



Toxische encefalopathie

Samenvatting

Toxische encefalopathie door niet-medicamenteuze middelen kent een viertal klinische verschijningsvormen: een acute toxische encefalopathie, chronische toxische encefalopathie (CTE), toxisch parkinsonisme en een toxisch cerebellair syndroom. Symptomen ten gevolge van een encefalopathie betreffen verminderde aandacht en geheugen, moeheid, hoofdpijn, prikkelbaarheid en mentale traagheid. Door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) zijn diagnostische criteria voor CTE door oplosmiddelen opgesteld. MRI- en SPECT-onderzoek heeft duidelijke afwijkingen in de hersenen laten zien, gecorreleerd aan de mate van blootstelling en aan de neuropsychologische afwijkingen. Het aerotoxisch syndroom (ATS) is een bijzondere vorm van CTE waarbij blootstelling aan oliedampen oorzakelijk worden gedacht. Er kan hierbij sprake zijn van acute passagère klachten (irritatie van ogen, keel of luchtwegen, hoofdpijn, misselijkheid en gastro-intestinale klachten) en/of chronische klachten (verminderd geheugen en concentratie, gastro-intestinale klachten, spierklachten, moeheid en hartkloppingen). Ook hier leveren neuropsychologisch onderzoek, PET- en geavanceerd MRI-onderzoek significante informatie en zijn uit studies van autoantistoffen tegen hersenspecifieke eiwitten bijzondere patronen kenmerkend voor ATS naar voren gekomen. Zowel bij CTE als ATS speelt waarschijnlijk een verhoogde genetische gevoeligheid een rol. Chronische blootstelling aan oplosmiddelen of bestrijdingsmiddelen verhoogt het risico op de ziekte van Parkinson respectievelijk met 30 tot 70%.

Dr. G. Hageman, neuroloog, n.p., voorheen hoofd Solvent Team Enschede, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Dr. J. Nihom, neuroloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Prof. dr. G. van der Laan, klinisch arbeidsgeneeskundige, Universiteit van Milaan, voorheen hoofd Solvent Team, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Leerdoelen

- het klachtenpatroon van chronische toxische encefalopathie (CTE) door oplosmiddelen kunnen beschrijven
- kennisnemen van het intoxicatiemechanisme van het aerotoxisch syndroom door motoroliedampen in cockpits van vliegtuigen
- kennisnemen van de diagnostische criteria van CTE door oplosmiddelen en van het aerotoxisch syndroom
- inzicht verwerven in de wijze waarop oplosmiddelen en organofosfaten op langere termijn kunnen leiden tot de ziekte van Parkinson

Casus 1

Een 56-jarige man zonder relevante medische voorgeschiedenis heeft veertig jaar als schilder gewerkt. Hij rookt niet, gebruikt geen medicatie en drinkt matig alcohol. Sedert drie à vier jaar heeft hij verschijnselen die aanvankelijk alleen werden opgemerkt door zijn echtgenote en door zijn werkgever. Er is sprake van karakterverandering waarbij prikkelbaarheid afwisselt met emotionele vervlakking; tevens is er een verminderd kortetermijngeheugen en afgenomen aandacht. Met name dit laatste leidt tot fouten tijdens zijn werk. Verder klaagt hij over moeheid, traagheid, een toegenomen slaapbehoefte en pijnklachten van spieren en gewrichten. Patiënt heeft in de jaren zeventig van de vorige eeuw als schilder veel panelen aan de buitenzijde van huizen bewerkt met een afbijtmiddel, waarschijnlijk methyleenchloride. Daarna werd er 'nagewassen' met thinner of trichloorethyleen, vervolgens geschilderd met celluloselakken. Zowel buiten als binnen gebruikte hij geen masker of handschoenen. Later deed hij veel nieuwbouwwerk, spuiten van radiatoren, kozijnen en vloeren verven met epoxyverf of tweecomponentenverf. Vanaf 2000 werkte hij binnen verplicht met watergedragen verf, maar buiten was er nog veel blootstelling aan thinner en trichloorethyleen.

