und der Einnahme von Asthmamedikamenten.

Unter Verwendung der Stallanzahl im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden nach Angaben der Landkreise ergab sich nur für Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang mit der Prävalenz einer Asthadiagnose (*Abbildung 3-10*). Für Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft war die Prävalenz von Ekzemen invers mit der Stallanzahl korreliert (*Abbildung 3-11*).

Für die subjektive Geruchsbelastigung wurden die im Gesamtkollektiv beobachteten positiven Zusammenhänge in den beiden Subkollektiven weitgehend bestätigt (*Abbildung 3-12* und *Abbildung 3-13*). Lediglich die Assoziation zwischen Geruchsbelastigung und Asthmamedi-

kation erreichte für beide Strata keine statistische Signifikanz. Für die klinischen Befunde ergaben sich für beide Untergruppen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit der selbstberichteten Geruchsbelästigung.

Abbildung 3-8: Modellerte zusätzliche Endotoxinexposition unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung und Atemwegssymptome und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft

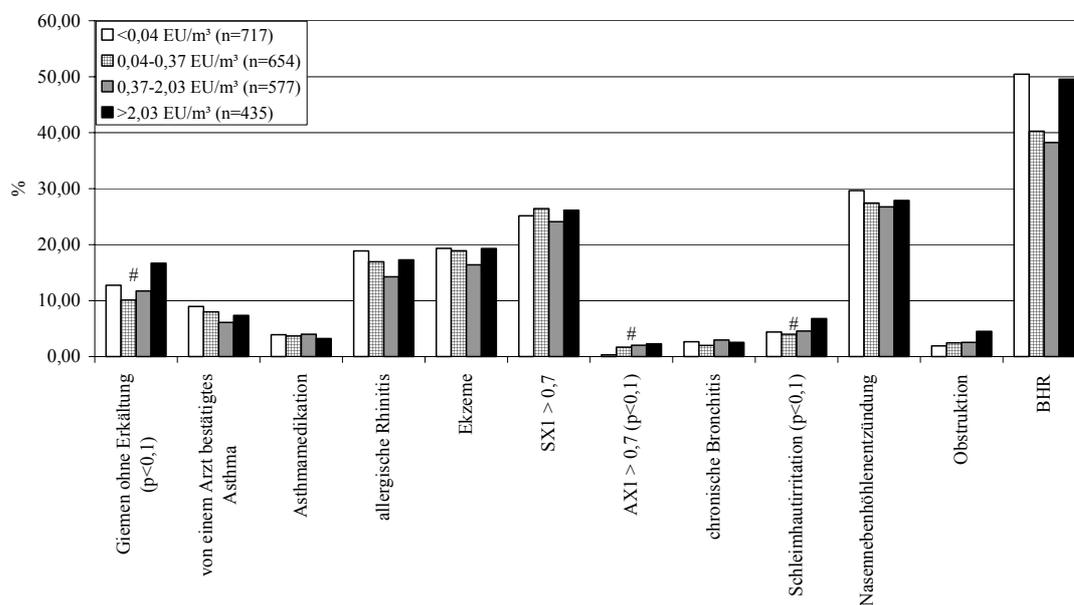
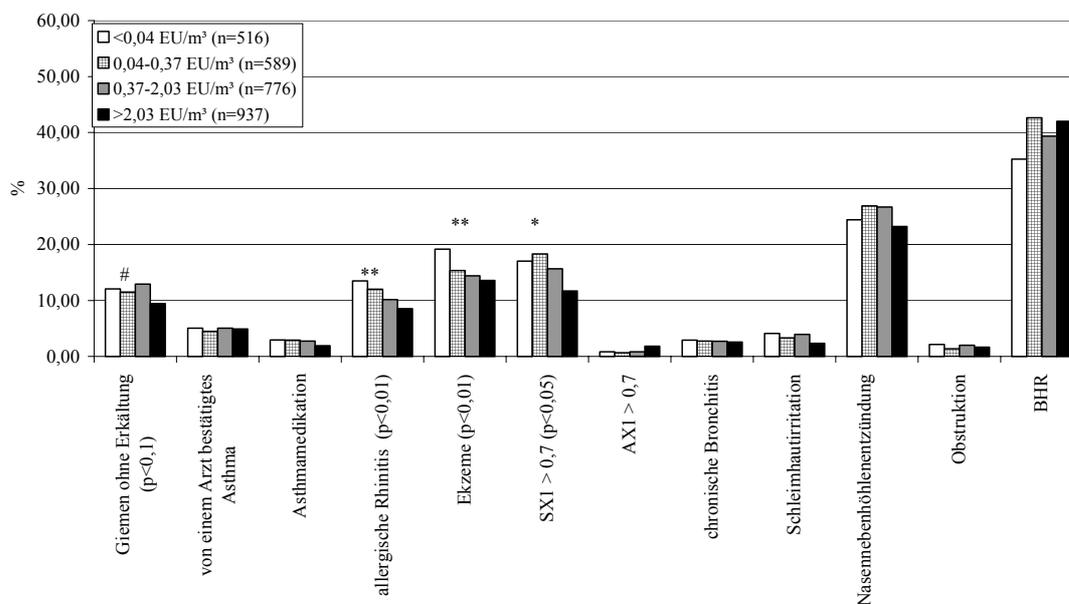


Abbildung 3-9: Modellerte zusätzliche Endotoxinexposition unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung und Atemwegssymptome und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft



p < 0,10; * p < 0,05; ** p < 0,01; BHR = Bronchiale Hyperreagibilität, SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene; AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 3-10: Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung der Probanden nach Angabe der Landkreise und Atemwegssymptome und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft

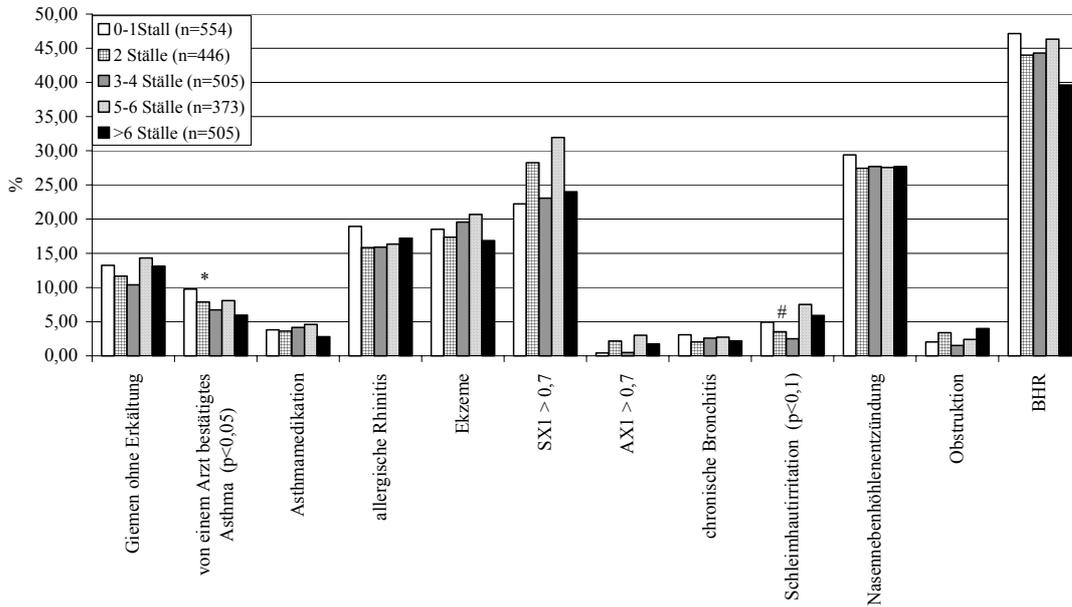
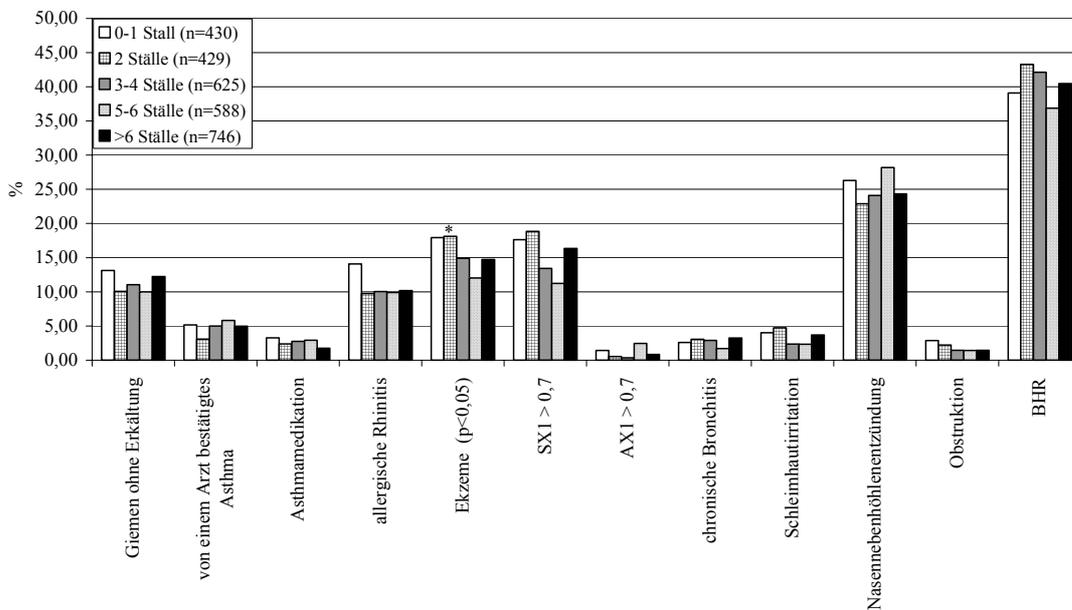


Abbildung 3-11: Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung der Probanden nach Angabe der Landkreise und Atemwegssymptome und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft



* p < 0,05; BHR = Bronchiale Hyperreagibilität, SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene; AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 3-12: Subjektive Geruchsbelästigung und Atemwegssymptome und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft

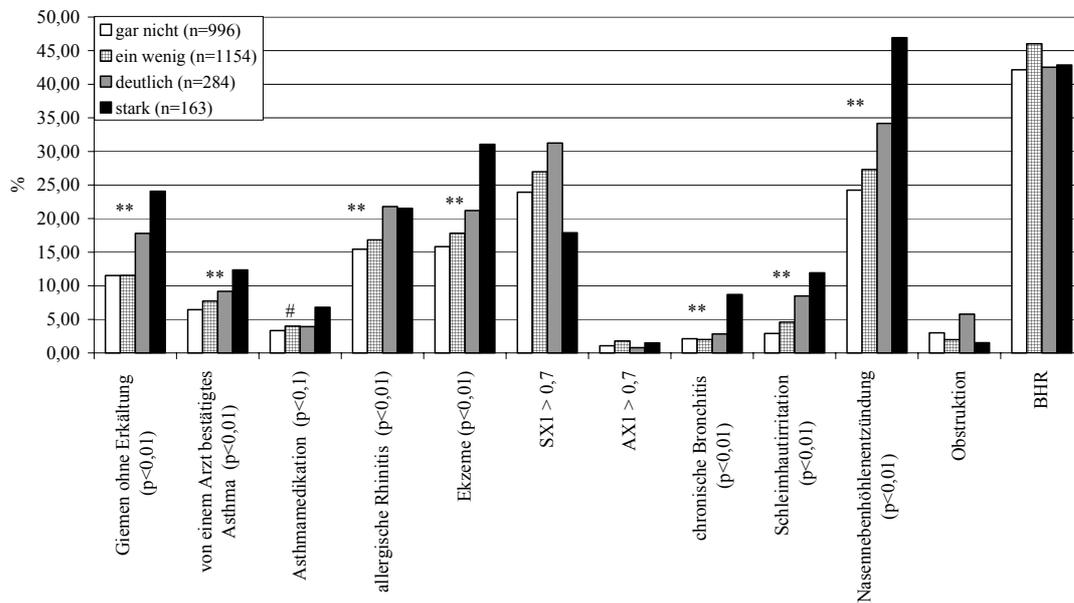
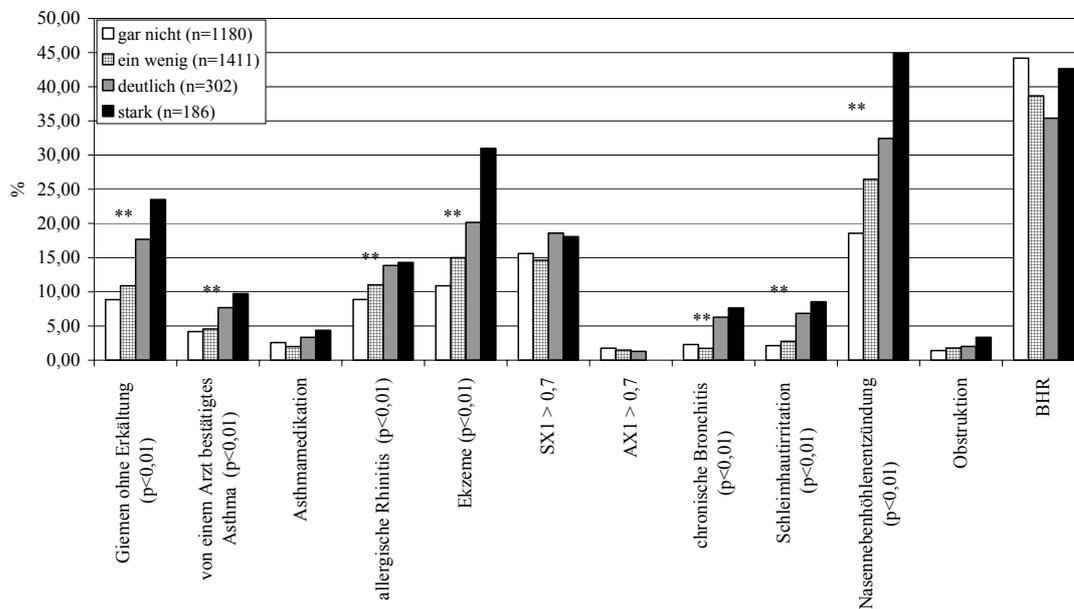


Abbildung 3-13: Subjektive Geruchsbelästigung und Atemwegssymptome und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft



p < 0,10; ** p < 0,01; BHR = Bronchiale Hyperreagibilität, SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene; AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

3.8.4 Bivariate logistische Regressionsanalysen für die a priori definierten potenziellen Störgrößen

In den nachfolgenden multivariaten Regressionsmodellen wurden jeweils nur die adjustierten Ergebnisse für die drei Expositionsmarker und die untersuchten Zielgrößen dargestellt. Es wurde im Vorfeld anhand der Angaben aus der Literatur entschieden, welche Prädiktoren und potenziellen Störgrößen zusätzlich zu diesen Expositionsmarkern in die Regressionsmodelle aufgenommen werden. Diese waren in allen Analysen das Alter (in Kategorien: 18-25, 26-30, 31-35, 36-40, 40-45 Jahre analog zum ECRHS), das Geschlecht, der Rauchstatus, die Passivrauchexposition, mehr als zwei Geschwister, die Allergie der Eltern und ein höherer Bildungsstand (Fachabitur oder Abitur).

In Vorbereitung auf diese adjustierten logistischen Regressionsmodelle werden die Zusammenhänge zwischen den a priori definierten potenziellen Störgrößen bzw. Prädiktoren und den Zielgrößen am Beispiel der allergischen Rhinitis als unadjustierte Odds Ratios dargestellt (*Tabelle 3-38*). Hierbei wurde wiederum für Teilnehmer mit und ohne beruflichem bzw. privatem Kontakt zur Landwirtschaft stratifiziert.

Das Alter war für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft invers mit allergischer Rhinitis assoziiert. Ebenso berichteten Raucher und Teilnehmer mit mehr als 2 Geschwistern in beiden Gruppen (mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft) signifikant seltener über allergische Rhinitis. Atopische Erkrankungen der Eltern und ein höherer Bildungsstand waren signifikante Risikofaktoren für allergische Rhinitis.

Tabelle 3-38: *Bivariate logistische Regressionsanalysen für den Zusammenhang zwischen den potenziellen Störgrößen bzw. Prädiktoren und der allergischen Rhinitis*

Allergische Rhinitis Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft¹⁶
Alter: 18-25 Jahre	1	1
26-30 Jahre	1,20 (0,88; 1,63)	1,34 (0,90; 1,99)
31-35 Jahre	0,84 (0,62; 1,13)	1,08 (0,74; 1,56)
36-40 Jahre	0,74 (0,55; 1,01)	0,72 (0,48; 1,06)
41-45 Jahre	0,58 (0,42; 0,80)	0,93 (0,65; 1,32)
Geschlecht: weiblich	0,98 (0,80; 1,20)	1,43 (1,14; 1,80)
Rauchstatus: Nichtraucher	1	1
Exraucher	0,86 (0,65; 1,13)	0,94 (0,70; 1,27)
Raucher	0,60 (0,47; 0,76)	0,80 (0,61; 1,04)
Passivrauchexposition	0,96 (0,78; 1,18)	1,08 (0,86; 1,37)
Passivrauchexposition in der Kindheit	0,85 (0,68; 1,05)	1,22 (0,96; 1,55)
Mehr als 2 Geschwister	0,60 (0,48; 0,74)	0,58 (0,46; 0,73)
Allergie der Eltern	2,52 (2,02; 3,13)	3,04 (2,38; 3,88)
Abitur/Fachabitur	1,56 (1,26; 1,94)	1,52 (1,18; 1,97)

Fett = statistisch signifikanter Zusammenhang

¹⁶ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

3.9 Multivariate Regressionsanalysen

In die multivariaten logistischen Regressionsmodelle gingen wie oben beschrieben als Exposition die modellierte zusätzliche Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung, die Stallanzahl im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung sowie die selbst wahrgenommene Geruchsbelästigung ein.

Zielgrößen waren wie bereits in Kapitel 3.8 Giemen ohne Erkältung, von einem Arzt bestätigtes Asthma, Asthmamedikation, allergische Rhinitis, Ekzeme, Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene (SX1) oder landwirtschaftliche Allergene (AX1), chronische Bronchitis, Schleimhautirritation, Nasennebenhöhlenentzündung, Obstruktion ($FEV_1/VC < 80\%$ vom Sollwert), bronchiale Hyperreagibilität und FEV_1 -Wert. Letztere Analysen wurden aufgrund der kontinuierlichen Struktur der Zielgröße mittels linearer Regression berechnet.

In den Regressionsanalysen wurde zusätzlich für die in **Tabelle 3-38** aufgeführten möglichen Störgrößen mit Ausnahme der Passivrauchexposition in der Kindheit (sogenannte „Confounder“) adjustiert. Darüber hinaus wurde für die Zielgrößen chronische Bronchitis, Schleimhautirritation, Nasennebenhöhlenentzündung, Obstruktion, bronchiale Hyperreagibilität und Einsekundenkapazität auch die Passivrauchexposition in der Kindheit als weitere mögliche Störgröße einbezogen. Für Analysen, welche die Absolutwerte der Lungenfunktionsbefunde einschlossen (Einsekundenkapazität, später auch Tiffeneau-Index), wurde darüber hinaus die Körpergröße mit berücksichtigt.

3.9.1 Modellierte Endotoxinkonzentration: Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden

Die Endotoxinkonzentration wurde in diesen Analysen ebenso wie in den vorangegangenen Modellen zunächst in Quartile eingeteilt (**Tabelle 3-39**). Für die Gruppe der Teilnehmer ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft ergaben sich bei dieser Betrachtung keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der zusätzlichen Endotoxinexposition und den betrachteten Symptomen und Erkrankungen. Gleiches galt für die klinischen Befunde. Für Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft ergab sich ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der errechneten zusätzlichen Endotoxinkonzentration im Wohnumfeld und der allergischen Rhinitis, den Hautekzemen sowie der Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene (SX1).

Tabelle 3-39: Ergebnisse der multivariaten Regressionsmodelle unter Berücksichtigung der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Ställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung in Quartilen und den betrachteten Symptomen, Erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden. Stratifiziert für Kontakt zur Landwirtschaft.

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ¹⁷
N	2.631	3.131
Giemen ohne Erkältung¹⁸		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,82 (0,56; 1,20)	1,11 (0,73; 1,69)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,08 (0,74; 1,58)	1,40 (0,95; 2,06)
> 2,03 EU/m ³	1,29 (0,87; 1,90)	0,84 (0,56; 1,24)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
von einem Arzt bestätigtes Asthma (jemals)¹⁸		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,92 (0,61; 1,40)	1,00 (0,54; 1,85)
0,37 – 2,03 EU/m ³	0,75 (0,47; 1,19)	1,09 (0,62; 1,91)
> 2,03 EU/m ³	0,82 (0,50; 1,34)	1,11 (0,65; 1,91)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Asthmamedikation (gegenwärtig)¹⁸		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,96 (0,53; 1,75)	1,14 (0,54; 2,42)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,08 (0,59; 1,99)	1,01 (0,49; 2,09)
> 2,03 EU/m ³	0,89 (0,44; 1,79)	0,67 (0,31; 1,41)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
allergische Rhinitis¹⁸		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,94 (0,69; 1,28)	0,85 (0,57; 1,27)
0,37 – 2,03 EU/m ³	0,83 (0,59; 1,16)	0,80 (0,55; 1,16)
> 2,03 EU/m ³	0,96 (0,67; 1,36)	0,65 (0,45; 0,95)
Test für linearen Trend	p>0,1	p<0,05
Hautekzeme¹⁸		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	1,01 (0,75; 1,36)	0,73 (0,51; 1,04)
0,37 – 2,03 EU/m ³	0,83 (0,60; 1,14)	0,67 (0,48; 0,93)
> 2,03 EU/m ³	0,99 (0,70; 1,39)	0,71 (0,51; 0,98)
Test für linearen Trend	p>0,1	p<0,05

¹⁷ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

¹⁸ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ¹⁷
N	1.175	1.495
Allergische Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen (SX1)¹⁹		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	1,04 (0,69; 1,58)	1,04 (0,64; 1,70)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,11 (0,71; 1,72)	0,91 (0,57; 1,48)
> 2,03 EU/m ³	1,18 (0,73; 1,90)	0,58 (0,36; 0,95)
Test für linearen Trend	p>0,1	p<0,05
Allergische Sensibilisierung gegenüber landwirtschaftlichen Allergenen (AX1)¹⁹		
< 0,04 EU/m ³	1	1
≥ 0,04 EU/m ³ ²⁰	4,85 (0,61; 38,4)	1,44 (0,32; 6,56)
Test für linearen Trend	nicht anwendbar	nicht anwendbar
N	2631	3131
chronische Bronchitis²¹		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	1,07 (0,45; 2,56)	1,21 (0,55; 2,64)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,91 (0,87; 4,20)	0,97 (0,44; 2,13)
> 2,03 EU/m ³	0,69 (0,24; 2,02)	1,13 (0,54; 2,36)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Schleimhautirritation²¹		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,90 (0,50; 1,64)	0,68 (0,33; 1,38)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,25 (0,70; 2,25)	1,10 (0,60; 2,02)
> 2,03 EU/m ³	1,57 (0,87; 2,83)	0,61 (0,32; 1,18)
Test für linearen Trend	p<0,1	p>0,1
Nasennebenhöhlenentzündung²¹		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,94 (0,72; 1,22)	1,20 (0,88; 1,63)
0,37 – 2,03 EU/m ³	0,89 (0,67; 1,17)	1,25 (0,93; 1,66)
> 2,03 EU/m ³	0,82 (0,61; 1,12)	1,06 (0,80; 1,40)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
N	1.175	1.495
Obstruktion²¹		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,93 (0,24; 3,58)	1,0 (0,24; 4,16)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,36 (0,37; 4,94)	0,74 (0,18; 3,08)
> 2,03 EU/m ³	1,80 (0,52; 6,26)	0,78 (0,20; 3,02)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1

¹⁹ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

²⁰ Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die Kategorien zusammengefasst.

²¹ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ¹⁷
Bronchiale Hyperreagibilität (PD20)²²		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,65 (0,42; 1,01)	1,29 (0,81; 2,03)
0,37 – 2,03 EU/m ³	0,58 (0,37; 0,92)	0,98 (0,63; 1,53)
> 2,03 EU/m ³	0,82 (0,49; 1,38)	1,36 (0,88; 2,09)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Multivariate lineare Regression		
	β (p)	β (p)
Einsekundenkapazität (FEV₁ in l)²³		
< 0,04 EU/m ³	0	0
0,04 – 0,37 EU/m ³	0,08 (0,08)	0,01 (0,88)
0,37 – 2,03 EU/m ³	-0,01 (0,79)	-0,003 (0,94)
> 2,03 EU/m ³	-0,08 (0,13)	-0,07 (0,14)
Fett = statistisch signifikanter Zusammenhang		

²² adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

²³ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand und Körpergröße

3.9.2 Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung:

Daten der Landkreise

Die Anzahl der Ställe wurde für die Analysen zunächst wie in den vorhergehenden Kapiteln in fünf Kategorien mit etwa gleich starker Gruppenbesetzung eingeteilt (*Tabelle 3-40*). Für die Gruppe der Teilnehmer ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft ergaben sich bei dieser Betrachtung keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Stallanzahl und den betrachteten Symptomen, Erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden.

Für die Gruppe der Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft ergab sich ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tierställe im näheren Wohnumfeld und den Hautekzemen. Allerdings erreichte dieser im globalen Test statistisch signifikante Zusammenhang für keine der Einzelkategorien statistische Signifikanz.

Tabelle 3-40: Ergebnisse der multivariaten Regressionsmodelle unter Berücksichtigung der Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung der Probanden nach Angabe der Landkreise und Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden. Stratifiziert für Kontakt zur Landwirtschaft.

