

Diss. ETH No. 14164

OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES IN SWISS FARMERS

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
for the degree of
DOCTOR OF NATURAL SCIENCES

presented by

CHRISTOPH WEBER

Dipl. sc. nat. ETH
born on the 10th January 1968
citizen of Willadingen BE, Switzerland

accepted on the recommendation of
PROF. DR. DR. HELMUT KRUEGER, EXAMINER
DR. MED. BRIGITTA DANUSER, CO-EXAMINER
DR. SC. TECHN. RUDOLF HAUSER, CO-EXAMINER

Zürich 2001

Abstract

In the first part A of the study a questionnaire survey on general as well as work-related respiratory symptoms in relation to type of farming was carried out. This epidemiological study was performed with a representative sample of 1542 Swiss farmers using a self-administered questionnaire. The study was undertaken to assess the prevalence and risk factors of self reported asthma, symptoms of chronic bronchitis, hay fever, and work related respiratory symptoms as well as to compare the prevalence rates of respiratory symptoms of the Swiss farmers with the Swiss population (SAPALDIA-Study).

Because this first stage of the study has shown that poultry farmers were at highest risk for the development of respiratory symptoms it was decided to study them in more detail in this second part B of the survey. Therefore, it was the aim of this second part of the study to investigate the relationship between lung function and measures of exposure as well as farming characteristics and focuses on exposure parameters during work in animal confinement buildings. Therefore, 37 poultry farmers in Switzerland were chosen randomly and followed over one working day.

In the third part C the inflammatory response to a nasal Lipopolysaccharide (LPS) provocation in allergic and non-allergic subjects was evaluated. Low levels of Endotoxin have been measured indoors and a relationship between Endotoxin-levels and clinical severity of allergy has been shown. In poultry farmers which had a common nasal allergy (pollinosis) we found more work related symptoms when exposed to organic dust. Exposure to Endotoxin causes a release of proinflammatory mediators in the lower and upper airways. In healthy subjects it has been demonstrated, that interleukin (IL)-6, IL-1 β and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) increase in nasal lavage fluid a few hours after exposure to swine dust containing Endotoxin. According to a positive Phadiatop (>0.35 kU/l) and allergic history the subjects were grouped into seasonal allergic and non-allergics. 11 non-allergic and 12 allergic subject's noses were exposed during the pollen free season once to 20 μ g LPS (*E. coli*) dissolved in a total of 10 ml 0.9% salt solution for 10 seconds. Just before and 20', 1 h, 6 h, and 23 h after the LPS-provocation nasal lavage samples were taken. Albumin, histamine, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF-

α , ECP (Eosinophil cationic Protein) and MPO (Myeloperoxidase) were determined. Symptoms were evaluated by a questionnaire.

In the epidemiological study (part A) a response rate of 86.3% was achieved. In farmers the prevalence rate was 16.0% for chronic bronchitis symptoms, 15.4% for asthma symptoms, and 42.0% for reporting at least one work related symptom. Using logistic regression analysis, adjusting for age and smoking habits, it was established that poultry farming and pig/cattle farming was a risk factor for reporting nasal irritation at work (OR 5.3, (1.6-18), OR 3.4 (1.0-10.9)). Poultry farmers showed in the most of the assessed symptoms the highest estimates. In plant farmers, the prevalence for chronic bronchitis was increased (OR 2.3 (1.0-5.2)). Over 4 hours spent per day in animal confinement buildings more than doubles the risk for reporting chronic bronchitis (OR 2.6 (1.0-6.8)) and phlegm (OR 2.3 (1.0-5.4)) independent of the type of farming. The comparison of the Swiss farmers with the Swiss population has shown a 2-fold elevated risk of reporting chronic bronchitis symptoms (OR 1.9 (1.3-3.0)) and a 4.5 fold elevated risk for bringing up phlegm regularly (OR 4.5 (3.3-6.7)) in farmers. The 10.0% prevalence of nasal allergies in farmers was lower than in the general population (OR 0.4 (0.3-0.6)).

The mean baseline spirometric results in poultry farmers for FEV₁ (% of predicted) was 100.2 ± 14.2. Baseline lung function results were shown to be significantly associated with ventilation of the animal houses. Furthermore, endotoxin content in total dust was shown to be a predictor for FVC and FEV₁ % pred. while MMEF_{25/75} % pred. was more strongly related to the concentration of total bacteria. The total dust concentrations were found in Swiss poultry houses with median concentrations of 7.01 mg/m³. The median airborne endotoxin concentrations in total dust was 258 ng/m³ in Swiss poultry houses.