Hij maakte zijn handen schoon met terpentine. Naast zijn gewone werk deed hij veel klussen in de avonduren, totaal circa vijftien uur per week. Tijdens het werk merkte hij regelmatig duizeligheidsklachten, een licht dronken gevoel, vooral bij gebruik van celluloselakken binnen, in afgesloten ruimtes. In vakantieperiodes voelde hij zich na de eerste dagen veel beter.

Bij neurologisch onderzoek is er een gewicht van 89 kg bij een lengte van 1.80 m, maar verder zijn er geen afwijkingen. Bloedonderzoek met onder meer een bloedbeeld, glucose, nier- en schildklierfuncties en vitamine B₁₂ laat geen afwijkingen zien. Een ambulante slaapregistratie vanwege toegenomen slaapbehoefte, snurken 's nachts en overgewicht sluit een (obstructief) slaapapneusyndroom uit. NPO laat vertraagde mentale informatieverwerking en afwijkingen op de geheugen-taken zien, zonder aanwijzingen voor onderpresteren. Bij een vragenlijst zijn er lichte depressieve klachten, maar er is geen aantoonbare depressie. De mate van blootstelling aan oplosmiddelen, beoordeeld door een arbeidshygiënist, wordt als 'hoog' ingeschat, op basis van de gebruikte middelen, de duur in jaren, de toepassing (kwastwerk of spuiten), de frequentie van piekblootstellingen, binnen/buitenwerk en het gebruik van een adequaat (halfgelaats)masker of handschoenen. Een MRI-hersenen toont op de T₂-gewogen opname enkele kleine periventriculaire hyperdensiteiten, maar verder geen afwijkingen.

Casus 2

Een 60-jarige verkeersvlieger bezoekt onze polikliniek met de vraag of zijn klachten kunnen worden veroorzaakt door blootstelling aan olie lekkage in de cockpit van vliegtuigen. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldt een perceptieslechthorendheid van 30 dB beiderzijds en een enkelfractuur, tevens een verhoogd cholesterol waarvoor hij simvastatine gebruikt. Hij rookt niet en drinkt matig alcohol. Op 18-jarige leeftijd is hij met zijn opleiding begonnen bij de Rijksluchtvaartschool. Daarna heeft hij zeven jaar als copiloot en vervolgens meer dan 25 jaar als gezagvoerder bij de KLM gewerkt. Na zijn pensionering op 56-jarige leeftijd heeft hij nog drie jaar gevlogen voor Korean Air. In totaal heeft hij meer dan 20 000 vliegreizen. Daarvan heeft hij meer dan de helft op een Boeing 747-400 gevlogen, en verder op een Airbus 310, een Boeing 737 en een DC-9. Bij het opstarten met deze toestellen rookt hij af en toe een vreemde geur in de cockpit. In de laatste jaren van zijn vliegcarrière is er sprake van geleidelijk ontstane klachten van moeheid met toegenomen slaapbehoefte. Hij slaapt twaalf

uur per nacht, maar ook nog een uur 's middags. Verder heeft hij last van duizeligheid met soms misselijkheid en een dronken gevoel, maar zonder draaisensaties, tevens perioden met oorsuizen of hoofdpijn die gepaard gaan met onscherp zien. Daarnaast zijn er lichte cognitieve klachten, de inprenting en het kortetermijngeheugen zijn verminderd. Zijn familie bemerkt een mentale traagheid, een verminderde stressgevoeligheid en een sombere stemming. Hij heeft moeite met het uitvoeren van klusjes, hij kan zijn aandacht er niet bij houden en merkt een verminderde fijne motoriek en enkele keren per dag een tremor van de linker arm, zowel in rust als bij handelingen. Gedurende een periode van vijf maanden had hij zoveel klachten dat hij niet meer durfde autorijden, het verkeer ging hem te snel. Hij is daarna met vliegen gestopt.

Bij neurologisch onderzoek is de bloeddruk 140-95 mmHg. Er is een houdingstremor van de linker arm, geen rusttremor of bradykinesie en geen rigiditeit. Het verdere neurologische onderzoek is volledig normaal. Vanwege zijn cognitieve klachten wordt besloten tot verdere diagnostiek. Een bloedbeeld, nierfuncties, lever- en schildklierfuncties, en vitamine B₁₂ zijn normaal, en ook een MRI-scan van de hersenen laat geen afwijkingen zien. Een genetisch onderzoek naar verhoogde gevoeligheid voor toxische stoffen laat een normale activiteit zien van het paraoxonase (Pon 1)-enzym, verantwoordelijk voor het metabolisme van organofosfaten. In de jaren na stoppen met vliegen zijn de klachten verbeterd.