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ²⁴
N	2.631	3.131
Giemen ohne Erkältung²⁵		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,85 (0,55; 1,31)	0,84 (0,53; 1,35)
3 bis 4 Ställe	0,89 (0,59; 1,36)	0,99 (0,64; 1,52)
5 bis 6 Ställe	1,08 (0,70; 1,67)	0,85 (0,54; 1,32)
Mehr als 6 Ställe	1,05 (0,70; 1,57)	0,92 (0,61; 1,39)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
von einem Arzt bestätigtes Asthma (jemals)²⁵		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,83 (0,51; 1,37)	0,72 (0,35; 1,49)
3 bis 4 Ställe	0,71 (0,43; 1,15)	1,02 (0,55; 1,88)
5 bis 6 Ställe	0,89 (0,54; 1,49)	1,12 (0,61; 2,05)
Mehr als 6 Ställe	0,63 (0,38; 1,06)	1,04 (0,58; 1,86)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Asthmamedikation (gegenwärtig)²⁵		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	1,00 (0,49; 2,02)	0,89 (0,38; 2,09)
3 bis 4 Ställe	1,08 (0,56; 2,09)	0,93 (0,44; 1,99)
5 bis 6 Ställe	1,11 (0,54; 2,28)	0,87 (0,40; 1,89)
Mehr als 6 Ställe	0,80 (0,38; 1,65)	0,50 (0,22; 1,13)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
allergische Rhinitis²⁵		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,88 (0,61; 1,27)	0,73 (0,46; 1,16)
3 bis 4 Ställe	0,82 (0,58; 1,18)	0,80 (0,53; 1,22)
5 bis 6 Ställe	0,86 (0,58; 1,27)	0,72 (0,47; 1,12)
Mehr als 6 Ställe	0,99 (0,69; 1,40)	0,76 (0,51; 1,13)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Hautekzeme²⁵		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,99 (0,69; 1,43)	1,13 (0,76; 1,68)
3 bis 4 Ställe	1,17 (0,83; 1,65)	0,96 (0,66; 1,39)
5 bis 6 Ställe	1,12 (0,77; 1,62)	0,69 (0,46; 1,02)
Mehr als 6 Ställe	0,96 (0,67; 1,36)	0,79 (0,55; 1,14)
Test für linearen Trend	p>0,1	p<0,05

²⁴ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

²⁵ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft²⁴
N	1.175	1.495
Allergische Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen (SX1)²⁶		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	1,19 (0,72; 1,97)	1,22 (0,70; 2,11)
3 bis 4 Ställe	0,90 (0,54; 1,47)	0,76 (0,44; 1,29)
5 bis 6 Ställe	1,66 (1,00; 2,74)	0,46 (0,26; 0,83)
Mehr als 6 Ställe	1,15 (0,71; 1,86)	0,98 (0,60; 1,60)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Allergische Sensibilisierung gegenüber landwirtschaftlichen Allergenen (AX1)²⁶		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	3,76 (0,37; 37,79)	0,40 (0,04; 4,04)
3 bis 4 Ställe	1,00 (0,06; 16,49)	0,26 (0,03; 2,60)
5 bis 6 Ställe	4,17 (0,42; 41,93)	1,77 (0,44; 7,13)
Mehr als 6 Ställe	4,31 (0,47; 39,97)	0,56 (0,11; 2,91)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
N	2.631	3.131
chronische Bronchitis²⁷		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,74 (0,26; 2,10)	1,35 (0,55; 3,30)
3 bis 4 Ställe	1,423 (0,59; 3,45)	1,41 (0,60; 3,29)
5 bis 6 Ställe	0,90 (0,32; 2,55)	0,63 (0,23; 1,74)
Mehr als 6 Ställe	1,06 (0,42; 2,66)	1,33 (0,59; 3,04)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Schleimhautirritation²⁷		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,71 (0,35; 1,42)	1,23 (0,60; 2,52)
3 bis 4 Ställe	0,53 (0,26; 1,13)	0,54 (0,25; 1,19)
5 bis 6 Ställe	1,54 (0,84; 2,85)	0,58 (0,26; 1,30)
Mehr als 6 Ställe	1,20 (0,66; 2,20)	0,99 (0,51; 1,94)
Test für linearen Trend	p<0,1	p<0,1
Nasennebenhöhlenentzündung²⁷		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,97 (0,71; 1,32)	0,90 (0,64; 1,27)
3 bis 4 Ställe	1,08 (0,80; 1,46)	0,97 (0,70; 1,33)
5 bis 6 Ställe	0,88 (0,63; 1,23)	1,19 (0,87; 1,64)
Mehr als 6 Ställe	0,95 (0,70; 1,28)	0,92 (0,68; 1,26)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1

²⁶ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition, >2 Geschwister, Atopie der Eltern, Bildungsstand

²⁷ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Atopie der Eltern, Bildungsstand

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ²⁴
N	1.175	1.495
Obstruktion²⁸		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	1,50 (0,38; 5,90)	1,04 (0,26; 4,12)
3 bis 4 Ställe	0,68 (0,14; 3,23)	0,52 (0,12; 2,26)
5 bis 6 Ställe	0,54 (0,09; 3,15)	0,49 (0,11; 2,11)
Mehr als 6 Ställe	1,38 (0,37; 5,19)	0,26 (0,05; 1,38)
Test für linearen Trend	p>0,1	p<0,1
Bronchiale Hyperreagibilität (PD20)²⁸		
0 oder 1 Stall	1	1
2 Ställe	0,78 (0,46; 1,33)	1,23 (0,72; 2,09)
3 bis 4 Ställe	0,91 (0,55; 1,49)	1,12 (0,69; 1,81)
5 bis 6 Ställe	0,88 (0,51; 1,50)	0,84 (0,51; 1,37)
Mehr als 6 Ställe	0,60 (0,37; 0,99)	1,02 (0,64; 1,64)
Test für linearen Trend	p<0,1	p>0,1
Multivariate lineare Regression		
	β (p)	β (p)
Einsekundenkapazität (FEV₁ in l)²⁹		
0 oder 1 Stall	0	0
2 Ställe	0,02 (0,7)	0,001 (0,98)
3 bis 4 Ställe	0,03 (0,6)	-0,03 (0,6)
5 bis 6 Ställe	-0,05 (0,4)	-0,003 (0,9)
Mehr als 6 Ställe	-0,01 (0,8)	0,005 (0,9)

Fett = statistisch signifikanter Zusammenhang

²⁸ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Atopie der Eltern, Bildungsstand

²⁹ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand und Körpergröße

3.9.3 Subjektive Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung

Ebenso wie in den bivariaten Betrachtungen ergab sich nach Adjustierung für potenzielle Confounder ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung und dem Auftreten von selbstberichteten Symptomen und Erkrankungen. Dies galt mit Ausnahme der Asthmamedikation sowohl für die Gruppe ohne als auch mit beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft.

Hingegen ergab sich für beide Gruppen keine statistisch signifikante Assoziation zwischen subjektiver Geruchsbelästigung und den klinischen Befunden.

Tabelle 3-41: Ergebnisse der multivariaten Regressionsmodelle unter Berücksichtigung der subjektiven Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung und den betrachteten Symptomen, Erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden. Stratifiziert für Kontakt zur Landwirtschaft.

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ³⁰
N	2.631	3.131
Giemen ohne Erkältung³¹		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,16 (0,85; 1,57)	1,25 (0,94; 1,67)
deutlicher Geruch	2,09 (1,38; 3,17)	1,72 (1,11; 2,67)
starker Geruch	2,66 (1,65; 4,31)	2,66 (1,69; 4,18)
Test für linearen Trend	p<0,01	p<0,01
von einem Arzt bestätigtes Asthma (jemals)³¹		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,26 (0,87; 1,82)	1,04 (0,69; 1,57)
deutlicher Geruch	1,60 (0,94; 2,71)	1,68 (0,95; 2,98)
starker Geruch	2,54 (1,41; 4,58)	2,24 (1,21; 4,15)
Test für linearen Trend	p<0,01	p<0,01
Asthmamedikation (gegenwärtig)³¹		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,28 (0,78; 2,09)	0,71 (0,40; 1,24)
deutlicher Geruch	1,30 (0,61; 2,77)	0,97 (0,43; 2,21)
starker Geruch	2,51 (1,16; 5,43)	1,39 (0,57; 3,24)
Test für linearen Trend	p<0,05	p>0,1

³⁰ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

³¹ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ³⁰
allergische Rhinitis³²		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,04 (0,81; 1,35)	1,26 (0,94; 1,68)
deutlicher Geruch	1,49 (1,02; 2,17)	1,50 (0,97; 2,33)
starker Geruch	1,77 (1,11; 2,83)	1,43 (0,86; 2,41)
Test für linearen Trend	p<0,01	p<0,05
Hautekzeme³²		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,09 (0,84; 1,40)	1,41 (1,09; 1,84)
deutlicher Geruch	1,44 (0,99; 2,08)	1,89 (1,29; 2,78)
starker Geruch	2,11 (1,36; 3,27)	3,49 (2,33; 5,21)
Test für linearen Trend	p<0,01	p<0,01
N	1.175	1.495
Allergische Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen (SX1)³²		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,19 (0,84; 1,69)	0,93 (0,65; 1,31)
deutlicher Geruch	1,79 (1,07; 2,99)	1,42 (0,84; 2,40)
starker Geruch	0,84 (0,40; 1,75)	1,41 (0,76; 2,59)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Allergische Sensibilisierung gegenüber landwirtschaftstypischen Allergenen (AX1)³²		
kein Geruch	1	1
ein wenig, deutlicher oder starker Geruch ³³	1,35 (0,41; 4,46)	0,76 (0,31; 1,85)
Test für linearen Trend	n.a.	n.a.
N	2.631	3.131
chronische Bronchitis³⁴		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	0,81 (0,40; 1,67)	0,71 (0,39; 1,29)
deutlicher Geruch	1,17 (0,44; 3,12)	2,35 (1,16; 4,77)
starker Geruch	3,79 (1,63; 8,80)	2,05 (0,91; 4,63)
Test für linearen Trend	p<0,01	p<0,05
Schleimhautirritation³⁴		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,48 (0,87; 2,50)	1,10 (0,63; 1,91)
deutlicher Geruch	3,19 (1,69; 6,00)	2,64 (1,34; 5,22)
starker Geruch	4,59 (2,27; 9,29)	3,89 (1,88; 8,06)
Test für linearen Trend	p<0,01	p<0,01

³² adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

³³ Aufgrund der geringen Fallzahl wurden diese Kategorien zusammengefasst.

³⁴ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ³⁰
Nasennebenhöhlenentzündung³⁵		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,07 (0,86; 1,33)	1,50 (1,21; 1,84)
deutlicher Geruch	1,49 (1,08; 2,07)	1,82 (1,31; 2,52)
starker Geruch	2,53 (1,68; 3,79)	3,20 (2,23; 4,60)
Test für linearen Trend	p<0,01	p<0,01
N	1.175	1.495
Obstruktion³⁵		
kein Geruch	1	1
ein wenig, deutlicher oder starker Geruch ³⁶	1,24 (0,48; 3,18)	1,51 (0,52; 4,36)
Test für linearen Trend	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Bronchiale Hyperreagibilität (PD20)³⁵		
kein Geruch	1	1
ein wenig Geruch	1,22 (0,85; 1,76)	0,79 (0,58; 1,08)
deutlicher Geruch	0,96 (0,54; 1,71)	0,77 (0,46; 1,28)
starker Geruch	1,06 (0,49; 2,27)	0,85 (0,47; 1,54)
Test für linearen Trend	p>0,1	p>0,1
Multivariate lineare Regression		
	β (p)	β (p)
Einsekundenkapazität (FEV₁ in l)³⁷		
kein Geruch	0	0
ein wenig Geruch	-0,04 (0,34)	-0,03 (0,32)
deutlicher Geruch	0,03 (0,57)	0,07 (0,18)
starker Geruch	-0,01 (0,94)	-0,002 (0,97)

Fett = statistisch signifikanter Zusammenhang

³⁵ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand

³⁶ Aufgrund der geringen Fallzahl wurden diese Kategorien zusammengefasst.

³⁷ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand und Körpergröße

3.10 LOESS-Analysen

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der modellierten mittleren zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis um 500 Metern um die Wohnung der Probanden und den untersuchten Symptomen, Erkrankungen und Befunden der klinischen Untersuchungen genauer zu untersuchen, wurden zusätzlich zu den zuvor dargestellten logistischen Regressionsmodellen unter Verwendung der Quartile der Exposition so genannte LOESS³⁸-Analysen durchgeführt. Diese Analysen haben den Vorteil, dass die Form des Zusammenhangs zwischen der Exposition und den Zielgrößen nicht a priori festgelegt wird (z.B. linearer, quadratischer oder kubischer Zusammenhang). Durch die Bildung gleitender Mittelwerte wird ein möglicher Zusammenhang graphisch abgebildet. Aus dieser Abbildung ist dann eine mögliche Struktur ableitbar, mit Hilfe derer die weitere Analyse erfolgen kann. Es ist z.B. denkbar, dass erst ab Überschreitung einer bestimmten nicht vorab bekannten Schwelle ein Zusammenhang zwischen Exposition und Zielgröße besteht. Die LOESS-Analysen können sowohl für binäre Zielgrößen als auch für kontinuierliche Variablen eingesetzt werden. Hierbei kann weiterhin für die vermuteten Störgrößen wie in den multivariaten linearen oder logistischen Regressionsmodellen adjustiert werden.

Solche Analysen wurden für Probanden mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft für alle betrachteten Zielgrößen unter Adjustierung für die a priori definierten potenziellen Störgrößen und Prädiktoren durchgeführt. Die wichtigsten Befunde sind in den nachfolgenden Graphiken (**Abbildung 3-14** und **Abbildung 3-15**) stellvertretend für alle betrachteten Symptome und Erkrankungen abgebildet. Hierbei wurde anstelle des Parameters „Obstruktion“ (Tiffeneau-Wert <80% des Sollwertes) der Tiffeneau-Index als kontinuierliche Größe betrachtet, da hierdurch die statistische Aussagekraft erhöht wird.

Für die Gruppe der Probanden ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft deutete sich ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der für die Wohnumgebung modellierten Endotoxinkonzentration und der Prävalenz von giemenden Atemgeräuschen ohne Erkältung an. Darüber hinaus waren die Einsekundenkapazität sowie der Tiffeneau-Index bei höher exponierten Personen signifikant niedriger. Für alle anderen Zielgrößen konnte weder

³⁸ LOESS steht für “*locally optimal estimating and smoothing scatter plots*”.

ein positiver noch ein negativer Zusammenhang zwischen der modellierten Exposition und dem Auftreten von Symptomen und Erkrankungen erkannt werden.

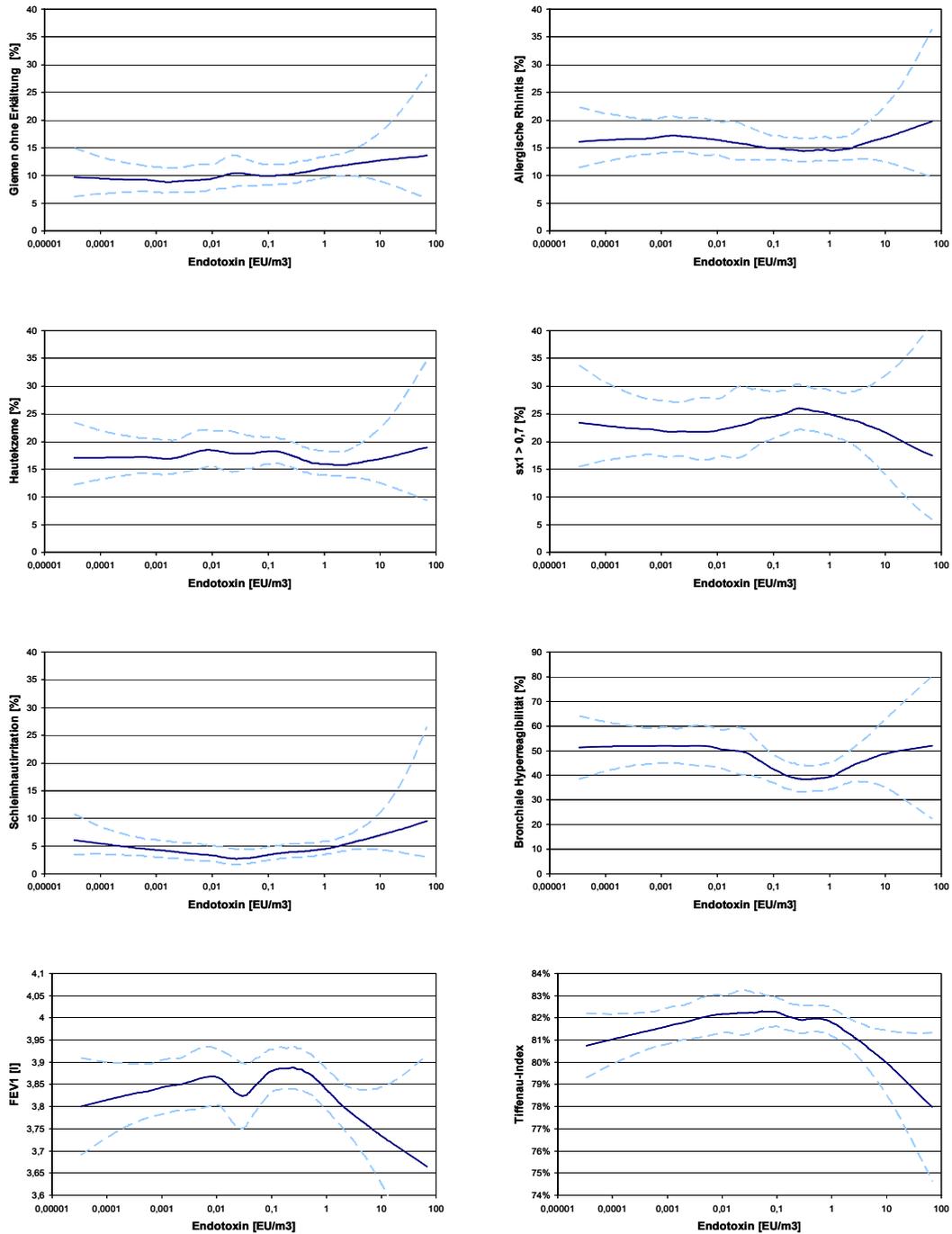
Für Probanden mit beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft stieg die Prävalenz des Giemens zunächst tendenziell mit der Exposition an, um dann ab ca. 1 EU/m³ abzufallen. Die relative Häufigkeit einer allergischen Sensibilisierung gegenüber ubiquitären Allergenen fiel zunächst bis ca. 5 EU/m³ ab, um dann tendenziell anzusteigen. Auch in dieser Gruppe fielen die Einsekundenkapazität mit zunehmender modellierter Endotoxinkonzentration ab, wobei der Abfall ab ca. 0,5 EU/m³ deutlicher wurde. Alle anderen Zielgrößen waren auch bei dieser Betrachtung nicht signifikant mit der modellierten zusätzlichen Endotoxinbelastung in der Wohnumgebung assoziiert.

Die gleichen Analysen wurden für die Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung nach Angaben der Landkreise durchgeführt. Da die Stallanzahl eng mit der modellierten Endotoxinkonzentration korreliert ist, ähnelten die Ergebnisse denen der zusätzlich modellierte Endotoxinkonzentration.

Insgesamt ergaben sich in diesen Analysen Hinweise darauf, dass die Prävalenz giemender Atemgeräusche ohne Erkältung sowie die beiden Lungenfunktionsparameter Einsekundenkapazität und Tiffeneau-Index mit dem Vorhandensein von Expositionen aus Tierställen assoziiert sein könnten. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der Analyse mittels Spline-Modellen.

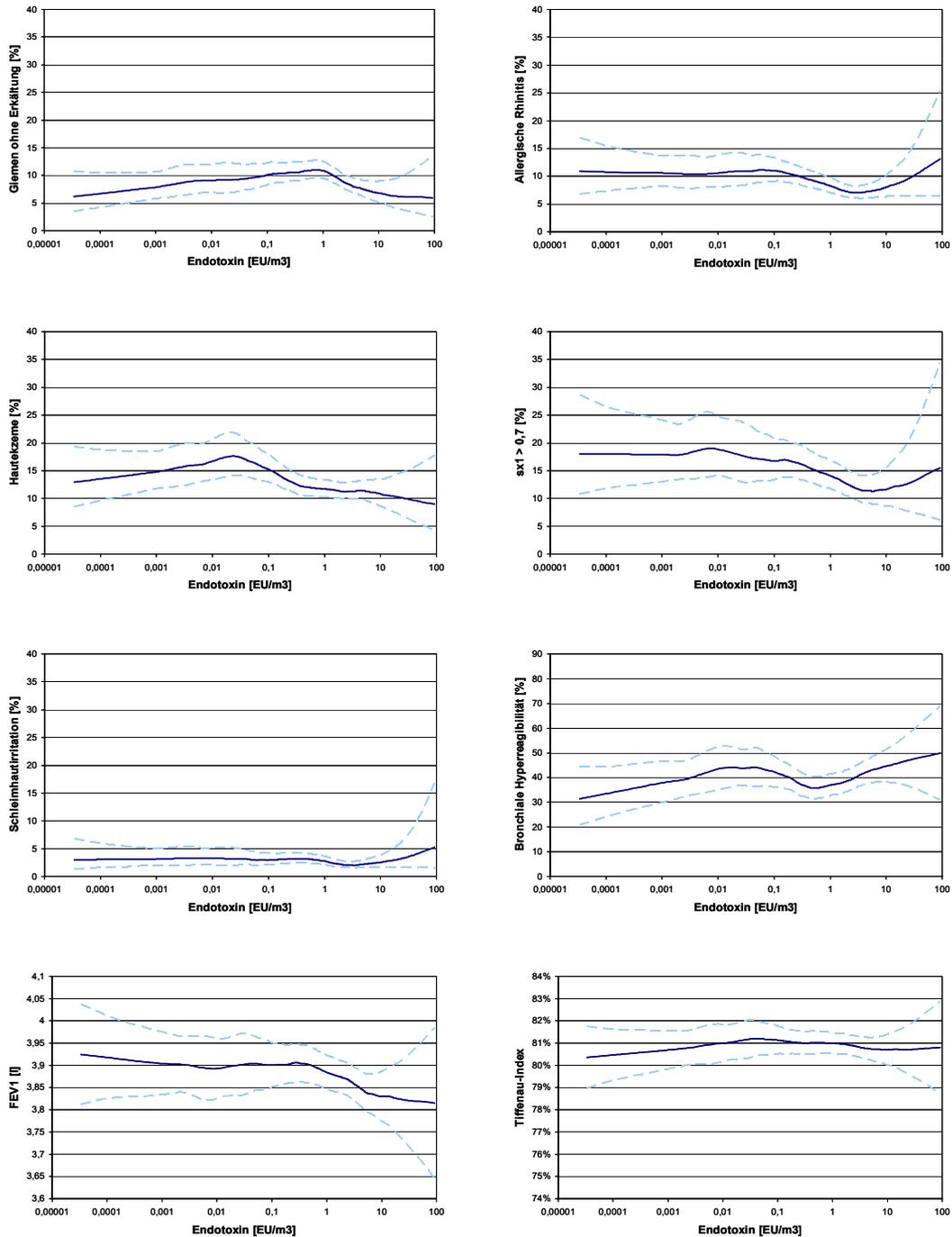
Daher wurden die Zusammenhänge für diese Zielgrößen unter Verwendung der in den LOESS- und Spline-Funktionen ermittelten Abschneidegrenzen weiter analysiert. Darüber hinaus wurden auch die allergische Rhinitis sowie die Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene einbezogen, da sich für diese bei der Einteilung der Exposition in Quartile für Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft ein Zusammenhang andeutete.

Abbildung 3-14: Zusammenhang zwischen der zusätzlichen Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden und ausgewählten Atemwegssymptomen, -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft (n=2631)³⁹



³⁹ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell (und in der Kindheit), >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand; die Lungenfunktionsparameter wurden zusätzlich für die Körpergröße adjustiert.

Abbildung 3-15: Zusammenhang zwischen der zusätzlichen Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden und ausgewählten Atemwegssymptomen, -erkrankungen, Sensibilisierungprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden für Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft⁴⁰ (n=3131)⁴¹



⁴⁰ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

⁴¹ adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Passivrauchexposition aktuell (und in der Kindheit), >2 Geschwister, Allergie der Eltern, Bildungsstand; die Lungenfunktionsparameter wurden zusätzlich für die Körpergröße adjustiert.

3.11 Multivariate Regressionsanalysen unter Verwendung der aus den LOESS-Analysen abgeleiteten Knotenpunkten

Die Ergebnisse der LOESS-Analysen wurden im Weiteren dafür verwendet, die Exposition gegenüber Endotoxinen aus Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden sowie die Anzahl der Tierställe im gleichen Radius in mögliche Schwellenwerte einzuteilen. Hierbei ergaben sich die in **Tabelle 3-42** dargestellten möglichen Schwellen. Im oberen Teil der Tabelle werden die vier Expositionsgruppen für die modellierte zusätzliche Endotoxinkonzentration dargestellt, der untere Teil gibt die vier Expositionsgruppen für die Stallanzahl im Umkreis von 500 Metern nach den Angaben der Landkreise wider.

Tabelle 3-42: Einteilung der vier Expositionsgruppen für die modellierte Endotoxinkonzentration und die Stallanzahl anhand der Ergebnisse der LOESS-Analysen

Expositionsgruppe bei Einteilung nach modellierter Endotoxinkonzentration	Modellierte Endotoxinkonzentration⁴²
0	$\leq 0,1 \text{ EU/m}^3$
1	$0,1 - 1,0 \text{ EU/m}^3$
2	$>1,0 - 5,0 \text{ EU/m}^3$
3	$>5,0 \text{ EU/m}^3$
Expositionsgruppe bei Einteilung nach Stallanzahl	Stallanzahl⁴³
0	0 – 5 Tierställe
1	6 – 10 Tierställe
2	11 – 12 Tierställe
3	>12 Tierställe

Die Anzahl der sich hieraus ergebenden Personen in den einzelnen Expositionsgruppen ist in **Tabelle 3-43** für die Einteilung nach der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung dargestellt. **Tabelle 3-44** zeigt die Fallzahlen für die Einteilung nach der Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung nach der Angabe der Landkreise.