The allergic subjects in part C experienced more nose (41.6% vs. 18%) and more eye (33% vs. 18%) symptoms than the non-allergic subjects. Using analysis of variance the pattern of the measured mediators and the influence of the factor allergy was estimated. The concentrations of TNF- α and IL-4 were always below

detection limit. No effect of the LPS challenge on MPO and IL-8 was found. A significant effect was found for albumin, histamine, IL-1 β , and IL-6. Maximum increase for albumin: 2, for histamine: 3.8, for IL-1 β : 1.6, and for IL-6: 2,4 fold. No effect of allergy was found. Detailed analysis of IL-8, MPO, and ECP indicates that allergic subjects showed a slight response here.

Part A shows that agricultural work in Switzerland bears an elevated risk for reporting respiratory symptoms, especially pronounced in plant, and poultry farmers.

The results of part B indicate that there is a special need for threshold levels in respect to endotoxin and bacteria concentrations at the workplace. Beside that, prospective intervention studies using special ventilation control should be carried out. The median exposure levels for endotoxin and microorganisms found in the randomly chosen animal buildings exceeded recommended exposure standards.

In part C it was concluded that a nasal instillation of 20 μ g LPS does produce an increase in IL-6, IL-1 β , histamine, and albumin. The response pattern of allergic and non-allergic subjects in the determined proinflammatory and inflammatory mediators is similar although the allergics experienced more symptoms and show indications of an IL-8, MPO, and ECP response. The induced release of histamine could be a clue to explain the increased symptoms of allergics in endotoxin containing environments.

Zusammenfassung

Im ersten Teil (A) der Studie wurde eine Fragebogenumfrage über generelle und arbeitsassoziierte Atemwegssymptome durchgeführt. Diese repräsentative epidemiologische Studie wurde an 1542 Schweizer Bauern verschickt. Das Ziel der Studie war die Bestimmung der Prävalenz und Risikofaktoren von selbst genannten Asthmasymptomen, Symptomen von chronischer Bronchitis, Heufieber und arbeitsassoziierten Atemwegssymptomen. Zusätzlich wurde die Prävalenz von Atemwegssymptomen mit der Schweizer Bevölkerung (SPALDIA-Studie) verglichen.

Da der erste Teil der Studie gezeigt hat, dass Geflügelbauern das grösste Risiko aufweisen, Atemwegssymptome zu entwickeln, wurde entschieden, diese Gruppe im zweiten Teil (B) genauer zu untersuchen. Das Ziel dieses zweiten Teiles der Studie war die Beziehung zwischen Lungenfunktion und Exposition bei der Arbeit, als auch die Charakteristik der Arbeitsweise mit Fokus auf die Belastung während der Arbeit im Stall aufzuzeigen. Dazu wurden 37 Schweizer Geflügelbauern zufällig ausgewählt und während eines Tages begleitet.

Im dritten Teil (C) wurde die Entzündungsreaktion nach einer Lipopolysaccharid-Provokation (LPS) an allergischen und nicht-allergischen Probanden untersucht. In Gebäuden wurden niedrige Konzentrationen von Endotoxin gemessen, und daraus konnte eine Beziehung zwischen Endotoxinkonzentrationen und klinischer Stärke von Allergien aufgezeigt werden. Bei Geflügelbauern mit Heuschnupfen wurden häufiger arbeitsassoziierte Atemwegssymptome nach Exposition mit organischem Staub nachgewiesen. Die Exposition zu Endotoxin bewirkte die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren in den unteren und oberen Atemwegen. Bei Gesunden Probanden wurde gezeigt, dass nach der Exposition mit Schweinestall-Staub ein Anstieg von Interleukin (IL)-6, IL-1 β und Tumor Necrosis Faktor- α (TNF- α) in der nasalen Lavage-Flüssigkeit innerhalb Stunden folgt. Die Probanden wurden anhand eines positiven Phadiatops (>0.35 kU/l) und deren allergischen Vorgeschichte in eine allergische und nicht-allergische Gruppe aufgeteilt. 11 nicht-allergische und 12 allergische Nasen von Probanden wurden während der pollenfreien Jahreszeit für 10 Sekunden mit 10ml 0.9% NaCl-Lösung mit darin 20 μ g gelöstem LPS (E.

coli) exponiert. Gerade vor der LPS-Provokation und 20', 1 h, 6 h und 23 h danach, wurden nasale Lavage-Proben genommen. Darin wurden Albumin, Histamin, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , ECP (Eosinophil cationic Protein) und MPO (Myeloperoxidase) bestimmt. Symptome wurden mittels eines Fragebogens erfasst.