⁴² Modellierte zusätzliche Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung

⁴³ Anzahl der Tierställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung nach Angaben der Landkreise

Tabelle 3-43: Anzahl der Probanden in den einzelnen Expositionsgruppen für die modellierte Endotoxinkonzentration. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

Modellierte Endotoxin-konzentration ⁴⁴	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ⁴⁵
Fragebogenerhebung		
≤ 0,1 EU/m ³	945	699
0,1 – 1,0 EU/m ³	808	826
1,0 – 5,0 EU/m ³	443	814
>5,0 EU/m ³	187	479
Klinische Untersuchung		
≤ 0,1 EU/m ³	423	336
0,1 – 1,0 EU/m ³	377	414
1,0 – 5,0 EU/m ³	191	377
>5,0 EU/m ³	72	226

Tabelle 3-44: Anzahl der Probanden in den einzelnen Expositionsgruppen für die Stallanzahl im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung nach Angaben der Landkreise. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

Stallanzahl ⁴⁶	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ⁴⁵
Fragebogenerhebung		
0 – 5 Tierställe	1703	1790
6 – 10 Tierställe	559	826
11 – 12 Tierställe	62	119
>12 Tierställe	59	83
Klinische Untersuchung		
0 – 5 Tierställe	756	863
6 – 10 Tierställe	251	402
11 – 12 Tierställe	29	56
>12 Tierställe	27	32

Wie bereits in Kapitel 3.10 dargestellt, wurden die Zusammenhänge nur für solche Zielgrößen berechnet, für die sich in den LOESS- und Spline-Funktionen eine Assoziation mit den Expositionen aus Tierställen vermuten ließ (Giemen ohne Erkältung, Einsekundenkapazität und Tiffeneau-Index). Darüber hinaus wurden auch die allergische Rhinitis sowie die Sensibilisie-

⁴⁴ Modellierte zusätzliche Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung

⁴⁵ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

⁴⁶ Anzahl der Tierställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung nach Angaben der Landkreise

rung gegen ubiquitäre Allergene einbezogen, da sich für diese bei der Einteilung der zusätzlichen Endotoxinexposition aus Tierställen in der Wohnumgebung in Quartile für Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft ein Zusammenhang andeutete (Kapitel 3.9).

Die Ergebnisse der adjustierten Regressionsmodelle stratifiziert für Probanden mit und ohne beruflichem bzw. privatem Kontakt zur Landwirtschaft zeigen **Abbildung 3-16** bis **Abbildung 3-24**. Hierbei sind zum besseren Vergleich jeweils untereinander die Ergebnisse der beiden Expositionsparameter für die gleiche Zielgröße dargestellt. Die obere Abbildung stellt die Ergebnisse bei Einteilung nach den Kategorien der Endotoxinkonzentration dar, die untere Abbildung zeigt die Ergebnisse für die Kategorien der Stallanzahl.

Insgesamt ergaben sich für die Gruppe der Teilnehmer ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft statistisch signifikante Zusammenhänge sowohl mit der Stallanzahl als auch mit der zusätzlichen modellierten Endotoxinkonzentration in der häuslichen Umgebung. So war für diese Gruppe die Stallanzahl in der Wohnumgebung in einer Art Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Prävalenz von Giemen ohne Erkältung assoziiert (**Abbildung 3-17**). Für Personen, bei denen sich nach Angaben der Landkreise mehr als 12 Ställe in der Wohnumgebung befanden, war die Odds Ratio um 2,7 erhöht (95% Konfidenzintervall 1,4-5,4). Ein solch linearer Zusammenhang ließ sich bei Verwendung der zusätzlichen Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung nicht feststellen (**Abbildung 3-16**). Hier ergab sich tendenziell für Teilnehmer mit einer modellierten Endotoxinkonzentration von 1-5 EU/m³ eine erhöhte Odds Ratio (1,4; 1,0-2,1).

Bezüglich der allergischen Rhinitis und der Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene zeigten sich schwache inverse Zusammenhänge mit der Exposition für Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft (**Abbildung 3-18** bis **Abbildung 3-21**).

Auch für die Lungenfunktionsparameter ergaben sich statistisch signifikante Zusammenhänge nur für die Gruppe der Teilnehmer ohne beruflichen bzw. privaten Kontakt zur Landwirtschaft (**Abbildung 3-22** bis **Abbildung 3-25**). Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Stallzahl sowie modellierter zusätzlicher Endotoxinkonzentration ließ sich jeweils für die höchste Expositions-kategorie (> 12 Ställe bzw. >5 EU/m³) belegen. Für Teilnehmer mit mehr als 12 Ställen in der Wohnumgebung war die Einsekundenkapazität im adjustierten Mittelwert um 257 ml (95% Konfidenzintervall 37ml - 477 ml) niedriger als für Teilnehmer mit 0 bis 5 Ställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung. Tendenzuell nahm die Einsekun-

denkapazität auch für Teilnehmer mit einer modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration über 5 EU/m³ ab (134 ml; (-13 ml) – (+282 ml); p<0,10).

Die Zusammenhänge waren für den Tiffeneau-Index vergleichbar: Für Teilnehmer mit mehr als 12 Ställen in der Wohnumgebung ergab sich ein im Mittel um 2,9% niedrigerer Tiffeneau-Index ((-0,1%) – (+5,8%)) als für Teilnehmer mit 0 bis 5 Ställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung (p<0,1). Eine für die Wohnumgebung modellierte zusätzliche Endotoxinkonzentration über 5 EU/m³ ging mit einem im Vergleich zu Teilnehmer mit ≤0,1 EU/m³ Endotoxin in der Wohnumgebung mit einem 2,3% (0,4% – 4,3%) niedrigeren Tiffeneau-Index einher.

Abbildung 3-16: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsmodelle für Giemen ohne Erkältung unter Berücksichtigung der auf der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁴⁷.

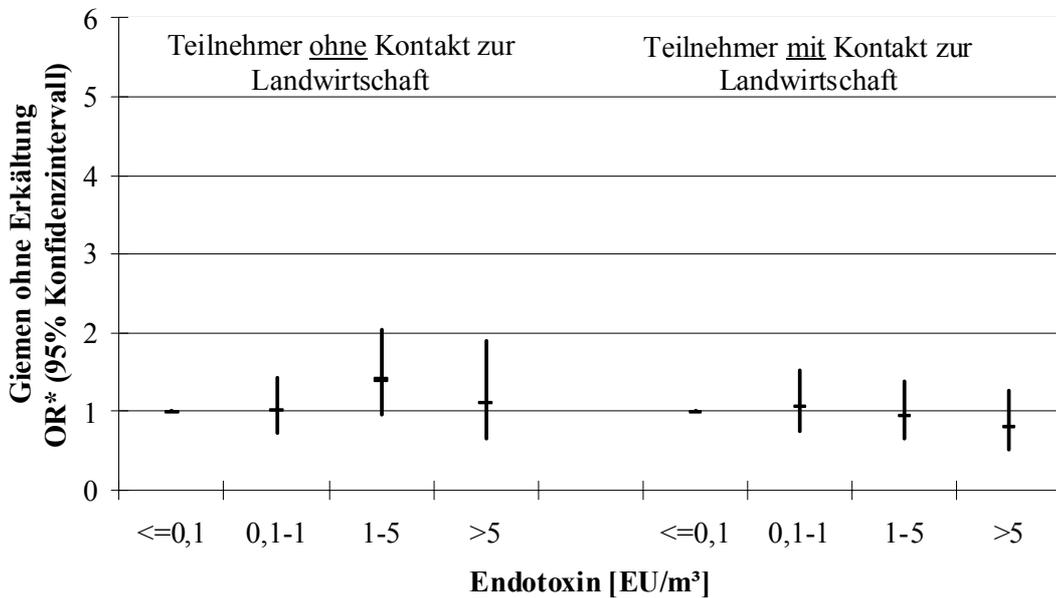
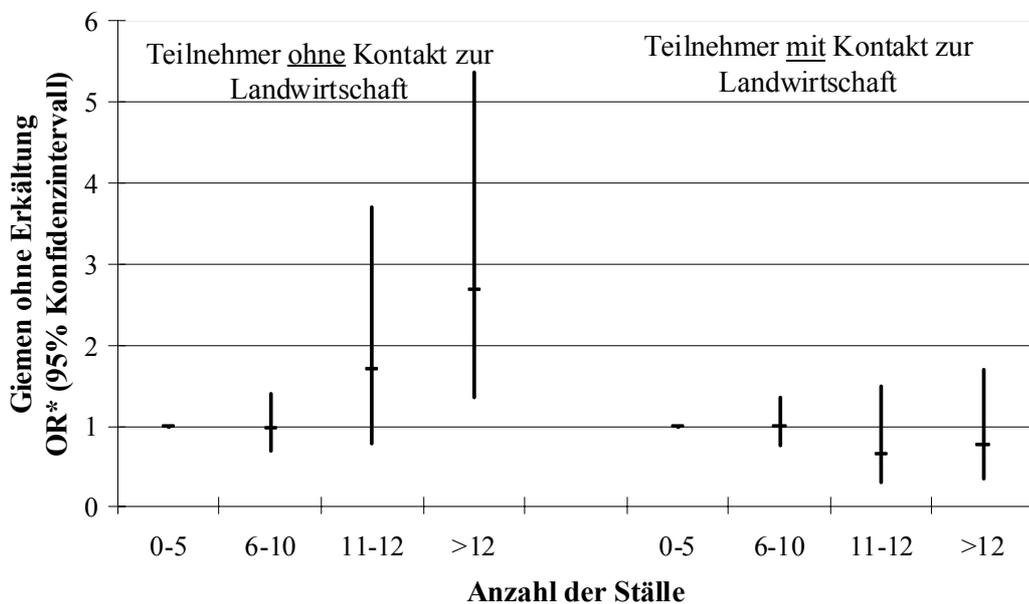


Abbildung 3-17: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsmodelle für Giemen ohne Erkältung unter Berücksichtigung der auf der Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁴⁷.



* Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Passivrauchexposition, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

⁴⁷ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

Abbildung 3-18: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsmodelle für allergische Rhinitis unter Berücksichtigung der auf der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁴⁸.

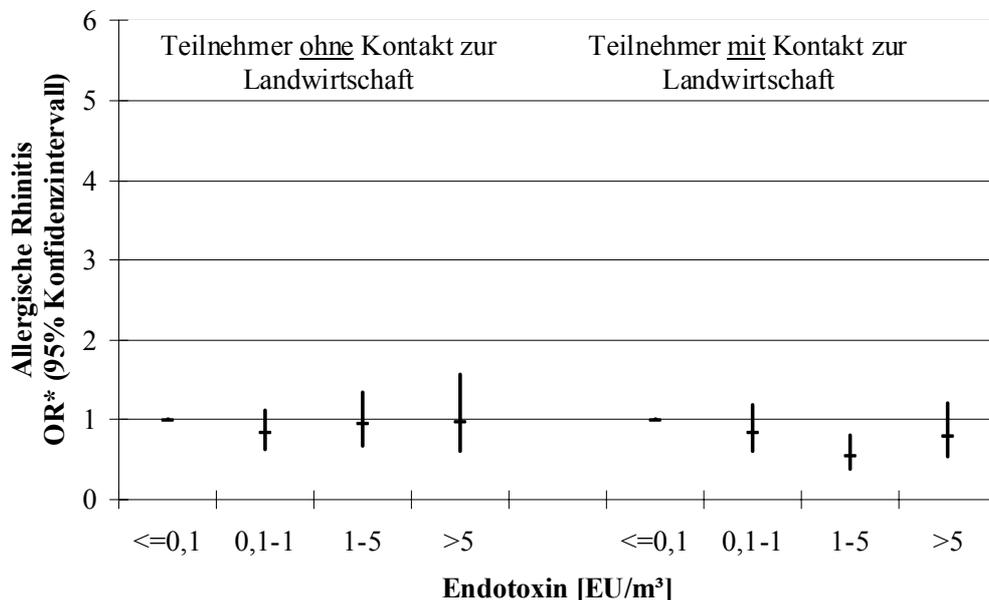
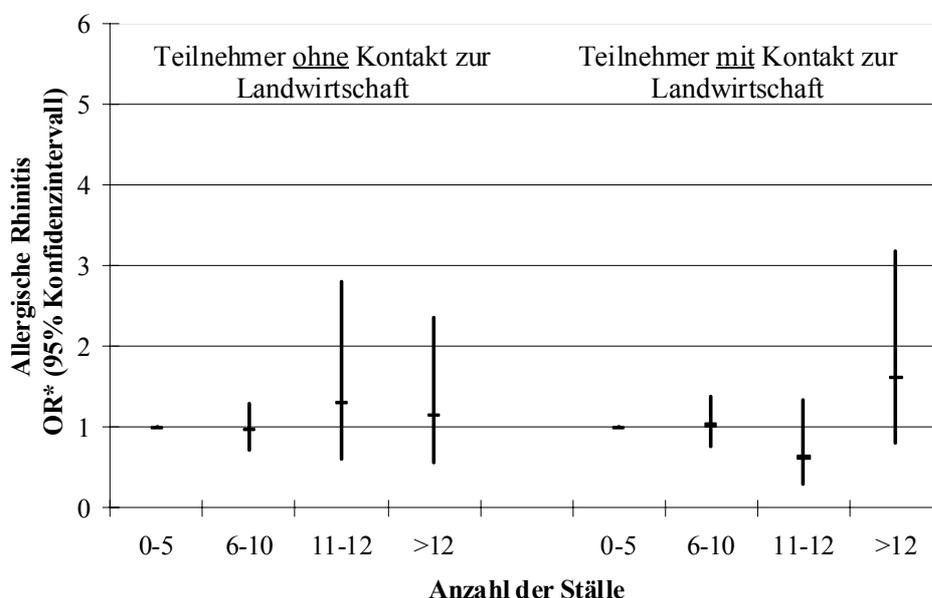


Abbildung 3-19: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsmodelle für allergische Rhinitis unter Berücksichtigung der auf der Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁴⁸.



* Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Passivrauchexposition, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

⁴⁸ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

Abbildung 3-20: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsmodelle für spezifisches IgE gegen ubiquitäre Allergene unter Berücksichtigung der auf der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁴⁹.

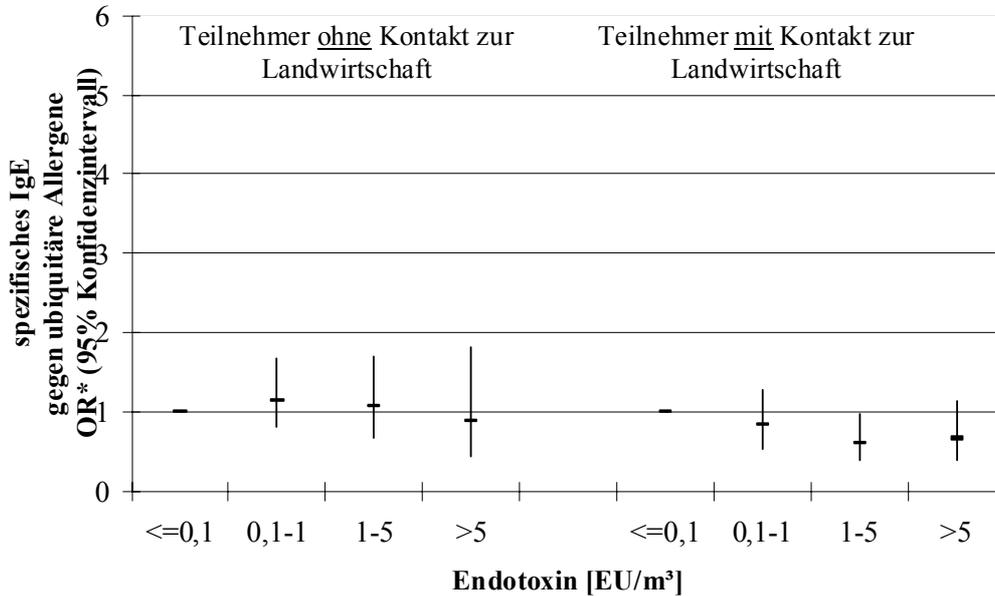
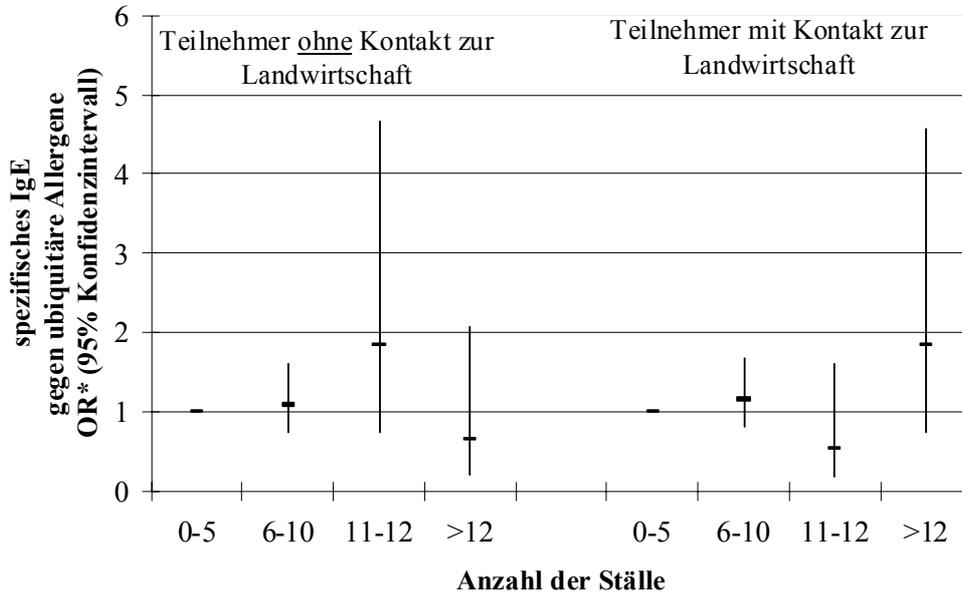


Abbildung 3-21: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsmodelle für spezifisches IgE gegen ubiquitäre Allergene unter Berücksichtigung der auf der Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁴⁹.



* Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Passivrauchexposition, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

⁴⁹ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

Abbildung 3-22: Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsmodelle für die Einsekundenkapazität unter Berücksichtigung der auf der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁵⁰.

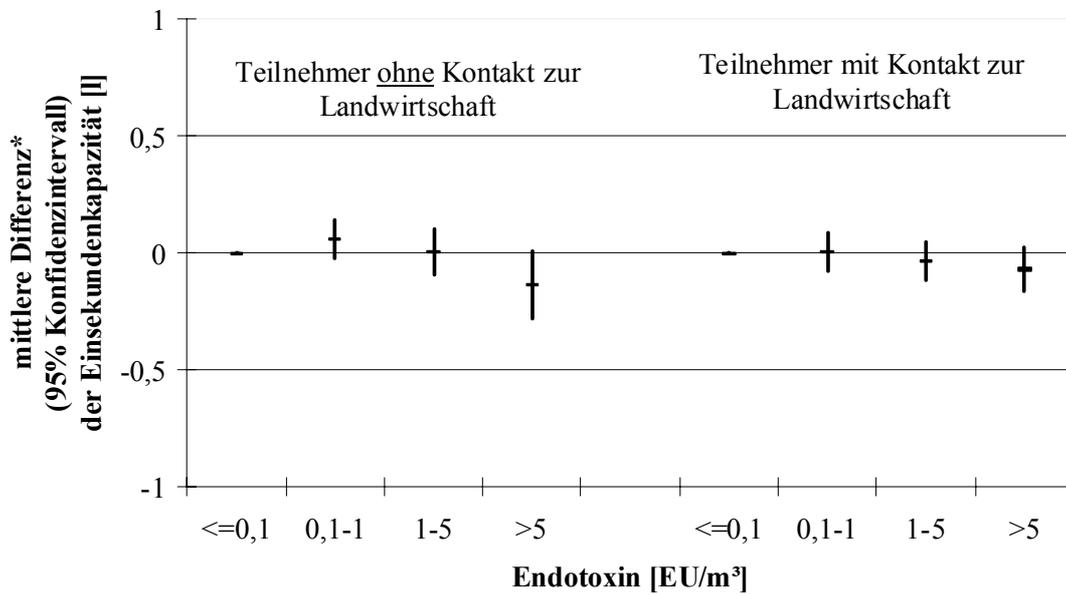
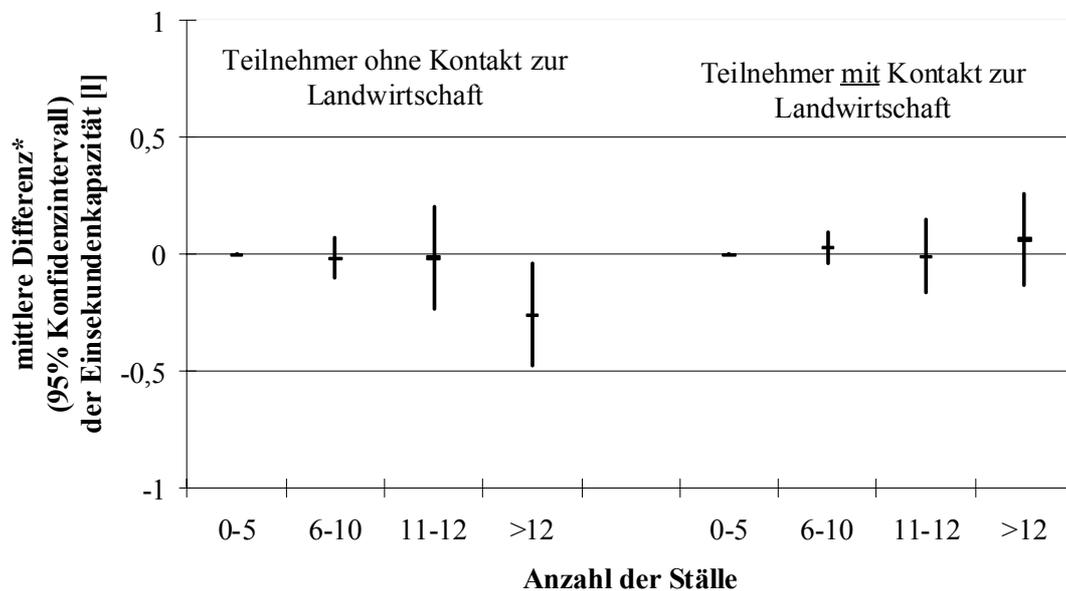


Abbildung 3-23: Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsmodelle für die Einsekundenkapazität unter Berücksichtigung der auf der Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁵⁰.



* Adjustiert für Alter, Geschlecht, Größe, Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

⁵⁰ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

Abbildung 3-24: Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsmodelle für den Tiffeneau-Index unter Berücksichtigung der auf der modellierten zusätzlichen Endotoxinkonzentration basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁵¹.

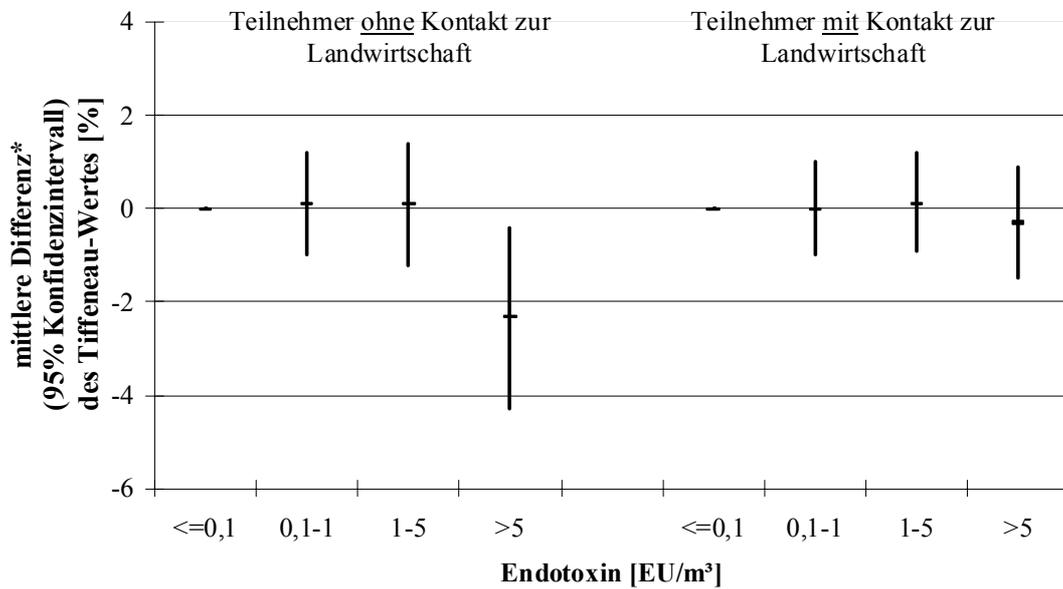
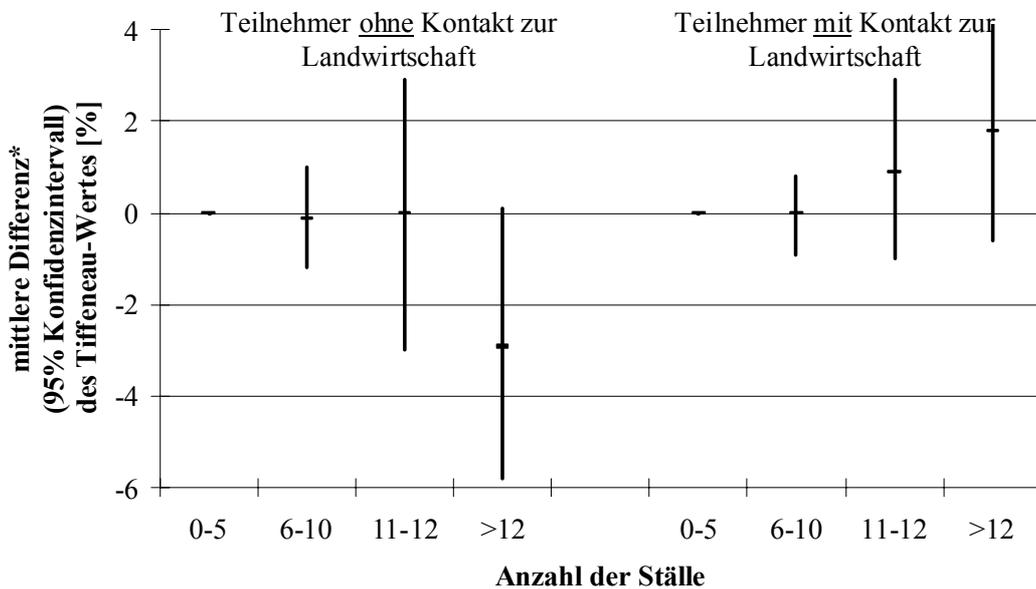


Abbildung 3-25: Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsmodelle für den Tiffeneau-Index unter Berücksichtigung der auf der Stallanzahl in 500 Metern um die Wohnung basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft⁵¹.



* Adjustiert für Alter, Geschlecht, Größe, Rauchverhalten, Passivrauchexposition aktuell und in der Kindheit, Bildungsstand, Anzahl der Geschwister und Allergie der Eltern.

⁵¹ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

D. ASSOZIATION ZWISCHEN MARKERN DER EXPOSITION AUS LANDWIRTSCHAFTLICHEN BETRIEBEN UND DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT

3.12 Modellentwicklung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Analog zu den Analysen zum Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Emissionen aus der Landwirtschaft und dem Auftreten von Atemwegssymptomen, -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden wurde der Zusammenhang zwischen Exposition und den Ergebnissen der körperlichen und emotionalen SF-12-Scores betrachtet. Auch hier wurde (analog zu den Abschnitten 3.8.3 bis 3.11) stratifiziert nach Kontakt zur Landwirtschaft. Die Analysen beschränkten sich ebenfalls auf Teilnehmer, die in den alten Bundesländern geboren wurden.

Zunächst wurde eine Varianzanalyse unter Verwendung der SF-12-Scores als stetige Größe durchgeführt. In der anschließenden logistischen Regressionsanalyse wurde als Zielgröße ein niedriger SF-12-Wert definiert. Als solcher wurde ein unter dem 25%-Perzentil der allgemeinen deutschen Bevölkerung liegender Wert angenommen (17). Dieser niedrige SF-12-Wert wurde für Männer und Frauen separat berechnet und modelliert.

Nach einer Rohanalyse der Beziehung zwischen den Expositionsmarkern und den körperlichen und emotionalen SF-12-Scores wurden adjustierte Modelle berechnet. Bei der Endotoxinkonzentration wurde für Alter (in Kategorien), Geschlecht, Stellung im Erwerbsleben und das Vorhandensein einer chronischen Bronchitis oder eines ärztlich diagnostizierten Asthmas adjustiert. Bei der Geruchsbelästigung ergaben sich Hinweise darauf, dass die Passivrauchexposition sowohl mit der Geruchsbelästigung als auch mit der Lebensqualität, gemessen am SF-12, assoziiert war. Daher wurden diese Modelle zusätzlich für Passivrauchexposition adjustiert.

3.12.1 Modellierter Endotoxinkonzentration:

Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden

Zunächst wurden die SF-12-Scores kontinuierlich betrachtet. Hierbei ergab sich für Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft weder in den rohen noch in den adjustierten Modellen ein Zusammenhang zwischen der modellierten Endotoxinkonzentration und den körperlichen

sowie emotionalen SF-12-Scores (*Tabelle 3-45*). Für Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft ergaben sich signifikant höhere körperliche SF-12-Scores mit zunehmender modellierter Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung.

Bei der dichotomen Betrachtung der SF-12-Scores⁵² ergaben sich für 9% der Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft niedrige körperliche SF-12-Scores, für Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft waren es 8%. Bezogen auf die emotionalen SF-12-Scores hatten 28% der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft und 27% der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft einen niedrigen emotionalen SF-12-Score.

Die rohen und die adjustierten Odds Ratios mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen für jede Endotoxinkonzentration verglichen mit dem untersten Quartil sind in *Tabelle 3-46* dargestellt. Als wichtigster Prädiktor für einen niedrigen SF-12-Score stellten sich für beide Gruppen chronische Krankheiten (chronische Bronchitis oder ärztliche Asthmadiagnose) (OR 3,3; 95%-Konfidenzintervall 2,2 - 4,9 für Teilnehmer mit bzw. 4,2; 2,8 - 6,2 ohne Landwirtschaftskontakt) heraus. Für Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft ging wie auch bei der kontinuierlichen Betrachtung eine höhere modellierte Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung mit einer besseren körperlichen Lebensqualität einher. Höheres Lebensalter war ein weiterer Risikofaktor für einen niedrigen körperlichen SF-12-Score.

Die Ergebnisse der emotionalen SF-12-Scores sind in *Tabelle 3-47* dargestellt. Auch hier waren chronische Krankheiten der wichtigste Prädiktor für einen niedrigen Score. Gleichzeitig war eine höhere modellierte Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung Schutzfaktor vor niedriger emotionaler Lebensqualität für die Gruppe der Personen mit Kontakt zur Landwirtschaft. Für die Gruppe von Personen ohne Kontakt zur Landwirtschaft war Berufstätigkeit mit einer besseren emotionalen Lebensqualität assoziiert.

⁵² Niedriger SF-12-Wert = SF-12 Score unterhalb des 25%-Perzentils für die deutsche Allgemeinbevölkerung.

Tabelle 3-45: Zusammenhang zwischen der modellierten mittleren Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung der Probanden und dem körperlichen sowie emotionalen SF-12-Score als stetige Variable. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

Endotoxinkonzentration (Quartile)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ⁵³
körperlicher SF-12-Score		
N	2.396	2.807
Roher Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)		
< 0,04 EU/m ³	52,3 (51,9; 52,8)	51,8 (51,3; 52,4)
0,04 – 0,37 EU/m ³	52,5 (52,1; 53,0)	52,5 (52,0; 52,4)
0,37 – 2,03 EU/m ³	52,1 (51,6; 52,7)	52,6 (52,1; 53,0)
> 2,03 EU/m ³	52,2 (51,7; 52,8)	52,9 (52,5; 53,3)
adjustierte Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall)⁵⁴		
< 0,04 EU/m ³	51,9 (51,4; 52,5)	51,4 (50,8; 52,0)
0,04 – 0,37 EU/m ³	52,1 (51,6; 52,7)	52,2 (51,5; 52,8)
0,37 – 2,03 EU/m ³	51,8 (51,1; 52,4)	52,2 (51,7; 52,8)
> 2,03 EU/m ³	51,8 (51,1; 52,4)	52,6 (52,1; 53,1)
emotionaler SF-12-Score		
N	2.396	2.807
Roher Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)		
< 0,04 EU/m ³	50,1 (49,4; 50,7)	49,0 (48,2; 49,8)
0,04 – 0,37 EU/m ³	50,2 (49,5; 50,9)	49,8 (49,1; 50,6)
0,37 – 2,03 EU/m ³	49,8 (49,1; 50,6)	50,5 (49,9; 51,1)
> 2,03 EU/m ³	49,2 (48,3; 50,0)	50,7 (50,2; 54,3)
adjustierte Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall)⁵⁵		
< 0,04 EU/m ³	49,3 (48,5; 50,1)	48,8 (47,9; 49,7)
0,04 – 0,37 EU/m ³	49,1 (48,2; 49,9)	49,7 (48,9; 50,6)
0,37 – 2,03 EU/m ³	48,7 (47,8; 49,6)	50,3 (49,5; 51,0)
> 2,03 EU/m ³	48,2 (47,2; 49,2)	50,5 (49,8; 51,1)

⁵³ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

⁵⁴ adjustiert für Alter, Geschlecht, Stellung im Erwerbsleben, chronische Bronchitis und ärztliche Asthmad diagnose

⁵⁵ adjustiert für Alter, Geschlecht, Stellung im Erwerbsleben, chronische Bronchitis und ärztliche Asthmad diagnose

Tabelle 3-46: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der modellierten mittleren Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung und einem niedrigen körperlichen SF-12-Score⁵⁶. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

Körperlicher SF-12-Score	Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft⁵⁷
N	2.396	2.807
Rohe Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Endotoxinkonzentration (Quartile)		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	1,09 (0,75; 1,58)	0,69 (0,45; 1,05)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,27 (0,87; 1,84)	0,82 (0,56; 1,20)
> 2,03 EU/m ³	0,94 (0,61; 1,45)	0,66 (0,46; 0,97)
Adjustierte Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Endotoxinkonzentration (Quartile)		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	1,12 (0,75; 1,67)	0,69 (0,44; 1,07)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,33 (0,90; 1,98)	0,78 (0,52; 1,16)
> 2,03 EU/m ³	1,00 (0,64; 1,58)	0,65 (0,44; 0,96)
Alter:		
18-25 Jahre	1	1
26-30 Jahre	1,52 (0,83; 2,77)	1,34 (0,75; 2,41)
31-35 Jahre	2,12 (1,25; 3,60)	1,16 (0,67; 2,00)
36-40 Jahre	2,26 (1,35; 3,80)	1,31 (0,78; 2,19)
41-45 Jahre	2,88 (1,68; 5,00)	1,79 (1,07; 3,00)
berufstätig	0,72 (0,49; 1,07)	0,69 (0,47; 1,02)
chronische Krankheit ⁵⁸	3,39 (2,29; 5,02)	4,16 (2,83; 6,11)

Fett = statistisch signifikante Unterschiede

⁵⁶ Niedriger SF-12-Wert = SF-12 Score unterhalb des 25%-Perzentils für die deutsche Allgemeinbevölkerung.

⁵⁷ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

⁵⁸ Chronische Bronchitis und/oder ärztliche Asthmadignose

Tabelle 3-47: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der modellierten mittleren Endotoxinkonzentration in der Wohnumgebung unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung und einem niedrigen emotionalen SF-12-Score⁵⁹. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

Emotionaler SF-12-Score	Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft⁶⁰
N	2.396	2.807
Rohe Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Endotoxinkonzentration (Quartile)		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	1,05 (0,83; 1,34)	0,79 (0,6; 1,03)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,13 (0,88; 1,45)	0,76 (0,59; 0,97)
> 2,03 EU/m ³	1,08 (0,83; 1,41)	0,69 (0,54; 0,88)
Adjustierte Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Endotoxinkonzentration (Quartile)		
< 0,04 EU/m ³	1	1
0,04 – 0,37 EU/m ³	1,11 (0,86; 1,43)	0,74 (0,56; 0,99)
0,37 – 2,03 EU/m ³	1,18 (0,91; 1,53)	0,75 (0,58; 0,98)
> 2,03 EU/m ³	1,09 (0,82; 1,46)	0,69 (0,54; 0,89)
Alter:		
18-25 Jahre	1	1
26-30 Jahre	0,81 (0,57; 1,14)	1,28 (0,90; 1,82)
31-35 Jahre	1,17 (0,87; 1,58)	1,34 (0,97; 1,84)
36-40 Jahre	1,07 (0,80; 1,44)	1,20 (0,89; 1,64)
41-45 Jahre	0,98 (0,71; 1,36)	1,29 (0,94; 1,77)
Berufstätig	0,74 (0,56; 0,97)	1,27 (0,97; 1,68)
chronische Krankheit ⁶¹	1,83 (1,34; 2,51)	2,56 (1,86; 3,52)

Fett = statistisch signifikante Unterschiede

⁵⁹ Niedriger SF-12-Wert = SF-12 Score unterhalb des 25%-Perzentils für die deutsche Allgemeinbevölkerung.

⁶⁰ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

⁶¹ Chronische Bronchitis und/oder ärztliche Asthmadignose

3.12.2 Subjektive Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung

Bei der kontinuierlichen Betrachtung der SF-12-Scores (*Table 3-48*) war die Geruchsbelästigung in beiden Strata stark negativ mit dem körperlichen und emotionalen SF-12-Score assoziiert. Probanden, die sich in ihrer Wohnumgebung stark durch Gerüche belästigt fühlten, wiesen im Mittel signifikant niedrigere SF-12-Scores auf als Teilnehmer, die sich nicht oder kaum durch Gerüche belästigt fühlten.

Bei der dichotomen Betrachtung (*Table 3-49* und *Table 3-50*) wurden Hinweise für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Grad der Geruchsbelästigung und einem niedrigen körperlichen SF-12-Score festgestellt. Bei den emotionalen SF-12-Scores galt dies nur für die Gruppe der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft.

Als wichtigster weiterer Prädiktor für einen niedrigen körperlichen sowie emotionalen SF-12-Score zeigte sich wiederum das Vorhandensein einer chronischen Erkrankung (chronische Bronchitis oder ärztliche Asthmediagnose). Darüber hinaus ergaben sich Hinweise darauf, dass im Gesamtkollektiv eine Passivrauchexposition sowohl mit der subjektiven Geruchsbelästigung als auch mit der Lebensqualität assoziiert war.

Table 3-48: Zusammenhang zwischen der Eigenangabe zur Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung und dem körperlichen sowie emotionalen SF-12-Score als stetige Variable. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft⁶²
Körperlicher SF-12-Score		
N	2.396	2.807
Roher Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)		
Geruchsbelästigung:		
keine	53,0 (52,6; 53,4)	53,3 (53,0; 53,7)
ein wenig	52,4 (52,1; 52,8)	52,3 (52,0; 52,7)
deutlich	50,8 (50,1; 51,6)	51,2 (50,5; 52,0)
stark	49,5 (48,6; 50,5)	50,3 (49,3; 51,2)

⁶² Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ⁶²
Körperlicher SF-12-Score		
adjustierte Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall)⁶³		
Geruchsbelästigung:		
keine	52,5 (52,0; 53,0)	52,8 (52,3; 53,2)
ein wenig	52,0 (51,5; 52,4)	51,9 (51,4; 52,3)
deutlich	50,6 (49,7; 51,4)	51,2 (50,4; 52,0)
stark	49,7 (48,6; 50,7)	50,5 (49,5; 51,5)
Emotionaler SF-12-Score		
N	2396	2807
Roher Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)		
Geruchsbelästigung:		
keine	51,3 (50,7; 51,8)	51,2 (50,7; 51,7)
ein wenig	49,1 (48,6; 49,7)	50,0 (49,6; 50,5)
deutlich	48,8 (47,8; 49,9)	48,6 (47,6; 49,6)
stark	48,4 (50,0; 49,8)	47,3 (46,0; 48,7)
Adjustierte Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall)⁶³		
Geruchsbelästigung:		
keine	50,1 (49,4; 50,9)	50,8 (50,1; 51,4)
ein wenig	48,1 (47,4; 48,8)	49,7 (49,1; 50,3)
deutlich	48,4 (47,2; 49,6)	48,6 (47,5; 49,6)
stark	47,5 (46,0; 49,1)	46,9 (45,6; 48,3)

⁶³ adjustiert für Alter, Geschlecht, Stellung im Erwerbsleben, chronische Bronchitis und ärztliche Asthmad Diagnose sowie Passivrauchexposition

Tabelle 3-49: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der Eigenangabe zur Geruchsbelästigung und einem niedrigen körperlichen SF-12-Score⁶⁴. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

Körperlicher SF-12-Score	Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft⁶⁵
N	2.396	2.807
Rohe Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Geruchsbelästigung:		
keine	1	1
ein wenig	1,25 (0,91; 1,72)	1,43 (1,06; 1,93)
deutlich	1,99 (1,29; 3,07)	2,04 (1,33; 3,14)
stark	3,61 (2,27; 5,74)	2,76 (1,70; 4,47)
Adjustierte Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Geruchsbelästigung:		
keine	1	1
ein wenig	1,22 (0,87; 1,71)	1,40 (1,02; 1,93)
deutlich	1,89 (1,19; 2,99)	1,61 (1,01; 2,55)
stark	2,66 (1,60; 4,41)	2,11 (1,26; 3,53)
Alter:		
18-25 Jahre	1	1
26-30 Jahre	1,43 (0,82; 2,51)	1,24 (0,71; 2,16)
31-35 Jahre	1,86 (1,13; 3,06)	1,16 (0,69; 1,95)
36-40 Jahre	1,89 (1,16; 3,08)	1,45 (0,89; 2,36)
41-45 Jahre	2,36 (1,41; 3,96)	1,99 (1,23; 3,23)
berufstätig	0,76 (0,52; 1,12)	0,69 (0,48; 1,00)
chronische Krankheit ⁶⁶	3,08 (2,10; 4,51)	3,64 (2,51; 5,27)
Passivrauchexposition	1,17 (0,87; 1,58)	1,68 (1,27; 2,22)

Fett = statistisch signifikante Unterschiede

⁶⁴ Niedriger SF-12-Wert = SF-12 Score unterhalb des 25%-Perzentils für die deutsche Allgemeinbevölkerung.

⁶⁵ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

⁶⁶ Chronische Bronchitis und/oder ärztliche Asthmadiagnose

Tabelle 3-50: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der Eigenangabe zur Geruchsbelästigung und einem niedrigen emotionalen SF-12-Score⁶⁷. Stratifiziert für beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft.

Emotionaler SF-12-Score	Probanden ohne Kontakt zur Landwirtschaft	Probanden mit Kontakt zur Landwirtschaft⁶⁸
N	2396	2807
Rohe Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Geruchsbelästigung		
keine	1	1
ein wenig	1,53 (1,26; 1,86)	1,27 (1,06; 1,52)
deutlich	1,60 (1,19; 2,16)	1,80 (1,35; 2,39)
stark	1,65 (1,14; 2,40)	2,50 (1,77; 3,53)
Adjustierte Odds Ratios (95%-Konfidenzintervall)		
Geruchsbelästigung		
keine	1	1
ein wenig	1,50 (1,22; 1,85)	1,29 (1,06; 1,56)
deutlich	1,35 (0,97; 1,88)	1,68 (1,24; 2,27)
stark	1,55 (1,03; 2,32)	2,50 (1,73; 3,60)
Alter:		
18-25 Jahre	1	1
26-30 Jahre	0,84 (0,61; 1,17)	1,23 (0,88; 1,72)
31-35 Jahre	1,25 (0,93; 1,67)	1,38 (1,01; 1,87)
36-40 Jahre	1,13 (0,85; 1,51)	1,22 (0,90; 1,64)
41-45 Jahre	1,06 (0,77; 1,47)	1,32 (0,97; 1,79)
berufstätig	0,77 (0,59; 1,01)	1,30 (0,99; 1,69)
chronische Krankheit ⁶⁹	1,71 (1,26; 2,34)	2,24 (1,65; 3,05)
Passivrauchexposition	1,41 (1,16; 1,71)	1,61 (1,35; 1,92)

Fett = statistisch signifikante Unterschiede

⁶⁷ Niedriger SF-12-Wert = SF-12 Score unterhalb des 25%-Perzentils für die deutsche Allgemeinbevölkerung.

⁶⁸ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

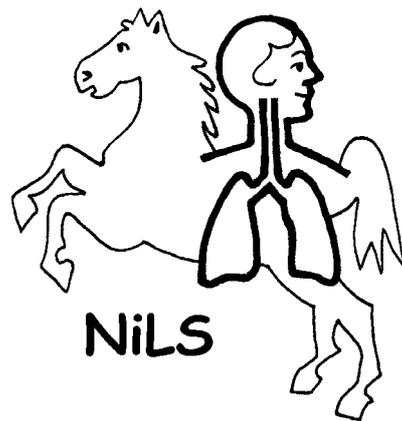
⁶⁹ Chronische Bronchitis und/oder ärztliche Asthmadignose

3.13 Literaturverzeichnis Kapitel 3

1. Hoopmann M, Hehl O. Endbericht, AABEL: "Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region". Hannover, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, 2003.
2. Kennedy SM, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). *Occup Environ Med* 2000;57(9):635-41.
3. Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M, et al. Die Europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen (ECRHS) - Bisherige Ergebnisse und der Beitrag der beiden deutschen Studienzentren. *Pneumologie* 2002;56(5):297-303.
4. Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996;9(12):2541-52.
5. Praml G, Scharrer E, de la Motte D, Nowak D, Scheuch G, Sommerer K, et al. Physical dose is not the same as biological dose: Comparison of the Mefar and the APS nebulizers. Submitted.
6. Mueller-Anneling L, Avol E, Peters JM, Thorne PS. Ambient endotoxin concentrations in PM10 from Southern California. *Environ Health Perspect* 2004;112(5):583-8.
7. Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monso E, Opravil U, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001;17(4):747-54.
8. Radon K, Ehrenstein V, Praml G, Nowak D. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med* 2004;46(4):349-56.
9. Radon K, Schottky A, Garz S, Koops F, Szadkowski D, Nowak D, et al. Distribution of dust-mite allergens (Lep d 2, Der p 1, Der f 1, Der 2) in pig-farming environments and sensitization of the respective farmers. *Allergy* 2000;55(3):219-25.

10. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9288):1129-33.
11. van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):860-7.
12. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
13. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J* 2002;19(6):1040-6.
14. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351(9106):862-6.
15. Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(2):113-7.
16. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(11):1070-6.
17. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Rehabilitation (Stuttg)* 1996;35(3):17-27.

KAPITEL 4: DISKUSSION



INHALTSVERZEICHNIS KAPITEL 4

4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	4-5
4.2	Diskussion der Methoden	4-6
4.2.1	Studiendesign	4-6
4.2.2	Fragebogen	4-6
4.2.3	Klinische Untersuchungen	4-10
4.2.4	Mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Selektion	4-11
4.2.5	Expositionsabschätzung	4-13
4.3	Diskussion der Ergebnisse	4-19
4.3.1	Deskriptive Daten	4-19
4.3.2	Zusammenhang zwischen der Stallanzahl bzw. der modellierten Endotoxinkonzentration und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden	4-22
4.3.3	Zusammenhang zwischen der Geruchsbelästigung und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden	4-24
4.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	4-25
4.3.5	Zusammenhang zwischen der modellierten Endotoxinkonzentration und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	4-26
4.3.6	Zusammenhang zwischen der Geruchsbelästigung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	4-27
4.4	Ausblick: Multiple Imputation	4-28
4.5	Literaturverzeichnis Kapitel 4	4-30

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Ziel der Niedersächsischen Lungenstudie – NiLS – war es, die Prävalenz von Atemwegserkrankungen, atopischer Sensibilisierung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einem ländlichen Bereich Niedersachsens unter Berücksichtigung der Umweltexposition gegenüber Emissionen aus Anlagen der Veredelungswirtschaft bei jungen Erwachsenen im Querschnittsdesign zu untersuchen.

Die relative Häufigkeit von Atemwegssymptomen und -erkrankungen war für die Teilnehmer der NiLS-Studie vergleichbar mit den Ergebnissen des ECRHS. Die Prävalenz allergischer Rhinitis sowie atopischer Sensibilisierung lag für das Gesamtkollektiv sogar unter der Prävalenz in der städtischen Bevölkerung.

Unter Berücksichtigung möglicher Störgrößen ergab sich in den weiteren Analysen für Personen mit beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft mit steigender **modellierter Endotoxinkonzentration** im Wohnumfeld eine höhere körperliche Lebensqualität, gemessen am SF-12-Score.

Für die Untergruppe der Teilnehmer ohne solchen Kontakt zur Landwirtschaft, in deren Wohnumgebung sich **mehr als 12 Ställe im Umkreis von 500 m** befanden, zeigte sich eine erhöhte Prävalenz nicht erkältungsbedingter giemender Atemgeräuschen nach Adjustierung für mögliche Störgrößen. Für diese Gruppe ergaben sich auch eine im Mittel um 0,3 l verringerte Einsekundenkapazität sowie eine tendenzielle Einschränkung des Tiffeneau-Index um im Mittel 2,9%. Ähnliche Zusammenhänge fanden sich unter Verwendung der modellierten zusätzlichen Endotoxinbelastung im Wohnumfeld.

Für beide Gruppen ergab sich eine steigende Prävalenz respiratorischer Symptome sowie ein verminderter körperlicher und emotionaler SF-12-Score mit der Zunahme der **selbstberichteten Geruchsbelästigung** in der Wohnumgebung. Keine statistisch signifikanten Zusammenhänge fanden sich hingegen zwischen der subjektiven Geruchsbelästigung und den klinischen Befunden.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Studiendesign

Für die Durchführung der vorliegenden Studie wurde ein Querschnittsdesign gewählt. Vorteile dieser Methode liegen in ihrer Praktikabilität bei vergleichsweise geringem Aufwand und relativ niedrigen Kosten. Ein einziger Durchgang ermöglicht es, ein großes Kollektiv zu erreichen. Ein weiterer Vorteil ist, dass gleichzeitig verschiedene Zielgrößen ohne weiteren Aufwand miteinbezogen werden können. Diese Art des Studiendesigns eignet sich besonders für Untersuchungen von länger anhaltenden Krankheiten oder Symptomen wie Allergien und chronischen Atemwegserkrankungen.

Die Studiengemeinden in den Landkreisen Vechta und Cloppenburg wurden wegen der im Bundesvergleich hohen Anzahl von Betrieben mit Veredelungswirtschaft ausgewählt. Aufgrund der im Vergleich zu anderen Gemeinden hohen Tierzahl wurde eine überdurchschnittliche Exposition der Anwohner vermutet. Somit müssten Auswirkungen auf dort ansässige Personen besonders gut nachweisbar sein.