In der epidemiologischen Studie (Teil A) wurde eine Rücklaufquote von 86.3% erreicht. Bei den Bauern war die Prävalenzrate der Symptome von chronischer Bronchitis 16%, die von Asthmasymptomen 15.4% und die von mindestens einem arbeitsassoziierten Symptom 42%. Mittels logistischer Regression - korrigiert für Alter und Rauchgewohnheiten - wurde gezeigt, dass Geflügel- und Schweine/Vieh-Bauern ein signifikant erhöhtes Risiko von selbstgenannten Nasensymptomen während der Arbeit haben (OR 5.3 (1.6-18), OR 3.4 (1.0-10.9)). Geflügelbauern weisen bei den meisten Symptomen die höchsten Werte auf. Bei Gemüsebauern war die Prävalenz von chronischer Bronchitis ebenfalls erhöht (OR 2.3 (1.0-5.2)). Wird mehr als 4 Stunden/Tag in einem Tierstall gearbeitet, erhöht sich das Risiko Symptome von chronischer Bronchitis (OR 2.6 (1.0-5.4)) und Auswurf (OR 2.3 (1.0-5.4)) anzugeben, unabhängig vom Typ des Bauernhofes. Der Vergleich von Schweizer Bauern mit der Schweizer Bevölkerung hat gezeigt, dass die Bauern ein doppelt so hohes Risiko besitzen, Symptome von chronischer Bronchitis (OR 1.9 (1.3-3.0)) zu nennen. Zusätzlich haben sie ein 4.5-fach so hohes Risiko, unter regelmässigem Auswurf zu leiden (OR 4.5 (3.3-6.7)). Bei den Bauern ist die Heuschnupfen-Prävalenz von 10% deutlich niedriger als die der Normalbevölkerung (OR 0.4 (0.3-0.6)).

Die Durchschnittlichen Basiswerte der spirometrischen Resultate bei den Geflügelbauern für FEV₁ (% von predicted) war 100.2 \pm 14.2. Die durchschnittlichen Basis-Lungenfunktionswerte sind signifikant mit der Belüftung der Ställe assoziiert. Im Weiteren sind die Endotoxinwerte im Gesamtstaub mit FVC und FEV₁ % pred. assoziiert und MMEF_{25/75} % pred. war verstärkt mit der Konzentration von Bakterien assoziiert. Der Median der Gesamtstaubkonzentrationen in Schweizer Geflügelställen betrug 7 mg/m³. Der Median der Endotoxinkonzentrationen im Gesamtstaub betrug 258 ng/m³.

Die Allergiker in Teil C gaben mehr Nasen- (41.6% vs. 18%) und mehr Augensymptome als Nicht-Allergiker an. Mittels Varianzanalyse wurde das Reaktionsmuster der gemessenen Mediatoren und der Einfluss vom Faktor „Allergie“ bestimmt. Die Konzentration von TNF- α und IL-4 waren immer unter der Nachweisgrenze. Keine Wirkung der LPS-Provokation auf MPO und IL-8 konnte festgestellt werden. Ein signifikanter Effekt wurde für Albumin, Histamin, IL-1 β und IL-6 nachgewiesen. Die maximale Erhöhung von Albumin betrug 2, für Histamin 3.8, für IL-1 β 1.6 und für IL-6 2.4-fach. Kein Effekt der Allergie wurde gefunden. Allergiker zeigten nach detaillierte Analysen eine schwache Reaktion auf IL-8, MPO und ECP.

Die landwirtschaftliche Arbeit in der Schweiz erhöht das Risiko Atemwegssymptome anzugeben (Teil A). Davon sind besonders die Geflügel- und Gemüsebauern betroffen.

Die Resultate von Teil B zeigen das Bedürfnis für die Festlegung von Grenzwerten für Endotoxin- und Bakterienkonzentrationen am Arbeitsplatz. Daneben sollten prospektive Interventionsstudien mit speziellen Belüftungskontrollen durchgeführt werden. Die Mediane der Expositionswerte für Endotoxin und Mikroorganismen in den gewählten Ställen übersteigen empfohlene Expositionsstandards.

In Teil C wurde gezeigt, dass die nasale Einbringung von 20 μ g gelöstem LPS ein Anstieg von Albumin, Histamin, IL-1 β und IL-6 bewirkt. Das Reaktionsmuster der gemessenen Mediatoren bei Allergikern und Nicht-Allergikern war nicht unterschiedlich, obwohl die Allergiker vermehrt Symptome angegeben haben. Sie zeigen auch eine tendenziell erhöhte Reaktion bei IL-8, MPO und ECP. Die Ausschüttung von Histamin könnte ein Hinweis auf die häufigen Symptome von Allergikern in Endotoxinumgebungen sein.