Ein Nachteil des Querschnittsdesigns ist die Beschränkung auf die Erfassung des Status quo. Änderungen in den Expositionsparametern können hiermit nicht erfasst werden. So mussten z.B. für die Expositionsabschätzung aktuelle Daten verwendet werden. Da aber gerade im Hinblick auf die Anzahl und Art der Ställe eine Veränderung im Laufe der vergangenen Jahre zu vermuten ist, reflektiert die aktuelle Exposition nicht zwingend auch die Exposition in der Vergangenheit. Hieraus könnte eine nicht-differentielle Fehlklassifikation der Exposition resultiert haben. Eine solche führt im allgemeinen zu einer Unterschätzung der Effekte (1).

4.2.2 Fragebogen

Als Vorlagen für die inhaltliche Gestaltung des Fragebogens wurden zum größten Teil Fragen verwendet, die bereits auf ihre Validität und Reliabilität überprüft waren.

Zur Erfassung respiratorischer Erkrankungen dienten Fragen des ECRHS. Der Fragebogen des ECRHS wurde zur Erfassung asthmatischer Erkrankungen in der Bevölkerung entwickelt. Seit 1990 wurden durch den ECRHS Daten zur Prävalenz von Asthma und asthmatischen Symptomen in vielen Ländern der Welt erhoben (2, 3). Um die Aussagekraft des ECRHS in Bezug auf Asthmaerkrankungen zu überprüfen, wurde in einer Studie von Grassi et al. ein Punktsystem entwickelt, anhand dessen die Ergebnisse des Fragebogens mit denen einer klinischen Untersuchung verglichen wurden. Hier wurde für die Fragen eine Sensitivität von

75,1 % und eine Spezifität von 80,1 % ermittelt (4). Somit kann der ECRHS-Fragebogen als zuverlässig für die Erfassung asthmatischer Erkrankungen in der NiLS-Studie erachtet werden. Weiterhin konnten durch die Verwendung einheitlicher Methoden die Ergebnisse der NiLS-Studie mit den Ergebnissen des ECRHS aus dem Studienzentrum Hamburg verglichen werden.

Der SF-36 ist weltweit das am weitesten verbreitete Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (5). Zudem ist durch die Übersetzung in viele Sprachen ein internationaler Vergleich möglich (5). In der NiLS-Studie wurde der Short Form 12 Health Survey (SF-12) verwendet, eine gekürzte Form des SF-36, die diesem fast ebenbürtig ist (6).

Sowohl für den SF-36 als auch für den SF-12 liegen Skalenwerte für das deutsche Normkollektiv vor, die einen direkten Vergleich mit der in dieser Studie untersuchten niedersächsischen Stichprobe zulassen. Durch die Verwendung des SF-36 im 1998 durchgeführten Bundesgesundheitsurvey, der den Gesundheitszustand der deutschen Wohnbevölkerung untersuchte, sind zusätzlich zum deutschen Normkollektiv Vergleichswerte für die hier durchgeführte Studie vorhanden, vor allem auch für den Einfluss der Umweltbelastungen auf die Lebensqualität¹. Somit ist der SF-12 für die NiLS-Studie das geeignete Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Probanden.

Die Fragen zu Stallkontakten in der Vergangenheit wurden dem Fragebogen der ALEX-Studie (7-9) entnommen. In der ALEX-Untersuchung wurden die Fragen für Kinder eingesetzt. Die Zuverlässigkeit der Angaben bei Erwachsenen, für die insbesondere die frühkindliche Exposition länger zurückliegt, war im Vorfeld der Untersuchung unbekannt.

Reliabilität des Fragebogens

Daher wurde der Fragebogen in einer Pilotphase nochmals auf seine Reliabilität überprüft. Zudem wurde die Reliabilität der für diese und die AABEL-Studie (10) neu entwickelten Fragen z.B. zu Tierställen in der Wohn- und Arbeitsplatzumgebung getestet. Aufgrund der Ergebnisse dieser Pilotphase wurde der Fragebogen weiter optimiert. Im Laufe der Hauptstudie ergab sich dann nochmals die Möglichkeit der Überprüfung einzelner Items auf ihre Reliabilität mittels telefonischer Kurzfragebögen.

¹ http://www.rki.de/FORSCH/FOR2/DAT/AN55_INT.PDF

Die Reliabilität des Fragebogens war insgesamt sehr zufriedenstellend. Fünf Fragen wurden gestrichen, da deren Reliabilität und damit deren Aussagekraft zu gering waren. Weiterhin mussten fünf von 87 Fragen geändert werden, um eine noch bessere Verständlichkeit für den Probanden und als Folge eine bessere Aussagekraft für die Auswertung zu bewirken. Außerdem wurden die Fragenkomplexe zu Tierställen in der Wohn- und Arbeitsplatzumgebung in je eine übersichtliche Tabelle eingearbeitet.

Erwartungsgemäß wurde in den Teilbereichen gesundheitsbezogene Lebensqualität, Asthma und Asthmasymptome, die durch Fragen aus dem SF-12 und dem ECRHS abgefragt wurden, sehr gute bzw. gute Ergebnisse in der Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung erzielt. Dies bestätigt vorangegangene Studien zu diesen Themen (3-5, 11, 12). Nicht zufriedenstellende Ergebnisse ergaben sich lediglich für einzelne Fragen. Dies betraf insbesondere für das AABEL-Projekt entworfene Fragen zu Stallungen in der Nachbarschaft und die für NiLS neu entwickelten Fragen zu Stallungen und Tierzahl in diesen Ställen in der Arbeitsplatzumgebung. Diese wurden dennoch für die Hauptstudie beibehalten, um ggf. einen besonders besorgten Teil der Bevölkerung zu ermitteln. Validierte Fragen zur Schleimhautirritation existieren bislang nicht und mussten daher für diese Untersuchung neu erstellt und durch die Ergebnisse dieser Pilotphase modifiziert werden.

Die Ergebnisse der Reliabilitätstestung sind in den nachfolgenden Tabellen nochmals zusammengefasst. Bei 15 der 17 binären Fragen war die Übereinstimmung gut bis sehr gut (*Tabelle 4-1*). Die zwei als mangelhaft bewerteten Fragen (28: Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren? und 43: Haben Sie mindestens einmal pro Woche eine gereizte Nase, gereizte Augen, einen gereizten Rachen) wurden nach Überarbeitung in den Fragebogen der Hauptstudie aufgenommen. Alle nominalen und ordinalen Daten zeigten eine mindestens gute Übereinstimmung (*Tabelle 4-2*).

Tabelle 4-1: *Beurteilung der Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung in der Pilotstudie bzgl. binärer Daten*

Beurteilung: N = 17	sehr gut ²	gut	mangelhaft
Anzahl der Fragen	5	10	2
%	29,4	58,8	11,8

Tabelle 4-2: *Beurteilung der Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung in der Pilotstudie für nominale und ordinale Daten*

Beurteilung: N= 10	sehr gut	gut	mangelhaft
Anzahl der Fragen	5	5	0
%	50	50	0

Diese Ergebnisse wurden für die 10 Fragen des telefonischen Kurzfragebogens in der Hauptstudie weitgehend bestätigt. Hier stellte sich lediglich die Frage nach einem Anfall von Luftnot in den 12 Monaten vor der Untersuchung als problematisch dar. Sie wurde daher in den weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt.

Item-Nonresponse (Nichtbeantwortung einzelner Fragen)

Ingesamt war die Vollständigkeit der Fragebogenangaben sehr zufriedenstellend. Die höchste Item-Nonresponse fand sich für Fragen zur Lebensqualität, so dass die SF-12-Scores nur für 6.107 der 6.937 Probanden berechnet werden konnten (88%). Von 5 - 10% der Probanden wurden auch die Fragen zum Bildungsstand und der Berufstätigkeit nicht beantwortet, 8% konnten keine Angaben zur durchschnittlichen Aufenthaltsdauer im häuslichen Umfeld machen. Für 514 Teilnehmer (7%) konnte keine Einteilung hinsichtlich des beruflichen oder privaten Kontaktes zur Landwirtschaft vorgenommen werden, da diese sich nicht erinnerten, ob sie sich in der Kindheit regelmäßig in einem Tierstall aufgehalten hatten. Für die verbleibenden Fragen lag der Anteil der fehlenden Angaben meist bei < 1%.

² Übereinstimmung: sehr gut $\kappa > 75\%$, gut/befriedigend $40\% < \kappa < 75\%$, mangelhaft $\kappa < 40\%$

4.2.3 Klinische Untersuchungen

Aus Zeit- und finanziellen Gründen wurden nur 69% der Teilnehmer auch zu einer klinischen Untersuchung eingeladen. Die Auswahl der Probanden erfolgte unabhängig von ihrer Teilnahme an der schriftlichen Befragung nach dem Zufallsprinzip. Hierdurch wurde die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung durch Selektion von z.B. symptomatischen exponierten Teilnehmern entgegengewirkt. Mit eingeschlossen wurden in diese klinische Untersuchung nur Probanden, die in den alten Bundesländern geboren wurden, da aus der Literatur zu vermuten ist, dass die frühkindliche Umwelt einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Allergien und Atemwegserkrankungen hat (7, 8, 13-16).

Spezifisches IgE

Die gewonnenen Blutproben wurden im Labor der Firma Pharmacia Diagnostics auf spezifisches IgE gegen eine Reihe ubiquitärer Allergene sowie landwirtschaftstypische Allergene getestet. Der letztgenannte Sammeltest wurde extra für die NiLS-Studie von der Firma Pharmacia Diagnostics entwickelt. Um den Fehler bei den Bestimmungen so gering wie möglich zu halten, wurden die Tests von nur 2 erfahrenen Medizinisch-Technischen Assistenten durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit der Messungen wurden an einer Stichprobe von n=110 Seren überprüft. Hierbei fand sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Messungen, nur in 5% der Seren änderte sich das Ergebnis von CAP-Klasse 0 auf CAP-Klasse 1. Da in der Auswertung die CAP-Klassen 0 und 1 zur nicht sensibilisierten Gruppe zusammengefasst wurden, war die für die Auswertung relevante Übereinstimmung 100%. Es ist somit davon auszugehen, dass die Tests valide und reproduzierbar ausgeführt wurden.

Die von uns getesteten Allergene gehören zu den häufigsten inhalativen Allergenen in der allgemeinen sowie der landwirtschaftlichen Umwelt. Hierdurch wurde sichergestellt, dass der größte Teil der Sensibilisierungen im Kollektiv auch festgestellt werden konnte. Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass Teilnehmer mit einer allergischen Sensibilisierung gegen sehr seltene Allergene in unserer Untersuchung fälschlich als nicht atopisch eingestuft wurden. Aufgrund der Wahl der getesteten Allergene ist jedoch nicht davon auszugehen, dass es sich hierbei um eine differentielle Fehlklassifikation in Abhängigkeit von der Exposition handelt.

Da in der NiLS-Studie Sammel-Allergen-Tests verwendet wurden, konnten die Ergebnisse der Allergietestungen nicht unmittelbar mit dem ECRHS verglichen werden.

Lungenfunktionsuntersuchungen

Alle Lungenfunktionsuntersuchungen wurden von der selben Medizinisch-Technischen Assistentin durchgeführt. Diese war im Vorfeld und wiederholt während den Untersuchungen umfangreich geschult worden. Zusätzlich wurden die Lungenfunktionsbefunde nach international anerkannten Qualitätskriterien der American Thoracic Society unter Anleitung durch die Studienleitung beurteilt. Somit ist von einer hohen Qualität der Befunde auszugehen.

Bronchiale Provokation mit Methacholin

Die klinischen Untersuchungen wurden weitgehend nach dem Protokoll des ECRHS durchgeführt. Einzige Änderung zu diesem Protokoll war die Verwendung des APS-Verneblers zur Methacholinprovokation anstelle des im ECRHS verwendeten MEFAR-Verneblers. Vorteile des APS-Systems der Firma Jäger sind die leichtere Handhabung des Gerätes im Feld sowie eine größere Konstanz der applizierten Dosen (17, 18). Im Vorfeld der NiLS-Untersuchungen wurde die physikalische Dosis der beiden Verneblersysteme in einem Labor bestimmt und das Provokationsprotokoll für NiLS dementsprechend an das Protokoll der ECRHS-Studie angepasst. Dennoch ergab eine später durchgeführte Vergleichsuntersuchung, dass die biologische, d.h. die effektiv wirksame Dosis sich zwischen den beiden Provokationssystemen unterschied. Tendenziell wurde durch das in der NiLS-Studie verwendete Protokoll die Methacholinempfindlichkeit im Vergleich zum ECRHS höher eingeschätzt. Dies führte dazu, dass die Ergebnisse der Methacholinprovokation zwischen den beiden Studien nicht zuverlässig vergleichbar waren (19). Diese Nichtvergleichbarkeit der Ergebnisse wurde zugunsten einer größeren Reproduzierbarkeit innerhalb der NiLS-Studie in Kauf genommen.

4.2.4 Mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Selektion

Die Rücklaufquote von 68% ist vergleichbar mit anderen Studien, die in Norddeutschland durchgeführt wurden und ist typisch für bevölkerungsbezogene Stichproben (13). Sie konnte durch umfangreiche Nachfassmaßnahmen (bis zu dreimalige schriftliche Erinnerung, Telefonanrufe und Hausbesuche) erreicht werden. Die vorgenommenen Vergleiche zwischen Personen, die den ausführlichen Fragebogen zurücksandten, und Teilnehmern der telefonischen Kurzbefragung geben Hinweise darauf, dass primär im Ausland geborene Personen den Fragebogen nicht ausfüllten. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Probanden aus Osteuropa. Ursache könnten nach den Erfahrungen der Interviewerinnen unzureichende Deutschkenntnisse sein. Da die Hauptanalysen sich lediglich auf Probanden bezogen, die in den alten

Bundesländern geboren wurden, ist diese Selektion für die Ergebnisse der Studie wenig relevant.

Des Weiteren waren Probanden, die auf einem Bauernhof aufgewachsen waren, weniger zur Teilnahme bereit. Dieses Selektionsproblem wurde umgangen, indem die Ergebnisse nach beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft stratifiziert wurden.

Wie in zahlreichen anderen Studien auch, waren Frauen häufiger zur Teilnahme bereit als Männer (z.B. (13, 20)). Es ist nicht davon auszugehen, dass hierdurch eine systematische Verzerrung der Ergebnisse erfolgte.

Bezüglich der Atemwegssymptome berichteten Teilnehmer häufiger über giemende Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten als Nichtteilnehmer, die nur den telefonischen Kurzfragebogen beantworteten. Es lässt sich nicht abschätzen, ob dieser Unterschied auch auf die später verwendete Definition des Giemen ohne Erkältung zutrifft, da diese Frage im Kurzfragebogen nicht erhoben wurde. Für alle anderen Symptome des Kurzfragebogens ergaben sich keine statistisch signifikante Unterschiede.

Des Weiteren fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der selbstberichteten Anzahl der Ställe zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern. Beim Vergleich der errechneten zusätzlichen Endotoxinkonzentration unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung ergaben sich höhere Werte für die Teilnehmer. Allerdings unterschieden sich die Mittelwerte kaum, so dass die statistische Signifikanz in der hohen Anzahl der Probanden begründet ist. Es ist somit insgesamt nicht von einer systematisch unterschiedlichen Teilnahme und einem hieraus resultierenden Selektionsbias (Verzerrung der Ergebnisse durch systematische Teilnahme) auszugehen.

Hervorzuheben ist die hohe Anzahl der Teilnehmer sowohl an der Fragebogenerhebung als auch an den klinischen Untersuchungen. Die Studie stellt somit die weltweit größte bisherige Untersuchung zu möglichen gesundheitlichen Effekten von Betrieben der Veredelungswirtschaft auf erwachsene Anwohner dar (21-24). Darüber hinaus ist dies nach unserer Kenntnis die erste Studie an Erwachsenen, die auch klinische Parameter einschließt und versucht, die landwirtschaftliche Exposition objektiv abzuschätzen (21-24).

In die weitergehenden Analysen flossen nur Probanden ein, die in Westdeutschland geboren wurden. Nur diese wurden auch in die klinischen Untersuchungen eingeschlossen, weil aus der Literatur zu vermuten ist, dass die frühkindliche Umwelt einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Allergien und Atemwegserkrankungen hat (7, 8). Zudem wurden für

Personen, die vor der deutsch-deutschen Wiedervereinigung in Ostdeutschland und Osteuropa lebten, große Unterschiede in der Allergie- und Asthmaprävalenz gesehen (13-16).

4.2.5 Expositionsabschätzung

Die Expositionsabschätzung ist die größte Herausforderung in epidemiologischen Untersuchungen zu möglichen gesundheitlichen Effekten der Nachbarschaftsexposition aus Betrieben der Veredelungswirtschaft (21). Hauptprobleme sind die Mobilität der Probanden sowie die auch aus arbeitsmedizinischen Untersuchungen noch immer nicht beantwortete Frage, welche Substanzen tatsächlich für gesundheitliche Effekte verantwortlich sind. Zu den möglichen gesundheitlich relevanten Expositionen gehören in diesem Zusammenhang Gase (insbesondere Ammoniak), die eine Reizwirkung auf das respiratorische System und die Schleimhäute haben können (25, 26). Neben diesen Reizwirkungen verursacht Ammoniak auch zur wesentlichen Teilen die Gerüche aus großen Tierhaltungsanlagen.

Des Weiteren emittieren Anlagen der Veredelungswirtschaft organische Stäube, an die nicht nur die o.g. löslichen Gase adsorbiert sind, sondern die auch mikrobiologische Komponenten wie Endotoxine (Zellwandbestandteile gram-negativer Bakterien) enthalten. Während zum einen vermutet wird, dass Endotoxine ein wichtiger Marker für die protektiven Effekte der Stallumgebung auf die Allergieentstehung sind, ist bekannt, dass sie in höheren Konzentrationen akute und chronische neutrophile Entzündungsreaktionen auslösen können (7, 27-30). Es ist weiter bekannt, dass die Exposition aus Tierställen stark mit der Entfernung zum Stall abnimmt (21). Daher ist zu erwarten, dass die Umweltexposition deutlich niedriger liegt als in den Tierställen (21).

Die Wahl der richtigen Expositionsmarker ist somit entscheidend für die Untersuchung möglicher gesundheitlicher Effekte einer Nachbarschaftsexposition gegenüber Betrieben der Veredelungswirtschaft. In dieser Untersuchung wurden fünf verschiedene Wege gewählt, die individuelle Exposition der Probanden gegenüber Expositionen aus Betrieben der Veredelungswirtschaft abzuschätzen:

1. Die modellierte zusätzliche mittlere Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 500 m um die Wohnung der Probanden³.

³ Vom NLGA entwickelte Ausbreitungsmodelle, vgl. AABEL-Projekt.

2. Die modellierte zusätzliche mittlere Endotoxinkonzentration aus Tierställen im Umkreis von 2000 m um die Wohnung der Probanden³.
3. Die Anzahl der Tierställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung des Probanden nach Angaben der Landkreise⁴.
4. Die Eigenangabe zur Anzahl größerer Tierställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung des Probanden.
5. Die individuelle Geruchsbelästigung des Probanden.

Generelles Problem der fünf Arten der Expositionsabschätzung ist, dass hierdurch nur die häusliche Exposition erfasst wird. Die Ergebnisse zeigen, dass die Probanden sich durchschnittlich 102 Stunden pro Woche zu Hause aufhalten – mit einer großen Streubreite. Wir haben daher die verwendeten Modelle zusätzlich für die wöchentliche Aufenthaltsdauer im häuslichen Umfeld sowie die Wohndauer am Studienort adjustiert. Hierdurch änderten sich die Ergebnisse nicht (Ergebnisse nicht dargestellt).

Modellierte Exposition

Die inhalierbare Endotoxinkonzentration wurde als ein möglicher Expositionsmarker aus verschiedenen modellierten Umweltparametern gewählt, da diese untereinander hoch korreliert waren und Arbeitsplatzstudien sowie Studien an Kindern Hinweise darauf geben, dass Endotoxine als Marker der mikrobiellen Belastung die ausschlaggebenden Umweltfaktoren für gesundheitliche Effekte sein könnten (7, 9, 21, 31). Problem dieser Modelle ist die Schwierigkeit ihrer Überprüfung durch Umweltmessungen. Die Modelle spiegeln die Exposition im Jahresmittel wider. Dies wäre nur über Messungen über einen Zeitraum von 1 Jahr überprüfbar. Hinzu kommt, dass die Modelle nur die zusätzlich aus den Tierställen emittierten Endotoxinkonzentrationen berücksichtigen. Allerdings kann auch die Hintergrundbelastung unabhängig von den Tierställen in der Wohnumgebung stark variieren. So finden sich in dieser ländlichen Region zahlreiche andere Quellen für Endotoxine, wie z.B. Schlachthöfe. Auch die Gülleausbringung auf die Felder dürfte einen Beitrag zur Endotoxinimmission im Wohnumfeld leisten.

⁴ Diese Daten wurden in den Modelle zur Berechnung der Endotoxinkonzentration (1 und 2) verwendet und wurden für diese Auswertung vom NLGA in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

Diese Überlegungen werden sehr gut durch unsere Pilotmessungen der Endotoxinbelastung in einem Studienort reflektiert (Beschreibung der Methode vgl. Kapitel 2.7.3).

Die Lage und Streumaße der beiden durchgeführten Messungen stimmten sehr gut mit der modellierten Endotoxinkonzentration überein (**Tabelle 4-3**).

Tabelle 4-3: Lage- und Streumaße der zwei Messungen in Niedersachsen verglichen mit der modellierten Endotoxinkonzentration

N= 32 (EU/m ³)	Mittelwert / Standardabweichung	1. / 2. / 3. Quartil
Sommernessungen	4,36 / 4,65	1,82 / 2,71 / 5,28
Wintermessungen	3,57 / 4,35	0,77 / 2,17 / 5,06
Modellierte Konzentration	2,9 / 2,34	1,1 / 2,42 / 4,76

Im Gegensatz hierzu ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den gemessenen Endotoxinkonzentrationen im Winter und den modellierten Werten (**Tabelle 4-4**). Darüber hinaus waren auch die Sommer- und Wintermessungen nicht mit einander korreliert. Für diese Beobachtungen sind verschiedene Ursachen denkbar. So sind meteorologische Einflussfaktoren für die aktuelle Tagesimmission entscheidend (speziell die Windstärke und die Windrichtungen), was eine Variation von Tag zu Tag erklärt. Ein weiterer Grund, warum die gemessenen Werte schlecht mit der modellierten Konzentration übereinstimmten, ist, dass in für die modellierte Konzentration lediglich die direkten Einträge der Tierställe berücksichtigt wurden. In die Messungen fließen hingegen wie oben beschrieben auch andere Quellen ein (z.B. Schlachthof, frühere Ausbringung von Gülle auf die Feldern u.ä.).

Tabelle 4-4: Spearman-Korrelation zwischen gemessenen und modellierten Endotoxinkonzentrationen

N=32	Sommer- messungen	Winter- messungen	Modellierte Konzentration ⁵
Sommernessungen	1	0,01	0,48
Wintermessungen		1	0,00
Modellierte Konzentration			1

In Tabelle 4-5 ist der Zusammenhang zwischen den einzelnen Expositionsparametern dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass die gemessenen Endotoxinkonzentrationen schwach mit den Angaben der Stalldatenbank zur Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung

⁵ Vom NLGA entwickelte Ausbreitungsmodelle, vgl. AABEL-Projekt.

der Probanden korrelieren. Sie spiegelt auch nochmals die hohe Korrelation zwischen den Eigenangaben zur Stallanzahl und Geruchsbelästigung in der Wohnumgebung wider sowie den engen Zusammenhang zwischen der modellierten Endotoxinkonzentration und der Stallanzahl nach Angabe der Stalldatenbank.

Tabelle 4-5: Spearman-Korrelation zwischen den Expositionsparametern

Korrelationsmatrix nach Spearman (p-Wert)	Gemessene Endotoxinkonzentr.	Fragebogenangabe:		Landkreise: Anzahl der Ställe ⁶	Modellierte Endotoxinkonzentr. ⁷
		Geruchsbelästigung	Anzahl der Ställe		
Gemessene Endotoxinkonzentr. ⁸	1	-0,14 (0,4)	0,02 (0,9)	0,31 (0,07)	0,02 (0,8)
Fragebogenangabe: Geruchsbelästigung		1	0,33 (<0,0001)	0,12 (<0,0001)	0,15 (<0,0001)
Fragebogenangabe: Anzahl der Ställe			1	0,35 (<0,0001)	0,47 (<0,0001)
Landkreise: Anzahl der Ställe				1	0,73 (<0,0001)
modellierte Endotoxinkonzentration					1

Endotoxinkonzentr. = Endotoxinkonzentration, **fett** = statistisch signifikanter Zusammenhang

Diese Pilotmessungen zeigen, dass Endotoxinmessungen in der Wohnumgebung, die eine aktive Messung vor Ort nach Möglichkeit in Wohnnähe der Probanden erfordern, wenig sinnvoll sind, da sie die im Modell errechnete zusätzliche Endotoxinbelastung nur unzureichend widerspiegeln. Nachteil des hier verwendeten Modells ist, dass es somit nur mit erheblichem Aufwand durch Messungen überprüft werden kann. Gleichzeitig beinhaltet das Modell eine hohe Anzahl von Fehlerquellen, angefangen von den sich ständig ändernden Tierbesatzdichten in den Ställen bis hin zur Ungenauigkeit der vorliegenden Daten zu Emissionen aus Tierställen.

⁶ Diese Daten wurden in den Modelle zur Berechnung der Endotoxinkonzentration (1 und 2) verwendet und wurden für diese Auswertung vom NLGA in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

⁷ Vom NLGA entwickelte Ausbreitungsmodelle, vgl. AABEL-Projekt.

⁸ Mittelwert der beiden Messungen

Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung nach Angaben der Landkreise⁹

Problematisch bei der Verwendung der Anzahl der Tierställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung des Probanden nach Angaben der Landkreise ist, dass diese alle Arten von Tierställen unabhängig von ihrer Größe und ihrem Besatz erfasst. Dadurch gehen weder die Tierart noch die Anzahl der Tiere pro Stall noch die Art der Belüftung der Ställe in die Expositionsabschätzung ein. Auch die Richtung des Stalls im Verhältnis zur Wohnung sowie meteorologische Daten werden bei dieser Betrachtung nicht berücksichtigt. Sie wurde daher lediglich verwendet, um die Befunde anschaulicher darstellen zu können. Es ist bei dieser Betrachtung von einer nichtdifferentiellen Fehlklassifikation der Exposition auszugehen.

Eigenangabe der Probanden zur Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung und der Geruchsbelästigung im häuslichen Umfeld

Die von den Probanden berichtete Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung war nur schwach mit den Angaben der Landkreise korreliert. Diese schlechte Übereinstimmung kann zum einen in der Schwierigkeit liegen, einen Umkreis von 500 m um die Wohnung tatsächlich genau abzuschätzen. Zum anderen wurde im Fragebogen nur nach größeren Ställen gefragt, während die Landkreise jeden Stall unabhängig von seiner Größe und seinen Besatz aufführen. Ein weiteres Problem ist, dass die Angaben der Landkreise im Jahr 2001 erhoben wurden, so dass sich die Anzahl bis zum Ausfüllen des Fragebogens durch die Probanden geändert haben kann.

Zudem haben sowohl die Pilotstudie als auch die Hauptstudie eine nur bedingte Reproduzierbarkeit der Angaben zur Stallanzahl in der Wohnumgebung durch die Probanden ergeben. Es ist somit davon auszugehen, dass die Anzahl der Ställe durch die Teilnehmer nicht zuverlässig abgeschätzt werden kann. Dies ist insbesondere ein Problem für die Anzahl der Ställe in der Arbeitsplatzumgebung. Diese trägt zur Gesamtexposition der Probanden in teilweise hohem Maße bei. Da zur Stallanzahl in der Arbeitsplatzumgebung aus datenschutzrechtlichen Gründen keine Angaben aus den Landkreisen vorliegen, konnte diese Exposition in unseren Auswertungen nicht mit einbezogen werden.

Es ist aber nicht davon auszugehen, dass z.B. symptomatische Teilnehmer, die zu Hause einer höheren Exposition aus landwirtschaftlichen Betrieben ausgesetzt sind, systematisch beruflich

⁹ Diese Daten wurden in den Modelle zur Berechnung der Endotoxinkonzentration (1 und 2) verwendet und wurden für diese Auswertung vom NLGA in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

einer niedrigeren Exposition ausgesetzt sind. Somit ist eine Über- oder Unterschätzung der Gesamtexposition durch Nichtbeachten der beruflichen Exposition zwar denkbar, es ist jedoch davon auszugehen, dass diese nicht systematisch erfolgte. Ein solcher Fehler resultiert wie oben beschrieben in einer Unterschätzung des Risikos (1).

Die hier verwendete Angabe zur Geruchsbelästigung ist ebenso wie die selbstberichtete Stallzahl möglicherweise stark subjektiv geprägt. Sie spiegelt nicht nur die objektive Exposition gegenüber Gerüchen wider, sondern reflektiert auch die individuelle Einstellung zum Geruch und ist evtl. mit gesundheitlichen Beschwerden assoziiert (32). Darüber hinaus wird durch sie vermutlich weniger die mittlere Exposition ausgedrückt, als viel mehr die wahrgenommenen Spitzenexpositionen. Ein Problem der Frage nach Geruchsbelästigung im häuslichen Umfeld wurde durch die schlechte Reproduzierbarkeit dieser Frage in der Pilotphase sehr gut abgebildet. Die Angabe zur Geruchsbelästigung im Fragebogen spiegelt die aktuelle Exposition vermutlich vielmehr wider als eine mittlere Exposition über einen längeren Zeitraum. Aus diesen Gründen wurde die individuelle Geruchsbelästigung primär als Expositionsmarker für die aktuelle Lebensqualität, gemessen am SF-12-Score für die letzten vier Wochen, verwendet. Hierdurch konnten die Ergebnisse unserer Untersuchung auch besser mit Daten aus der Literatur verglichen werden, in denen die Geruchsbelästigung als Expositionsmaß verwendet wurde.

Zur weiteren Objektivierung der Expositionsabschätzung könnte daher über alternative Messungen nachgedacht werden. Zum Beispiel können Geruchsmessungen und Ammoniakmessungen alternative Methoden zur Expositionsabschätzungen sein. Es ist daher in Zukunft geplant, die Expositionsabschätzung für Teile des Untersuchungskollektivs zusätzlich um die objektive Geruchsabschätzung aus dem Projekt „Geruchsbeurteilung in der Landwirtschaft“¹⁰ zu ergänzen. Darüber hinaus wäre es denkbar, an zwei Untersuchungsorten die mittlere jährliche Ammoniakbelastung durch kontinuierliche Messungen mit Passivsammlern abzuschätzen.

¹⁰ <http://www.lua.nrw.de/index.htm?landwirtschaft/gerueche/gerueche.htm>

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Deskriptive Daten

Soziodemographische Charakteristika

Auffallend war, dass nur ein vergleichsweise geringer Teil der Probanden (40%) vor der Schulzeit einen Kindergarten oder eine Kindertagesstätte besucht hatte. Aktuell besuchen nach Angaben des statistischen Bundesamtes 59% der Dreijährigen einen Kindergarten¹¹, Angaben für die unter Sechsjährigen liegen nicht vor. Der große Unterschied zu den Ergebnissen der NiLS-Studie kann zum einen im höheren Lebensalter der Probanden liegen. Der Anteil der Dreijährigen, die einen Kindergarten besuchten, betrug 1996 im Bundesdurchschnitt noch 40%. Andererseits sind vermutlich auch strukturelle Unterschiede mitverantwortlich für die Unterschiede. So hatten 2001 bundesweit nur 9% der Kinder drei oder mehr Geschwister¹¹, in der hier untersuchten erwachsenen Population waren es 51%. Daten für die erwachsene Bevölkerung Deutschlands stehen uns nicht zur Verfügung, aber es ist zu erwarten, dass auch für diese der Anteil der Probanden mit drei oder mehr Geschwistern geringer ist. So hatten im ECRHS 18,4% der Teilnehmer aus Hamburg drei oder mehr Geschwister.

Im Bundesdurchschnitt haben unter den Erwerbstätigen 29% die Fachhochschulreife oder Abitur¹². Unter den Schulabgängern erreichten in Niedersachsen 2002 38% die Fachhochschulreife bzw. das Abitur¹³. Von den Teilnehmern der NiLS-Studie hatten 20% einen solchen höheren Schulabschluss und somit deutlich weniger als im Durchschnitt. Die Zahlen sind aber vergleichbar mit aktuell von uns ebenfalls in einer eher ländlich geprägten Region (Bad Münster / Niedersachsen) erhobenen Daten (23%).

85% der Teilnehmer mit Schulabschluss in der NiLS-Studie waren erwerbstätig. Diese Angabe deckt sich gut mit den Ergebnissen des Mikrozensus 2003 des statistischen Bundesamtes¹², wonach ca. 80% der jüngeren erwachsenen Bevölkerung erwerbstätig sind.

Der Anteil der in der Landwirtschaft berufstätigen Teilnehmer war mit insgesamt 8% erwartungsgemäß hoch. So arbeiteten im Bundesdurchschnitt nur 2,7% der Erwerbstätigen in der

¹¹ <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2004/zdw37.htm>

¹² http://www.destatis.de/presse/deutsch/pk/2004/mikrozensus_2003i.pdf

¹³ <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2004/p1400071.htm>

Landwirtschaft¹⁴. Im ECRHS waren 1,5% der Probanden aus Hamburg in der Landwirtschaft beschäftigt (Büsching, Dissertation 2003). Dementsprechend hoch war in der NiLS-Studie auch der Anteil der Probanden, die auf einem Bauernhof lebten bzw. in der Kindheit regelmäßig einen Stall besuchten.

Der Anteil der Raucher lag in der NiLS-Studie mit 36% deutlich unter der Prävalenz im Hamburger Untersuchungszentrum des ECRHS (44%). Auch dies ist vermutlich mit den Stadt-Land-Unterschieden in der Häufigkeit des Rauchens zu erklären.

Insgesamt lässt sich vermuten, dass die in diese Untersuchung eingeschlossenen Probanden repräsentativ für die untersuchte Altersgruppe in der Studienregion sind.

Prävalenz allergischer Symptome und Erkrankungen

Als Vergleichswerte für das Auftreten von allergischem Schnupfen wurden Werte aus der deutschen ECRHS-Teilstudie verwendet, die in Hamburg durchgeführt wurde (33). Die Prävalenz allergischer Rhinitiden lagen in der NiLS-Studie deutlich unter den Werten für Hamburg.

Im ECRHS ergab sich in den Industrienationen eine Häufigkeit von 2,1% bis 7,7% für Asthma bzw. 16,3% bis 32,8% für asthmatische Symptome, wobei die Exposition gegenüber Tabakrauch im Haushalt der Betroffenen einen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung asthmatischer Symptome darstellt (13). Die für NiLS ermittelten Häufigkeiten lagen in diesem Bereich, jedoch unter der für Hamburg ermittelten Prävalenz (33).

Diese Unterschiede entsprechen unseren Ergebnissen im Rahmen der europäischen Landwirtschaftsstudie (34), in der wir einen protektiven Effekt der Landwirtschaft gegenüber allergischen und asthmatischen Erkrankungen feststellten. Verschiedene Untersuchungen konnten diesen Effekt schon bei Bauernkindern nachweisen, die durch die frühe Exposition gegenüber der Nutztierhaltung besser vor allergischen Erkrankungen geschützt waren. So zeigten Braun-Fahrlander et al. für Kinder, deren Eltern in der Landwirtschaft beschäftigt waren, ein verringertes Risiko, an Heuschnupfen zu erkranken (7). Filipiak et al. sahen allerdings die protektiven Faktoren, die die Prävalenz von allergischen Erkrankungen bei Landwirten senkte, nicht nur bei den Landwirten selbst, sondern auch bei den Bewohnern der ländlichen Umgebung der Bauernhöfe (35). Zusätzlich konnte für die Jugendlichen, die im Bereich der Landwirt-

¹⁴ www.nls.niedersachsen.de

schaft aufwachsen, ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit festgestellt werden; Mädchen waren noch seltener betroffen (36).

Diese Ergebnisse werden in unserer Studie auch bestätigt durch die Beobachtung, dass Probanden, die in ihrer Kindheit Kontakt zur Landwirtschaft hatten, eine deutlich geringere Prävalenz allergischer Erkrankungen aufwiesen als Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft (37). Aus diesem Grund wurden die weiteren Auswertungen getrennt nach beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft vorgenommen.

Die aus anderen Studien (z.B. (13)) bekannten Risikofaktoren für allergische Erkrankungen konnten zumindest in der Gruppe der Probanden ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft in unserer Untersuchung bestätigt werden. So war ein höheres Lebensalter mit einer niedrigeren Allergieprävalenz assoziiert, Raucher litten seltener unter Allergien als Nichtraucher. Frauen gaben in der Gruppe der Personen mit beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft häufiger allergische Rhinitiden an. Eine geringere Anzahl an Geschwistern, atopische Erkrankungen der Eltern sowie ein höherer Bildungsstand waren in beiden Gruppen mit einer höheren Prävalenz allergischer Rhinitiden assoziiert.

Chronische Atemwegserkrankungen

Die Prävalenz von chronischen Bronchitiden lag in dieser Studie bei 2,8%, in der deutschen Gesamtbevölkerung bei ca. 7%¹⁵. Allerdings weisen diese Angaben große Geschlechts- und Altersunterschiede auf, Männer sind häufiger betroffen als Frauen, die Prävalenz nimmt für beide Geschlechter mit dem Alter zu. Im ECRHS lag die Prävalenz für chronische Bronchitiden in Deutschland bei 3,9% (38). Durch ihre berufsspezifischen Belastungen existierte bei Landwirten ein 2-3fach erhöhtes Risiko, an einer chronischen Bronchitis zu erkranken, bei rauchenden Landwirten erhöhte sich das Risiko bis auf das 6fache (39). Unsere Ergebnisse waren hingegen vergleichbar mit dem Hamburger Untersuchungszentrum des ECRHS (2,5%). Die geringen Prävalenzen in beiden Studien sind vermutlich auf das niedrige Lebensalter der Teilnehmer zurückzuführen.

¹⁵ www.gbe-bund.de

4.3.2 Zusammenhang zwischen der Stallanzahl bzw. der modellierten Endotoxinkonzentration und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden

Es ergaben sich statistisch signifikant höhere Prävalenzen giemender Atemgeräusche, eine verminderte Einsekundenkapazität und ein geringerer Tiffeneau-Index für solche Teilnehmer, bei denen sich nach Angabe der Landkreise mehr als 12 Ställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung befanden. Die Zusammenhänge waren allerdings beschränkt auf Teilnehmer ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft. Die für die Lungenfunktionsbefunde gezeigten Zusammenhänge galten auch für eine modellierte zusätzliche Endotoxinkonzentration von mehr als 5 EU/m³ in der Wohnumgebung unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung. Dieser vergleichbare Zusammenhang ist nicht verwunderlich, da die Stallanzahl eng mit der modellierten Endotoxinkonzentration assoziiert war.

Die gefundenen Zusammenhänge zeigten sich allerdings erst nach einer Optimierung der Modelle im Hinblick auf mögliche Schwellenwerte. Keine Zusammenhänge ergaben sich hingegen, wenn die Exposition in Quartile eingeteilt wurde. Auch die Verwendung der logarithmierten Endotoxinwerte analog zum AABEL-Projekt (10) erbrachte keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (Daten nicht gezeigt).

Die bislang zur Umweltexposition aus landwirtschaftlichen Betrieben durchgeführten Studien an Erwachsenen schlossen keine detaillierte Expositionsabschätzung oder klinische Untersuchungen ein (24, 40). Stattdessen wurden Anwohner im Umkreis von 2 Meilen um eine Anlage der Veredelungswirtschaft mit Schweinehaltung sowie Bewohner in einer Region ohne landwirtschaftliche Betriebe mit intensiver Tierhaltung miteinander verglichen (24, 40). Symptome wurden mittels Fragebogen erfasst. Die in diesen Untersuchungen gefundenen Effekte beschränken sich daher primär auf Faktoren der Lebensqualität und unspezifische Symptome wie Husten, Durchfallerkrankungen, Kopfschmerzen und Augenbrennen. Zudem war in diesen Studien die Fallzahl gering.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung für die höchste Expositionsgruppe entsprechen Befunden aus der arbeitsmedizinischen Literatur. Es ist bekannt, dass Landwirte häufiger unter giemenden Atemgeräuschen und Lungenfunktionseinschränkungen leiden als nicht in der Landwirtschaft Tätige (21, 25, 26, 41-48). Giemende Atemgeräusche können sowohl Symptom des Asthmas sein als auch ein frühes Zeichen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (49). Für erste Hinweise auf eine COPD sprechen auch die gefundenen

Lungenfunktionseinschränkungen. Es ist zu vermuten, dass diese aufgrund des jungen Alters der Probanden noch nicht so stark ausgeprägt waren, dass sie sich schon in den Symptomen einer chronischen Bronchitis oder einer manifesten Obstruktion äußerten und von den meisten Probanden bislang daher nicht wahrgenommen wurden. Nach Petty (49) nehmen die meisten Patienten mit COPD Symptome erst wahr bzw. gestehen sich selbst diese ein, wenn die Einsekundenkapazität um mehr als 50% des Sollwertes eingeschränkt ist und sie sich somit bereits im Stadium einer schweren COPD befinden.

Die gefundenen Zusammenhänge zeigten sich nur für Teilnehmer in der jeweils höchsten Expositions-kategorie. Bei der a priori definierten Einteilung der Exposition in Quartile ergaben sich keinerlei adverse Effekte zwischen Expositionen aus der Landwirtschaft und den untersuchten Zielgrößen. Es gibt somit Hinweise auf einen Schwellenwert bis zum Auftreten chronischer Effekte. Dass dieser vergleichsweise hoch liegt und weniger als 10% der Teilnehmer betrifft, ist aufgrund der Befunde aus arbeitsmedizinischen Untersuchungen plausibel (21, 44). Die Tatsache, dass die Effekte nur auf die am höchsten exponierte Gruppe beschränkt war, verdeutlicht auch, wie wichtig die differenzierte Expositions-betrachtung in diesem Zusammenhang ist.

Nach Überprüfung möglicher Zusammenhänge mittels der in der Epidemiologie geläufigen Vorgehensweise, die Exposition in Quartile einzuteilen, wurden zusätzlich Schwellenwerte aus den LOESS- und Splineanalysen explorativ ermittelt. Dies war erforderlich, da keine a priori-Definitionen der zu vermutenden Schwellenwerte aus der Literatur vorlagen (21). Es gilt nun, die hier beschriebenen Schwellenwerte (mehr als 12 Ställe im Umkreis von 500 m um die Wohnung bzw. eine zusätzliche modellierte Endotoxinkonzentration oberhalb von 5 EU/m³) an einem weiteren Kollektiv zu bestätigen.

Dass diese Zusammenhänge nicht in der Gruppe der Teilnehmer mit beruflichem oder privatem Kontakt gesehen wurden, stimmt mit unserer Annahme überein, dass die berufliche oder private Exposition in Tierställen bei diesen im Vordergrund stand und so die Hintergrundbelastung aus der Umwelt, die vermutlich deutlich geringer ist als die in Tierställen gefundene Exposition, die Krankheitshäufigkeit nicht weiter beeinflusst (31, 50).

Die zunächst bei Einteilung der Exposition in Quartile gefundenen inversen Zusammenhänge zwischen der für das Wohnumfeld modellierten Endotoxinkonzentration und dem Auftreten von allergischer Rhinitis bzw. allergischer Sensibilisierung für Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft ließ sich durch die LOESS-Analysen nicht bestätigen. Eine mögliche Erklä-

rung ist, dass Probanden dieser Gruppe mit höherer modellierter Endotoxinkonzentration im Wohnumfeld primär diejenigen Teilnehmer sind, die aktuell beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft haben. Dies wird in der nachfolgenden Tabelle (*Tabelle 4-6*) deutlich: Teilnehmer, die aktuell auf einem Bauernhof lebten oder in der Landwirtschaft tätig waren, waren zu 70,5% in einer der beiden höheren Expositionskategorien, während dies bei nur 30,7% der Teilnehmer mit ausschließlichem Kontakt zur Landwirtschaft in der Kindheit der Fall war. Wie von uns in einem Teilkollektiv im Vorfeld gezeigt werden konnte, ist der aktuelle Kontakt zur Landwirtschaft ein zusätzlicher protektiver Faktor für allergische Erkrankungen (51). So ergaben sich für Probanden, die beruflichen und privaten Kontakt zur Landwirtschaft hatten und in der Kindheit gegenüber Stallstäuben exponiert waren, die geringsten Sensibilisierungsprävalenzen.

Wurden die hier vorgestellten logistischen Regressionsanalysen stratifiziert für Teilnehmer mit kindlichem bzw. aktuellem Kontakt zur Landwirtschaft wiederholt, ergaben sich aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Strata instabile Risikoschätzer, so dass hier keine weiteren Aussagen möglich sind.

Tabelle 4-6: Absolute und relative Häufigkeit der Teilnehmer mit ausschließlich kindlichem Kontakt zur Landwirtschaft und Probanden mit aktuellem Kontakt zur Landwirtschaft nach Expositionskategorie

Modellierte Endotoxin-konzentration	Nur kindlicher Kontakt zur Landwirtschaft		Aktueller Kontakt zur Landwirtschaft	
	n	%	n	%
<0,1 EU / m ³	546	33,4	111	10,5
0,1-1 EU / m ³	586	35,9	203	19,1
1-5 EU / m ³	367	22,5	419	39,5
>5 EU / m ³	134	8,2	329	31,0

4.3.3 Zusammenhang zwischen der Geruchsbelästigung und dem Auftreten von Atemwegssymptomen und -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunden

Sowohl für Teilnehmer mit als auch ohne Tierstallkontakt zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Geruchsbelästigung und dem Auftreten von Atemwegssymptomen. Dieser Befund befindet sich in Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur zu diesem Thema (21, 24, 52).

Das Auftreten von Symptomen im Zusammenhang mit der selbst empfundenen Geruchsbelästigung kann zwei Ursachen haben: zum einen ist denkbar, dass symptomatische Probanden den Geruch aus Anlagen der Veredelungswirtschaft verstärkt wahrnehmen und negativ bewerten (32). Es ist aber auch möglich, dass Teilnehmer, die den Geruch verstärkt als unangenehm empfinden, stärker geneigt sind, über Symptome zu berichten.

Die in Bezug auf die Symptommhäufigkeit gefundenen Ergebnisse ließen sich für keinen der klinischen Parameter bestätigen. Dies verdeutlicht, wie wichtig die Durchführung klinischer Untersuchungen sowie objektiver Marker der Exposition für epidemiologische Untersuchungen dieser Art sind (1).

4.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Vergleich der am SF-12-Score gemessenen Lebensqualität ergab keine auffälligen Unterschiede zur deutschen Allgemeinbevölkerung (11). Während nur 9% der NiLS-Probanden im unteren Quartil für die Allgemeinbevölkerung für den körperlichen SF-12-Score lagen, wiesen 28% einen unteren Bereich für den emotionalen SF-12-Score auf. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit einer von uns im ländlichen Niedersachsen untersuchten erwachsenen Bevölkerung (emotionaler Score $50,5 \pm 8,5$ in (20) vs. $49,9 \pm 8,5$ in der NiLS-Studie, körperlicher Score $51,5 \pm 6,6$ in (20) vs. $52,3 \pm 6,1$ in der NiLS-Studie).

Aus der Literatur ist bekannt, dass insbesondere der körperliche SF-12-Score mit zunehmendem Alter sinkt (11). Dies konnte in unserer Untersuchung bestätigt werden.

Erwerbstätigkeit war insbesondere für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft mit einer besseren emotionalen Lebensqualität assoziiert. Wichtig ist hierbei, dass der Verlust an Lebensqualität nicht nur durch das verringerte Einkommen, sondern vor allem durch die psychische Komponente bedingt ist (53). Wadsworth et al. gaben an, dass länger andauernde Arbeitslosigkeit negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Betroffenen hatte. Zusätzlich wirkt sich die Arbeitslosigkeit auf die soziale Situation aus (54). In einer in Schweden durchgeführten Studie konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Arbeitslosigkeit und einer sinkenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden (55). Insgesamt war in unserer Untersuchung der Einfluss der Erwerbstätigkeit auf die Lebensqualität aber nur schwach. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass im NiLS-Fragebogen auch die Frauen als arbeitslos erfasst wurden, die sich um die Kindererziehung kümmern oder als Hausfrauen tätig sind bzw. sich als arbeitslose Frauen häufig dem Haushalt widmen. Es ist

zu vermuten, dass die Lebensqualität dieser Frauen durch die Nichtbeschäftigung nicht beeinträchtigt ist.

In der niedersächsischen Studienregion bestätigten sich die Ergebnisse zahlreicher Studien, in denen die unter Asthma oder chronischer Bronchitis leidenden Probanden eine signifikant reduzierte Lebensqualität gegenüber den Gesunden aufwiesen. Während Patienten mit leichtem Asthma kaum Unterschiede in der Lebensqualität zur Normalbevölkerung aufweisen, ist die Lebensqualität von Patienten mit schwerem Asthma deutlich reduziert (56).

Die Atemnot ist bei einer COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) der für die Lebensqualität entscheidende Anteil, die Lungenfunktion selbst zeigt im Vergleich dazu geringere Auswirkungen (57). Laut Miravittles führt schon eine leichte COPD zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (58). Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen sind alle Bereiche der Lebensqualität verringert, die physischen Einschränkungen stehen allerdings im Vordergrund (59).

Auch bei Vergnenègre und Paterson zeigten respiratorische Erkrankungen negative Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit und die Aktivitäten des täglichen Lebens und somit auch auf die subjektive und gesundheitsbezogene Lebensqualität des untersuchten Kollektivs (60, 61). In der NiLS-Studie konnte übereinstimmend mit diesen Befunden gezeigt werden, dass die Probanden, die unter einer chronischen Lungenerkrankung litten, auch eine verringerte Lebensqualität aufwiesen. Zusätzlich konnte eine stärkere Reduzierung der körperlichen im Vergleich zur emotionalen Summenskala ermittelt werden, was den Ergebnissen der oben zitierten Studien entspricht.

4.3.5 Zusammenhang zwischen der modellierten Endotoxinkonzentration und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Im Zusammenhang mit der modellierten Endotoxinkonzentration fand sich für Teilnehmer ohne beruflichen oder privaten Kontakt zur Landwirtschaft keine Assoziation mit der Lebensqualität.

Es zeigte sich hingegen für Probanden mit Landwirtschaftskontakt eine bessere insbesondere körperliche Lebensqualität mit steigender modellierter Endotoxinkonzentration. Wie zuvor beschrieben, ging eine steigende modellierte Endotoxinkonzentration in dieser Gruppe auch mit einem größeren Anteil von beruflich in der Landwirtschaft Tätigen einher (Kapitel 4.3.2). Eine Erklärung hierfür ist somit, dass der Beruf des Landwirtes aufgrund der hohen körperli-

chen Anforderungen allgemein mit einer höheren körperlichen Fitness und damit höheren körperlichen Lebensqualität assoziiert ist (62, 63).

4.3.6 Zusammenhang zwischen der Geruchsbelästigung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die durch Gerüche im häuslichen Umfeld subjektiv beeinträchtigten Probanden dieser Studie wiesen mit steigendem Grad der Belastung sinkende emotionale und körperliche Lebensqualitätswerte auf. Interessant ist, dass dieser Zusammenhang zwischen Geruchsbelästigung und Lebensqualität sowohl für Personen mit als auch ohne Kontakt zur Landwirtschaft zu beobachten war. Der deutlichste Unterschied ergab sich für Probanden mit beruflichem oder privatem Kontakt zur Landwirtschaft, die sich im Wohnumfeld stark durch Gerüche belästigt fühlten, in Bezug auf die emotionale Lebensqualität (SF-12-Score = 46,9 vs. 50,8 für Probanden, die sich nicht belästigt fühlten). Diese Einschränkung der Lebensqualität ist quantitativ in einem ähnlichen Bereich wie sie hier für chronische Krankheiten gefunden wurde.

Laut Schiffman können die Gerüche unter anderem Gedächtnis und Stimmungslage beeinflussen (64). Wichtig ist hier, dass nicht eindeutig zu sagen ist, ob die reduzierte Lebensqualität aus der eingeschränkten Gesundheit resultiert oder doch überwiegend durch die emotionale Belastung aufgrund der Geruchsbelästigung entsteht. So berichteten Personen, die sich durch Gerüche in ihrer Wohnumgebung belästigt fühlten, auch häufiger über Symptome. Es ist denkbar, dass die emotionale Belastung den Haupteinfluss auf die Lebensqualität hatte, da die mentale Gesundheit laut Smith (65) eine der wichtigsten Einflussgrößen auf die Lebensqualität ist, noch vor der körperlichen Gesundheit. Unsere Ergebnisse bestätigen die in anderen Untersuchungen an Anwohnern von Anlagen der Veredelungswirtschaft gefundenen Zusammenhänge zwischen einer Geruchsbelästigung durch landwirtschaftliche Gerüche und einer reduzierten Lebensqualität (21, 52). In diesen Untersuchungen wurde die Lebensqualität allerdings nicht mit standardisierten Instrumenten erhoben, sondern es wurden Surrogatparameter, wie z.B. die Möglichkeit, das Fenster bei schönem Wetter zu öffnen, als Maß der Lebensqualität verwendet (24).

Insgesamt sind unsere Befunde in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur. Da es sich um prinzipiell beeinflussbare Expositionen handelt, muss über Handlungsstrategien nachgedacht werden.

4.4 Ausblick: Multiple Imputation

Ein mögliches Problem sind fehlende Werte bei einzelnen Fragebogenangaben sowie die Tatsache, dass nicht alle Teilnehmer auch in die klinische Untersuchung eingeschlossen werden konnten. Dies hat zur Folge, dass in den multiplen Regressionsmodellen jeweils nur Teilnehmer berücksichtigt werden, für die alle Daten vorliegen (sogenannte „complete-case-Analysen“). Hierdurch kann möglicherweise eine Verzerrung der Ergebnisse resultieren. Eine andere Möglichkeit ist die Imputation der Daten mit Hilfe Methoden der sogenannten „Multiple Imputation“.

Multiple Imputation ist eine sehr allgemeine Bezeichnung für das Vorgehen, einen Datensatz, der fehlende Werte enthält, mit plausiblen Werten zu ergänzen. Dieses Auffüllen der Daten kann mit Hilfe verschiedener Methoden durchgeführt werden.

Bei der Multiplen Imputation werden die fehlenden Werte nicht durch einen einzelnen Wert ersetzt, sondern durch einen Satz von mehreren plausiblen Werten. Dadurch kann die Unsicherheit bzw. die Variabilität der aufgefüllten Werte bestimmt werden.

Multiple Imputation wird als dreistufiger Prozess beschrieben: Zunächst werden Sätze von Werten für die fehlenden Beobachtungen generiert und damit vollständige Datensätze geschaffen. Als zweiten Schritt kann man diese Datensätze mit Hilfe von Standardmethoden für vollständige Daten analysieren. Zum Schluss werden die Ergebnisse aus den Analysen kombiniert, um ein Endergebnis zu erhalten. Hierbei wird die Unsicherheit in Bezug auf die imputierten Werte mit in die Berechnungen einbezogen.

Ein wichtiger Vorteil der Multiplen Imputation ist, dass der erste Schritt, die Imputation der fehlenden Werte, und die Schritte zwei und drei, die Analyse der vervollständigten Daten, zeitlich getrennt und sogar von unterschiedlichen Personen durchgeführt werden können.

Probleme aufgrund fehlender Werte bleiben vollständig auf die Imputationsphase beschränkt, daher werden in der Analysephase keine speziellen Methoden benötigt, die unvollständige Daten berücksichtigen.

Die Anzahl der vollständigen Datensätze kann relativ klein gewählt werden. Bei 50% fehlender Information wäre die Standardabweichung eines Schätzers, der auf fünf Imputationen beruht, nur rund 5% größer als die eines auf unendlich vielen Imputationen basierenden. Die relative Effizienz würde in diesem Fall ca. 91% betragen. Falls die Rate fehlender Information nicht extrem groß ist, reicht es in der Praxis also aus, fünf bis zehn Imputationen zu wählen.

Es ist geplant, eine bereits fertig im statistischen Softwarepaket R implementierte Methode der Multiplen Imputation mit einer selbst programmierten Methode (vgl. später Diplomarbeit von Anja Kühnlein) und mit den Ergebnissen einer Complete-case-Analyse zu vergleichen.

Die nachfolgende Tabelle (**Tabelle 4-7**) zeigt erste Ergebnisse der Multiplen Imputation für den Zusammenhang zwischen modellierter Endotoxinkonzentration und Auftreten von giemen Atemgeräuschen ohne Erkältung im Vergleich zu den Ergebnissen der complete-case-Analyse (vgl. **Abbildung 3-14**). Die Daten waren für 689 Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft und für 750 Teilnehmer mit Landwirtschaftskontakt unvollständig. Hierbei zeigen sich minimale, statistisch nicht signifikante Änderungen in den Risikoschätzern sowie kleinere Konfidenzintervalle durch die höhere Fallzahl in den Modellen.

Weitere Modelle für die anderen Zielgrößen sowie die Einführung der speziell für diese Untersuchung programmierten Methode sind in Vorbereitung.

Tabelle 4-7: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsmodelle für Giemen ohne Erkältung unter Berücksichtigung der auf der Stallanzahl in 500 m um die Wohnung basierenden Einteilung der Expositionsgruppen stratifiziert für Teilnehmer mit und ohne Kontakt zur Landwirtschaft. Vergleich der Complete-case-Analyse mit den Ergebnissen der multiplen Imputation.

Endotoxin- konzentration (EU/m ³)	Probanden <u>ohne</u> Kontakt zur Landwirtschaft		Probanden <u>mit</u> Kontakt zur Landwirtschaft ¹⁶	
	Complete-case- Analyse	Multiple Imputa- tion (CAT)	Complete-case- Analyse	Multiple Imputation (CAT)
≤ 0,1	1,0	1,0	1,0	1,0
0,1 – 1,0	1,03 (0,73-1,44)	1,09 (0,80-1,47)	1,07 (0,75-1,52)	1,02 (0,77-1,36)
>1,0 – 5,0	1,41 (0,96-2,05)	1,42 (1,02-1,98)	0,96 (0,67-1,38)	0,98 (0,68-1,41)
>5,0	1,11 (0,65-1,90)	1,21 (0,81-1,83)	0,82 (0,53-1,27)	0,99 (0,71-1,40)

Fett = statistisch signifikant

¹⁶ Leben auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Kindheit, regelmäßiger Tierstallkontakt in der Kindheit oder berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft

4.5 Literaturverzeichnis Kapitel 4

1. Nieuwenhuijsen MJ. Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.
2. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7(5):954-60.
3. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2001;18(3):598-611.
4. Grassi M, Rezzani C, Biino G, Marinoni A. Asthma-like symptoms assessment through ECRHS screening questionnaire scoring. *J Clin Epidemiol* 2003;56(3):238-47.
5. Radoschewski M, Bellach BM. Der SF-36 im Bundes-Gesundheits-Survey- Möglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevölkerungsebene. *Gesundheitswesen* 1999;61 Spec No:S191-9.
6. Schneeweiss S, Sangha O, Manstetten A. Patientenzentrierte Evaluation des Gesundheitszustands in einem longitudinalen Qualitätsmanagementsystem im Krankenhaus (QMK). *Gesundheitswesen* 2001;63(4):205-11.
7. Braun-Fahrländer C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
8. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9288):1129-33.
9. van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):860-7.

10. Hoopmann M, Hehl O. Endbericht, AABEL:"Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region". Hannover, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, http://www.nlga.niedersachsen.de/umwelt/aabel_bericht.pdf 2003.
11. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Rehabilitation (Stuttg)* 1996;35(3):17-27.
12. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 1995;41(10):1359-66.
13. Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996;9(12):2541-52.
14. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsch C, Werner B, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 1999;14(4):862-70.
15. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J* 2002;19(6):1040-6.
16. Matricardi PM. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western Europe: why the difference? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(6 Suppl 3):24-7.
17. Ward RJ, Liakakos P, Leonard RF, Reid DW, Johns DP, Walters EH. A critical evaluation of the Mefar dosimeter. *Eur Respir J* 1999;14(2):430-4.
18. Chinn S, Arossa WA, Jarvis DL, Luczynska CM, Burney PG. Variation in nebulizer aerosol output and weight output from the Mefar dosimeter: implications for multicentre studies. *Eur Respir J* 1997;10(2):452-6.

19. Praml G, Scharrer E, de la Motte D, Nowak D, Scheuch G, Sommerer K, et al. Physical dose is not the same as biological dose: Comparison of the Mefar and the APS nebulizers. Submitted.
20. Radon K, Ehrenstein V, Schmid M, Basting I, Rosenberger A. Expositions- und Gefährdungsabschätzung in der Bevölkerung von Bad Mündel nach dem Eisenbahnunfall vom 09.09.2002; 2004.
21. Cole D, Todd L, Wing S. Concentrated swine feeding operations and public health: a review of occupational and community health effects. *Environ Health Perspect* 2000;108(8):685-99.
22. Schiffman SS, Miller EA, Suggs MS, Graham BG. The effect of environmental odors emanating from commercial swine operations on the mood of nearby residents. *Brain Res Bull* 1995;37(4):369-75.
23. Thu KM. Public health concerns for neighbors of large-scale swine production operations. *J Agric Saf Health* 2002;8(2):175-84.
24. Wing S, Wolf S. Intensive livestock operations, health, and quality of life among eastern North Carolina residents. *Environ Health Perspect* 2000;108(3):233-8.
25. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Preller L, Tielen MJ, van Schayck CP, Folgering H. Bronchial hyperresponsiveness and exposure in pig farmers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70(5):327-33.
26. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 2):S1-S76.
27. Douwes J, Le Gros G, Gibson P, Pearce N. Can bacterial endotoxin exposure reverse atopy and atopic disease? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1051-4.
28. Douwes J, Pearce N, Heederik D. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? *Thorax* 2002;57(1):86-90.

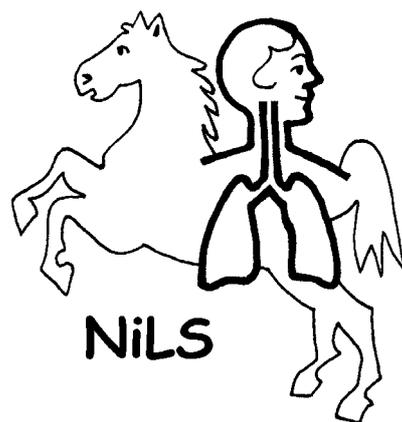
29. Douwes J, Heederik D. Epidemiologic investigations of endotoxins. *Int J Occup Environ Health* 1997;3(Suppl.):S26-S31.
30. Douwes J, Wouters I, Dubbeld H, van Zwieten L, Steerenberg P, Doekes G, et al. Upper airway inflammation assessed by nasal lavage in compost workers: A relation with bio-aerosol exposure. *Am J Ind Med* 2000;37(5):459-68.
31. Radon K, Danuser B, Iversen M, Monso E, Weber C, Hartung J, et al. Air contaminants in different European farming environments. *Ann Agric Environ Med* 2002;9(1):41-8.
32. Dalton P. Upper airway irritation, odor perception and health risk due to airborne chemicals. *Toxicol Lett* 2003;140-141:239-48.
33. Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M, et al. Die Europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen (ECRHS) - Bisherige Ergebnisse und der Beitrag der beiden deutschen Studienzentren. *Pneumologie* 2002;56(5):297-303.
34. Radon K, Garz S, Riess A, Koops F, Monso E, Weber C, et al. Atemwegs- und Lungenerkrankungen in der Europäischen Landwirtschaft - Teil 2: Ergebnisse der europäischen Landwirtschaftsstudie. *Pneumologie* 2003;57(9):510-7.
35. Filipiak B, Heinrich J, Schafer T, Ring J, Wichmann HE. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany--results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001;31(12):1829-38.
36. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1563-6.
37. Radon K, Ehrenstein V, Praml G, Nowak D. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med* 2004;46(4):349-56.

38. Radon K, Büsching K, Heinrich J, Wichmann HE, Jörres RA, Magnussen H, et al. Passive smoking exposure: a risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest* 2002;122(3):1086-90.
39. Melbostad E, Eduard W, Magnus P. Chronic bronchitis in farmers. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(4):271-80.
40. Thu KM, Donham K, Ziegenhorn R, Reynolds SJ, Thorne P, Subramanian P, et al. A control study of the physical and mental health of residents living near a large-scale swine operation. *J Agric Saf Health* 1997;3:13-26.
41. Fishwick D, Pearce N, D'Souza W, Lewis S, Town I, Armstrong R, et al. Occupational asthma in New Zealanders: a population based study. *Occup Environ Med* 1997;54(5):301-6.
42. do Pico GA. Lung (agricultural/rural). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(2):212-6.
43. Donham K, Haglund P, Peterson Y, Rylander R, Belin L. Environmental and health studies of farm workers in Swedish swine confinement buildings. *Br J Ind Med* 1989;46(1):31-7.
44. Radon K, Monso E, Weber C, Danuser B, Iversen M, Opravil U, et al. Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers--summary of results of the European Farmers' Project. *Ann Agric Environ Med* 2002;9(2):207-13.
45. Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monso E, Opravil U, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001;17(4):747-54.
46. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, van Schayck CP. Longitudinal changes in lung function associated with aspects of swine-confinement exposure. *J Occup Environ Med* 1998;40(12):1048-52.

47. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Preller L, Heederik D, Tielen MJ, van Schayck CP. Respiratory morbidity in relationship to farm characteristics in swine confinement work: possible preventive measures. *Am J Ind Med* 1996;30(2):212-8.
48. Kirkhorn SR, Garry VF. Agricultural lung diseases. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 4:705-12.
49. Petty TL. Definition, epidemiology, course, and prognosis of COPD. *Clin Cornerstone* 2003;5(1):1-10.
50. Radon K, Weber C, Iversen M, Danuser B, Pedersen S, Nowak D. Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med* 2001;58(6):405-10.
51. Janssen C. Berufliche Exposition und Atemwegserkrankungen im ländlichen Niedersachsen. Dissertation. in Vorbereitung.
52. Kirkhorn SR. Community and environmental health effects of concentrated animal feeding operations. *Minn Med* 2002;85(10):38-43.
53. Clark AE, Oswald AJ. A simple statistical method for measuring how life events affect happiness. *Int J Epidemiol* 2002;31(6):1139-44; discussion 1144-46.
54. Wadsworth ME, Montgomery SM, Bartley MJ. The persisting effect of unemployment on health and social well-being in men early in working life. *Soc Sci Med* 1999;48(10):1491-9.
55. Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y. Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population. *Acta Oncol* 2000;39(4):477-84.
56. Osman LM, Calder C, Robertson R, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Symptoms, quality of life, and health service contact among young adults with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):498-503.

57. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1995;107(6):1585-9.
58. Miravitlles M, Alvarez-Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereza H, et al. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2002;11(4):329-38.
59. Viramontes JL, O'Brien B. Relationship between symptoms and health-related quality of life in chronic lung disease. *J Gen Intern Med* 1994;9(1):46-8.
60. Vergnenegre A, Martin J, d'Arco X, Antonini MT, Melloni B, Courat C, et al. Reten-tissement sur la qualite de vie des symptomes respiratoires et de l'obstruction des voies ae-riennes dans une population agricole. *Rev Mal Respir* 1995;12(6):615-21.
61. Paterson C, Langan CE, McKaig GA, Anderson PM, Maclaine GD, Rose LB, et al. Assessing patient outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: the measure your medical outcome profile (MYMOP), medical outcomes study 6-item general health survey (MOS-6A) and EuroQol (EQ-5D). *Qual Life Res* 2000;9(5):521-7.
62. Pinzke S. Changes in working conditions and health among dairy farmers in southern Sweden. A 14-year follow-up. *Ann Agric Environ Med* 2003;10(2):185-95.
63. Perkio-Makela MM. Finnish farmers' self-reported morbidity, work ability, and func-tional capacity. *Ann Agric Environ Med* 2000;7(1):11-6.
64. Schiffman SS. Livestock odors: implications for human health and well-being. *J Anim Sci* 1998;76(5):1343-55.
65. Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. *Qual Life Res* 1999;8(5):447-59.

KAPITEL 5: ANHANG



INHALTSVERZEICHNIS KAPITEL 5

5.1	Anhang 2.1: Fragebogen der Hauptstudie	5-4
5.2	Anhang 2.2: Kurzfragebogen	5-23
5.3	Anhang 3.1: Assoziation zwischen Über- und Unterschätzung der Stallangaben und den Fragebogenangaben zu Symptomen und Erkrankungen	5-27
5.4	Anhang 3.2: Stratifizierte Darstellung der rohen Analysen für die übrigen Expositionsparameter	5-29

5.1 Anhang 2.1: Fragebogen der Hauptstudie

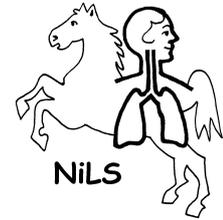
Niedersächsische Lungenstudie

Postfach 11 30 • 49454 Bakum

Tel.: (044 46) 96 88 32

Fax: (044 46) 96 88 35

E-Mail: email@nils-im-internet.de



Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens

Fragebogen

Wissenschaftliche Leitung:

Dr. Katja Radon

Dr. Georg Praml

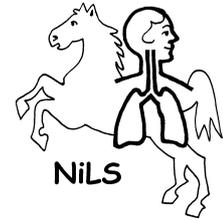
Prof. Dr. Dennis Nowak

Institut für Arbeits- und Umweltmedizin

Ludwig-Maximilians-Universität

Ziemssenstr. 1 • 80336 München

Tel.: (089) 5160-2794 • Fax: (089) 5160-3957



Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

wir möchten Sie herzlich bitten, diesen Fragebogen zu Atemwegsgesundheit und Umweltfaktoren auszufüllen. Das Ausfüllen des Fragebogens beansprucht etwa 15 Minuten. Den ausgefüllten Fragebogen senden Sie bitte im beigefügten Rückkuvert **innerhalb der nächsten 7 Tage** an uns zurück.

Hier noch einige **Informationen zum Ausfüllen** des Fragebogens:

Zur Beantwortung der Fragen markieren Sie Ihre Antwort durch ein Kreuz in dem Antwortkästchen.

Wenn eine Zahlenangabe verlangt wird, schreiben Sie bitte die Zahl in die vorgegebenen Felder.

BEISPIEL: |_|_|_| Jahre

Bei offenen Fragen schreiben Sie bitte deutlich mit Blockbuchstaben in die vorgegebenen Felder.

BEISPIEL: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Gehen Sie der Reihe nach vor, Frage für Frage. Überspringen Sie eine oder mehrere Fragen nur dann, wenn im Text ausdrücklich darauf hingewiesen wird.

BEISPIEL: JA..... ☒ 2

NEIN .. ☒ 1 **Bitte weiter mit ⇒ Frage XX.**

Wenn Sie "JA" ankreuzen, gehen Sie einfach zur nächsten Frage weiter. Wenn Sie "NEIN" ankreuzen, gehen sie zu der Frage weiter, auf die der Pfeil weist!

Lassen Sie sich von unbekanntem medizinischen Ausdrücken nicht verunsichern. Falls Sie diese Krankheiten nicht hatten oder haben, brauchen Sie diese Bezeichnungen nicht zu kennen.

Bitte überprüfen Sie Ihre Angaben nach Beantwortung der Fragen noch einmal auf Vollständigkeit.

Sollten Sie noch Fragen haben, so stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank!

Katja Radon

Dr. Katja Radon
Studienkoordinatorin



9 Rauchte Ihre Mutter jemals regelmäßig während Ihrer Kindheit (bis 14 Jahre)?

- NEIN ☒ 1
 JA ☒ 2
 WEISS NICHT ☒ 3

10 Besuchten Sie gemeinsam mit anderen Kindern eine Kinderkrippe oder einen Kindergarten oder eine Kindertagesstätte oder eine Tagesmutter, als Sie jünger als 5 Jahre waren?

- NEIN ☒ 1
 JA ☒ 2
 WEISS NICHT ☒ 3

11 Sind Sie Student oder Schüler?

(Wenn Sie Berufsschüler sind, so antworten Sie bitte mit "NEIN")

- NEIN ☒ 1
 JA ☒ 2 ⇒ Bitte weiter mit Frage 23

12 Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

- Hauptschulabschluss / Volksschulabschluss ☒ 1
 Realschulabschluss (Mittlere Reife) ☒ 2
 Abschluss Polytechnische Oberschule 10. Klasse ☒ 3
 Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule) ☒ 4
 Abitur, allgemeine oder fachgebundene
 Hochschulreife (Gymnasium bzw. EOS)..... ☒ 5
 Anderen Schulabschluss ☒ 6
 Schule beendet ohne Abschluss ☒ 7
 Noch keinen Schulabschluss ☒ 8

13 Welche Angabe zur Berufs- bzw. Erwerbstätigkeit trifft auf Sie zu?

- Voll berufstätig ☒ 1
 Halbtags berufstätig ☒ 2
 Teilzeit berufstätig (einige Stunden pro Woche) ☒ 3
 Nicht berufstätig ☒ 4

20 Welche Tierarten werden in den größeren Tierställen im Umkreis von etwa 500 m um Ihren Arbeitsplatz gehalten?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihren Arbeitsplatz angeben! Bitte nennen Sie nur eine Tierart pro Stall!

	im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
Rinder, Kühe	⊗ 1.....	⊗ 1.....	⊗ 1.....	⊗ 1.....
Sauen, Schweine	⊗ 2.....	⊗ 2.....	⊗ 2.....	⊗ 2.....
Legehennen	⊗ 3.....	⊗ 3.....	⊗ 3.....	⊗ 3.....
Masthähnchen	⊗ 4.....	⊗ 4.....	⊗ 4.....	⊗ 4.....
Puten	⊗ 5.....	⊗ 5.....	⊗ 5.....	⊗ 5.....
Enten	⊗ 6.....	⊗ 6.....	⊗ 6.....	⊗ 6.....
Pferde	⊗ 7.....	⊗ 7.....	⊗ 7.....	⊗ 7.....

21 Wie viele Tiere werden in diesen Ställen schätzungsweise gehalten?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihren Arbeitsplatz angeben!

im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere	_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere	_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere	_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere

22 Wie weit sind diese Ställe schätzungsweise von Ihrem Arbeitsplatz entfernt?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihren Arbeitsplatz angeben!

der nächst gelegenen Stall	der 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	der 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	der 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
_ _ _ _ _ Meter	_ _ _ _ _ Meter	_ _ _ _ _ Meter	_ _ _ _ _ Meter



Atemwegsbeschwerden

23 Haben Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb gehört?

NEIN ☒ 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 25

JA ☒ 2

24 Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

25 Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten durch einen Anfall von Luftnot aufgewacht?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

26 Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten wegen eines Hustenanfalls aufgewacht?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

27 Husten Sie gewöhnlich im Winter als erstes nach dem Schlafen?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

28 Husten Sie gewöhnlich im Winter während des Tages oder in der Nacht?

NEIN ☒ 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 30

JA ☒ 2

29 Husten Sie derart mindestens 3 Monate jährlich?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

30 Haben Sie im Winter gewöhnlich als erstes am Morgen Auswurf?

NEIN ☒ 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 32

JA ☒ 2



31 Haben Sie solchen Auswurf an den meisten Tagen für mindestens 3 Monate jährlich?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

32 Haben Sie jemals Asthma gehabt?

NEIN ☒ 1 **Bitte weiter mit ⇒ Frage 37**

JA ☒ 2

33 Wurde dies durch einen Arzt bestätigt?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

34 Wie alt waren Sie, als Sie Ihren ersten Asthmaanfall hatten?

|_|_| Jahre

35 Wie alt waren Sie, als Sie Ihren letzten Asthmaanfall hatten?

|_|_| Jahre

36 Nehmen Sie gegenwärtig Medikamente gegen Asthma ein (einschließlich Inhalationen, Dosieraerosolen, Sprays, Inhalierpulver, Diskus oder Tabletten)?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

37 Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel "Heuschnupfen"?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

38 Haben Sie jemals Ekzeme oder irgendwelche Arten von Hautallergien gehabt?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2

39 Hatten Sie jemals einen juckenden Hautausschlag, der für mindestens 6 Monate immer wieder schlimmer und besser geworden ist?

NEIN ☒ 1

JA ☒ 2



40 Haben Sie mindestens einmal pro Woche (Bitte für a), b) und c) beantworten)

- | | NEIN | JA |
|--|---------------------------------|----------------------------|
| a) Eine gereizte Nase..... | <input type="checkbox"/> 1..... | <input type="checkbox"/> 2 |
| b) Gereizte oder gerötete Augen | <input type="checkbox"/> 1..... | <input type="checkbox"/> 2 |
| c) Einen gereizten Rachen oder ein Kratzen
im Hals, auch wenn Sie nicht erkältet sind | <input type="checkbox"/> 1..... | <input type="checkbox"/> 2 |

41 Hatten Sie jemals eine Nasennebenhöhlenentzündung (Stirnhöhlenentzündung, Kieferhöhlenentzündung)?

- NEIN, noch nie 1
- JA, einmal 2
- JA, mehr als einmal 3

42 Hatten Sie jemals eine Operation zur Entfernung von Nasenpolypen?

- NEIN 1
- JA 2

43 Wurden Sie schon einmal an den Nasennebenhöhlen (Stirnhöhlen, Kieferhöhlen) operiert?

- NEIN 1
- JA 2



Ihre Gesundheit

44 Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet 1
 Sehr gut 2
 Gut 3
 Weniger gut 4
 Schlecht 5

45 Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

JA, stark JA, etwas NEIN, überhaupt
 eingeschränkt eingeschränkt nicht eingeschränkt

- a) Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen 1 2 3
- b) mehrere Treppenabsätze steigen 1 2 3

46 Hatten Sie in den vergangenen *vier Wochen* aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

JA NEIN

- a) Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte 1 2
- b) Ich konnte **nur bestimmte Dinge** tun 1 2

47 Hatten Sie in den vergangenen *vier Wochen* aufgrund von seelischen Problemen irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

JA NEIN

- a) Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte 1 2
- b) Ich konnte nicht so **sorgfältig** wie üblich arbeiten 1 2



48 Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?

- Überhaupt nicht..... 1
- Ein bisschen 2
- Mäßig 3
- Ziemlich 4
- Sehr 5

49 In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Kästchen an, das Ihrem Befinden am ehesten entspricht.

Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen...

- | | immer | meistens | ziemlich oft | manchmal | selten | nie |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a) Ruhig und gelassen | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| b) Voller Energie | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| c) Entmutigt und traurig..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |

50 Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- Immer..... 1
- Meistens 2
- Manchmal 3
- Selten 4
- Nie..... 5



Wohnung und Wohnumfeld

51 Wie viele Stunden pro Woche verbringen Sie durchschnittlich zu Hause? Bitte geben Sie eine Zahl zwischen 0 (=nie) und 168 Stunden (=immer) an.

|_|_|_| Stunden

52 Halten Sie eine Katze?

NEIN 1

JA 2

53 Halten Sie einen Hund?

NEIN 1

JA 2

54 Leben Sie derzeit auf einem Bauernhof?

NEIN 1

JA 2

55 Haben Sie in den ersten 3 Lebensjahren auf einem Bauernhof gelebt?

NEIN 1

JA 2

Falls Sie nie auf einem Bauernhof gelebt haben, bitte weiter mit ⇒ Frage 58

56 Bewirtschaftet(e) Ihre Familie den Hof? (Bitte für alle 3 Zeitpunkte ankreuzen)

	zur Zeit	in Ihrem 3. Lebensjahr	in Ihrem 1. Lebensjahr
als Vollerwerb (ganztags)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
als Nebenerwerb oder Zuerwerb	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
nur für den Eigenbedarf	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
gar nicht	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
WEISS NICHT	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5

**57 Was wird / wurde auf dem Hof betrieben / angebaut?
(Mehrere Antworten sind möglich)**

Ackerbau 1

Sonderkulturen (z.B. Gemüse)..... 2

Viehhaltung..... 3



Rauchen

62 Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht?

("JA" bedeutet mindestens 20 Päckchen Zigaretten im Leben oder 360 g Tabak in Ihrem Leben oder ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche)

NEIN..... ☒ 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 66

JA..... ☒ 2

63 Wie alt waren Sie, als Sie anfangen zu rauchen?....|_|_| Jahre

64 Rauchen Sie jetzt (bzw. bis vor einem Monat)?

NEIN..... ☒ 1 In welchem Jahr haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?.....|_|_|_|

JA..... ☒ 2

65 Wie viel rauchen Sie zur Zeit durchschnittlich am Tag bzw. wie viel haben Sie früher durchschnittlich am Tag geraucht?

|_|_|_| Zigaretten

|_|_|_| Zigarren, Zigarillos

|_|_|_| Pfeifen

66 Sind Sie regelmäßig in den letzten 12 Monaten Tabakrauch anderer ausgesetzt gewesen? (Regelmäßig bedeutet an den meisten Tagen oder Nächten)

NEIN..... ☒ 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 68

JA..... ☒ 2

67 Wie viele Stunden pro Tag sind Sie dem Tabakrauch anderer Leute ausgesetzt?

|_|_| Stunden

Umwelt, Lärm- und Geruchsbelästigung

68 Gibt es in Ihrer Wohnung oder Ihrem Haus normalerweise Lärm von außen?

NEIN..... ☒ 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 71

JA..... ☒ 2



69 Wodurch wird der Lärm im Allgemeinen verursacht?

- Straßenverkehr 1
- Luftverkehr 2
- Schienenverkehr 3
- Gewerbe 4
- Gaststätten 5
- Sonstige Quellen 6

70 Als wie stark würden Sie den Lärm bezeichnen?

- Sehr stark 1
- Stark 2
- Nicht stark 3

71 Wie stark fühlen Sie sich in Ihrer Wohnumgebung von Gerüchen belästigt?

- Gar nicht 1 **Bitte weiter mit => Frage 73**
- Ein wenig 2
- Deutlich 3
- Stark 4

72 Welches ist nach Ihrer Einschätzung der Hauptverursacher dieser Geruchsbelästigung?

- Straßenverkehr 1
- Industrie 2
- Gülleausbringung 3
- Sonstige landwirtschaftliche Quellen (bitte eintragen):
 |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| 4
- Sonstige Quellen (bitte eintragen):
 |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| 5

73 Befinden sich im Umkreis von etwa 500 m um Ihre Wohnung ein oder mehrere größere Tierställe (beispielsweise mehr als 20 Rinder, 100 Schweine oder auch 1000 Stück Geflügel)?

- NEIN 0 **Bitte weiter mit => Frage 77**
- JA, einer 1
- JA, zwei 2
- JA, mehr als zwei, und zwar (bitte eintragen) |_|_|_| Ställe



74 Welche Tierarten werden in den größeren Tierställen im Umkreis von etwa 500 m um Ihre Wohnung gehalten?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihre Wohnung angeben! Bitte nennen Sie nur eine Tierart pro Stall!

	im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
Rinder, Kühe	⊗ 1.....	⊗ 1.....	⊗ 1.....	⊗ 1.....
Sauen, Schweine	⊗ 2.....	⊗ 2.....	⊗ 2.....	⊗ 2.....
Legehennen	⊗ 3.....	⊗ 3.....	⊗ 3.....	⊗ 3.....
Masthähnchen	⊗ 4.....	⊗ 4.....	⊗ 4.....	⊗ 4.....
Puten.....	⊗ 5.....	⊗ 5.....	⊗ 5.....	⊗ 5.....
Enten.....	⊗ 6.....	⊗ 6.....	⊗ 6.....	⊗ 6.....
Pferde	⊗ 7.....	⊗ 7.....	⊗ 7.....	⊗ 7.....

75 Wie viele Tiere werden in diesen Ställen schätzungsweise gehalten?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihre Wohnung angeben!

im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere	_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere	_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere	_ _ _ _ _ _ _ _ Tiere

76 Wie weit sind diese Ställe schätzungsweise von Ihrer Wohnung entfernt?

Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihre Wohnung angeben!

der nächst gelegenen Stall	der 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	der 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	der 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
_ _ _ _ _ Meter	_ _ _ _ _ Meter	_ _ _ _ _ Meter	_ _ _ _ _ Meter



77 Seit wann wohnen Sie in Ihrer derzeitigen Wohnung?

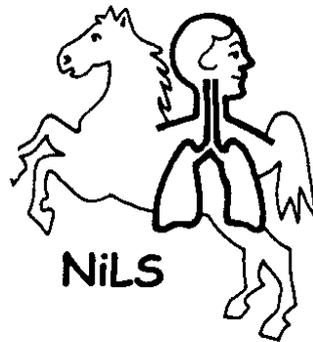
Seit |_|_|_|_|

**Haben Sie noch Bemerkungen zu diesem Fragebogen?
Für Anregungen sind wir dankbar!**

Four horizontal lines of dashed boxes for writing answers.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Ihr



Team

5.2 Anhang 2.2: Kurzfragebogen

Niedersächsische Lungenstudie

Postfach 22 53 • 49651 Cloppenburg

Tel./FAX: (044 71) 882832

E-Mail: email@nils-im-internet.de



Datum: |_|_|_|-|_|_|_|-|_|_|_|

Probandennummer (Etikett)

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Telefonischer Kurzfragebogen

Verantwortliche Projektleiter

Dr. Katja Radon, Dr. Georg Praml, Prof. Dr. Dennis Nowak

K1 Wann wurden Sie geboren?

|_|_|_|. |_|_|_|. 19|_|_|_|

Tag Monat Jahr

K2 Sind Sie männlich oder weiblich?

männlich

weiblich.....

K3 Haben Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb gehört?

NEIN.....

JA.....

K4 Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten durch einen Anfall von Luftnot aufgewacht?

NEIN.....

JA.....

K5 Haben Sie jemals Asthma gehabt?

NEIN.....

JA.....

K6 Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel "Heuschnupfen"?

NEIN.....

JA.....

K7 Wie viele Stunden pro Woche verbringen Sie durchschnittlich zu Hause? Bitte geben Sie eine Zahl zwischen 0 (=nie) und 168 Stunden (=immer) an.

□□□□ Stunden

K8 Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht? ("JA" bedeutet mindestens 20 Päckchen Zigaretten im Leben oder 360g Tabak in Ihrem Leben oder ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche)

NEIN.....□

JA.....□

K9 Wie stark fühlen Sie sich in Ihrer Wohnumgebung von Gerüchen belästigt?

Gar nicht□

Ein wenig.....□

Deutlich.....□

Stark.....□

K10 Befinden sich im Umkreis von etwa 500 m um Ihre Wohnung ein oder mehrere größere Tierställe (beispielsweise mehr als 20 Rinder oder Sauen, 100 Schweine oder auch 1000 Stück Geflügel)?

JA, einer oder zwei□

JA, mehr als zwei.....□

NEIN.....□

WEISS NICHT□

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

5.3 Anhang 3.1: Assoziation zwischen Über- und Unterschätzung der Stallangaben und den Fragebogenangaben zu Symptomen und Erkrankungen

Für 6.001 Probanden war sowohl die Eigenangabe als auch die Angabe der Landkreise zur Anzahl der Ställe im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung vorhanden. Für diese Expositionen wurde die Übereinstimmung der Angaben in **Tabelle 5-1** dargestellt.

Tabelle 5-1: Über- und Unterschätzung der Eigenangabe zu den Ställen im Umkreis von 500 Metern um die Wohnung

	Beurteilung der			
	exakten Übereinstimmung		Übereinstimmung \pm eine Kategorie	
	n	%	n	%
Richtig berichtet	1282	21,4	3600	60,0
Überschätzt	914	15,2	381	6,4
Unterschätzt	3805	63,4	2020	33,7

Es ergab sich eine deutliche Unterschätzung der Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung durch die Probanden. Eine mögliche Erklärung war, dass im Fragebogen nach größeren Ställen (mit mehr als 20 Rindern, 100 Schweinen oder 1000 Geflügel) gefragt wurde, in den Landkreisen aber auch kleinere Ställe erfasst wurden. Es stellte sich die Frage, ob die Prävalenz der Atemwegssymptome mit der Über- bzw. Unterschätzung der Stallangaben assoziiert war (**Tabelle 5-2**). Es zeigte sich, dass Probanden, die die Stallanzahl überschätzten, signifikant häufiger über fast alle der untersuchten Symptome und Erkrankungen berichteten.

Tabelle 5-2: Über- und Unterschätzung der Symptome in Abhängigkeit von der Über- bzw. Unterschätzung der Anzahl der Ställe in der Wohnumgebung (Tabelle 5-1)

%	Überschätzung		Unterschätzung	
	Nein	Ja	Nein	Ja
Atopische Erkrankungen				
allergische Rhinitis	6,3	6,4	33,6	34,6
Ekzeme	5,8	9,1**	34,3	30,9
Asthmasymptome				
Giemen (in den letzten 12 Monaten)	5,9	7,8*	34,3	31,4
Giemen ohne eine Erkältung (in den letzten 12 Monaten)	6,0	8,7**	33,9	31,9
Aufgewacht durch Anfall von Luftnot (in den letzten 12 Monaten)	6,2	8,5	33,9	30,6
(jemals) Asthma	6,2	8,7	34,0	29,5
Von einem Arzt bestätigtes Asthma (jemals)	6,2	8,9#	34,0	29,4
(gegenwärtige) Asthmamedikation	6,2	9,6	34,0	26,1*
Bronchitis				
Aufgewacht durch Hustenanfall (in den letzten 12 Monaten)	6,1	7,2	33,9	32,9
Chronischer Husten (mindestens 3 Monate im Jahr)	6,0	9,8**	33,9	30,1
Chronischer morgendlicher Auswurf (mindestens 3 Monate im Jahr)	6,1	9,0#	33,9	29,1
Sonstige Symptome				
Schleimhautirritation (mindestens einmal pro Woche)				
gereizte Nase	5,9	8,4**	33,9	32,6
gereizte oder gerötete Augen	6,1	7,0	34,1	31,6
gereizter Rachen	5,9	8,6**	34,2	31,1
Nasennebenhöhlenentzündung (mindestens einmal)	6,4	6,1	33,5	34,5
Nasenpolypen-Operation	6,3	6,8	33,9	29,4

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test angewendet. ** entspricht $p < 0,01$; * entspricht $p < 0,05$ und # entspricht $p < 0,1$.

5.4 Anhang 3.2: Stratifizierte Darstellung der rohen Analysen für die übrigen Expositionsparameter

Abbildung 5-1: Modellierte zusätzliche Endotoxinexposition unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnung und Atemwegssymptome sowie -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft

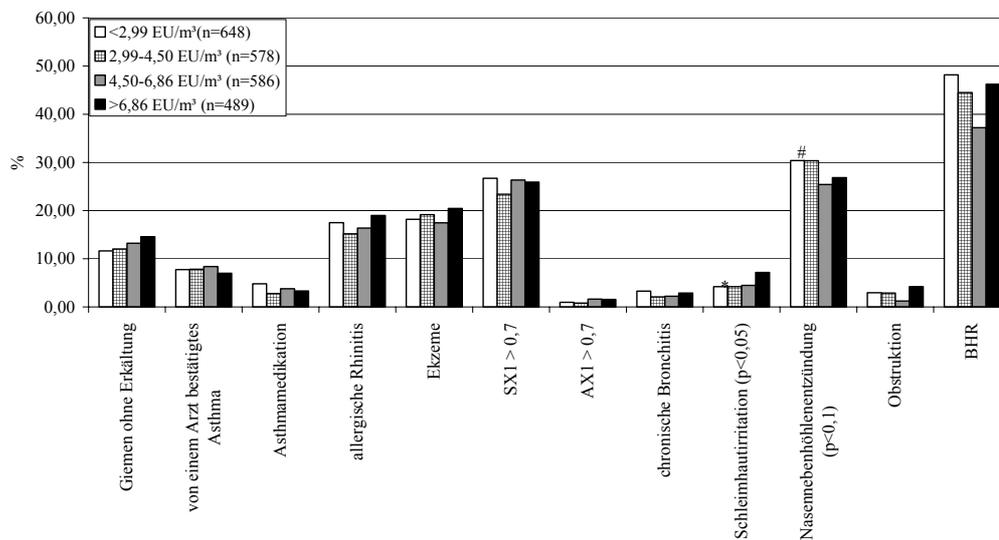
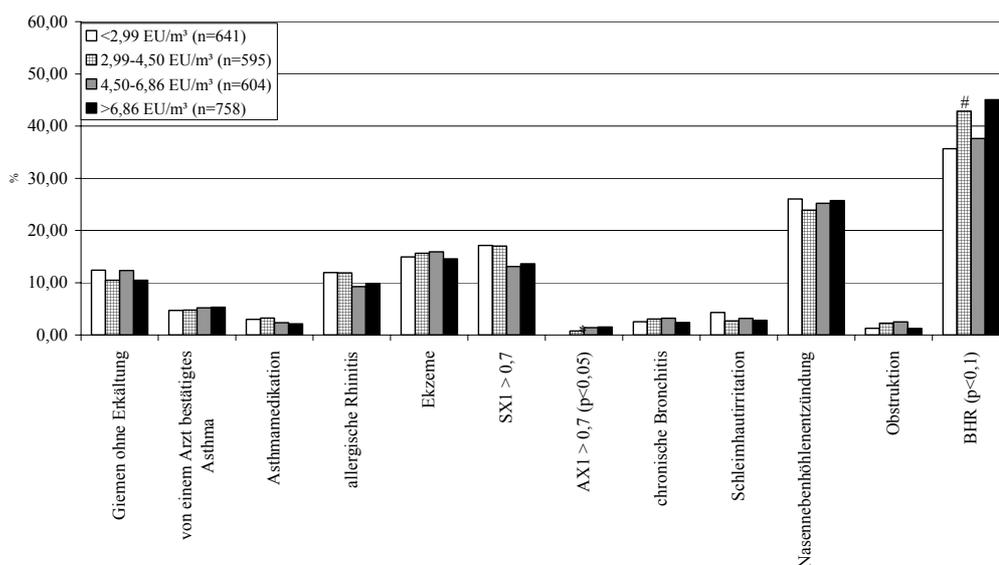


Abbildung 5-2: Modellierte zusätzliche Endotoxinexposition unter Berücksichtigung der Ställe im Umkreis von 2000 Metern um die Wohnung und Atemwegssymptome sowie erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft



p < 0,10; * p < 0,05; ** p < 0,01; BHR = Bronchiale Hyperreagibilität, SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene; AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 5-3: Selbstberichtete Anzahl an Ställen und Atemwegssymptome sowie -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft

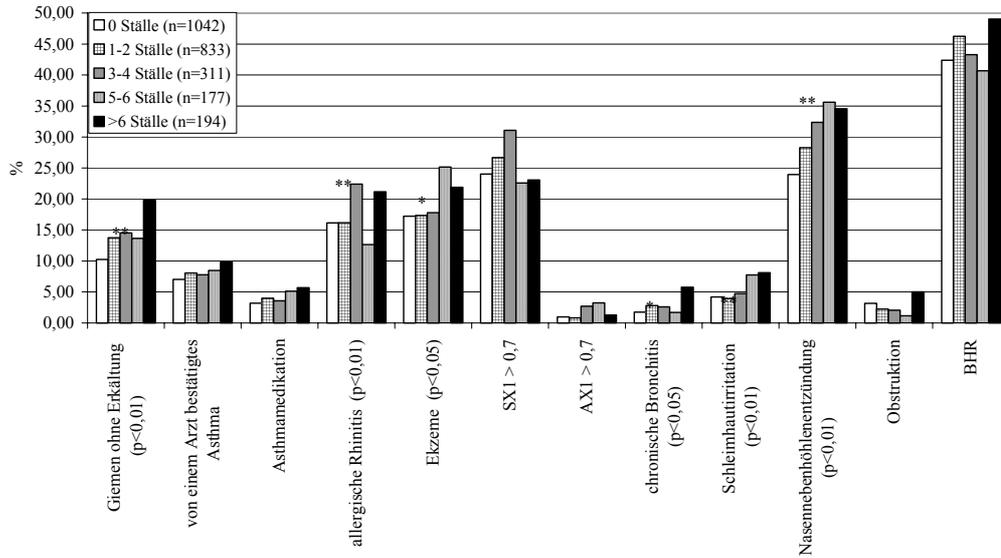
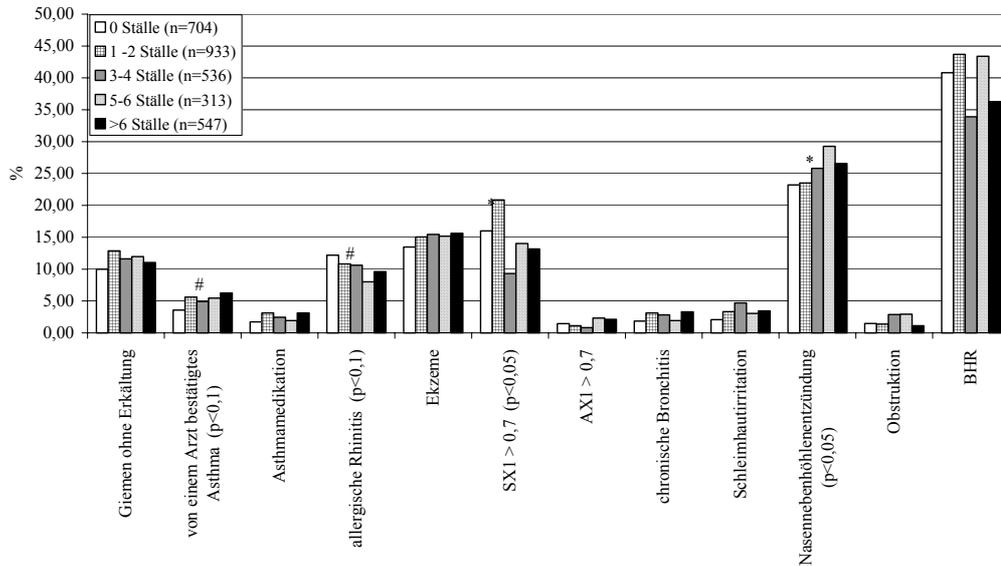


Abbildung 5-4: Selbstberichtete Anzahl an Ställen und Atemwegssymptome sowie -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft



p < 0,10; * p < 0,05; ** p < 0,01; BHR = Bronchiale Hyperreagibilität, SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene; AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

Abbildung 5-5: Subjektive Geruchsbelästigung und Atemwegssymptome sowie -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer ohne Kontakt zur Landwirtschaft

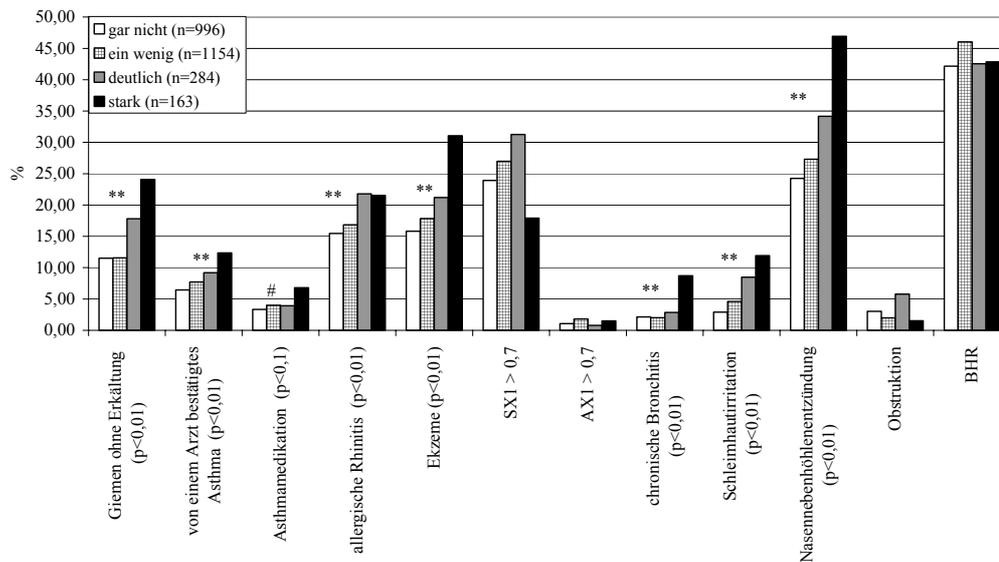
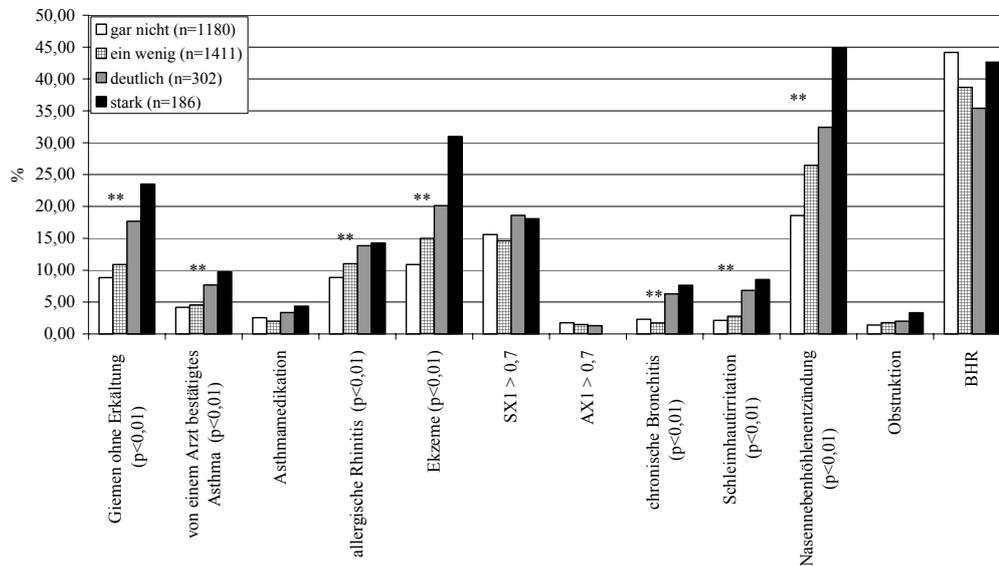


Abbildung 5-6: Subjektive Geruchsbelästigung und Atemwegssymptome sowie -erkrankungen, Sensibilisierungsprävalenzen und Lungenfunktionsbefunde für die Gruppe der Teilnehmer mit Kontakt zur Landwirtschaft



p < 0,10; * p < 0,05; ** p < 0,01; BHR = Bronchiale Hyperreagibilität, SX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen ubiquitäre Allergene; AX1 > 0,7 kU/l = Sensibilisierung gegen landwirtschaftstypische Allergene