Inleiding

De term toxische encefalopathie (TE) wordt gebruikt voor functiestoornissen van de hersenen als gevolg van blootstelling aan toxische stoffen, met een spectrum van subklinische (acute) symptomen/verschijnselen tot ernstige (chronische) klinische aandoeningen. De belangrijkste klinische syndromen van TE zijn een acute toxische encefalopathie, chronische toxische encefalopathie (CTE), een toxisch cerebellair syndroom en parkinsonisme.¹

Voorbeelden van een acute toxische encefalopathie zijn een koolmonoxide-intoxicatie en een methylbromide-intoxicatie.² Methylbromide is een bekende neurotoxische stof in gasvorm, die als insecticide in zeecontainers wordt gespoten om de lading (bijvoorbeeld cacaobonen, houten meubels, pallets) te beschermen tegen insecten, zoals boktor.² Bij het lossen en openen van 'gegaste' containers kunnen ernstige intoxicaties optreden, met hoofdpijn, braken, een bewustzijnsstoornis en epilepsie, met zelfs een fataal beloop.^{3,4}

Het meest bekende, internationaal erkende voorbeeld van CTE is de aandoening bij schilders, autospuiters, vloerbedekkingleggers en drukkers, veroorzaakt door chronische, beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen in verf en lijm.⁵

Een klassiek voorbeeld van een toxisch cerebellair syndroom is een intoxicatie met organisch kwik (*methylmercury*), ook wel bekend als de ziekte van Minamata.⁶ Het betreft een progressieve cerebellaire ataxie, dysartrie, intentietremor, nystagmus en dysdiadochokinese, met tevens een concentrische gezichtsveldstoornis en een perifere neuropathie. Daarbij komt ook een ernstig psychiatrisch ziektebeeld voor, bekend uit de periode dat kwik werd gebruikt bij het maken van hoeden ('mad as a hatter'). De eerste (goed) gedocumenteerde kwikintoxicaties deden zich voor in Japan in 1953 door het eten van vis en schaaldieren met een hoog kwikgehalte, nadat gedurende een periode van meer dan tien jaar afvalwater van een chemische fabriek in de baai van Minamata was geloosd.⁶ Later, in de jaren zeventig, waren er veel aangedane patiënten in Irak door consumptie van producten afkomstig van tarwe dat met een kwikhoudend antischimmelmiddel was bewerkt.⁷ Een veel bekender en acuut/voorbijgaand toxisch cerebellair syndroom treedt op bij alcoholmisbruik. Bij opzettelijk misbruik van oplosmiddelen, zoals lijmsnuiwen, kan ernstige blijvende cerebellaire schade optreden.⁸

Manganisme is een voorbeeld van toxisch parkinsonisme. Blootstelling aan mangaan doet zich voor bij het lassen van roestvrij staal en bij de productie van lucifers, vuurwerk en batterijen. Ook na staken van de blootstelling treedt er progressie van de ziekte op.¹¹ Het begint vaak met neuropsychologische symptomen zoals een verminderde reactiesnelheid, snel geïrriteerd zijn, stemmingsveranderingen en obsessief gedrag.⁹ Later treden parkinsonistische symptomen op met rigiditeit en traagheid. Bij manganisme vindt stapeling van mangaan plaats in de basale ganglia, met name in de globus pallidus, nucleus subthalamicus en het striatum. Dat leidt tot progressieve degeneratie van de zenuwcellen met de daarbij behorende motorische en niet-motorische effecten. In tegenstelling tot de ziekte van Parkinson is er geen sprake van een dopaminetekort in de substantia nigra en daarmee is er ook geen effect bij dopaminesuppletie.¹⁰

In dit artikel bespreken we CTE door chronische beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen naast het aerotoxisch syndroom (ATS), een mogelijke beroepsziekte van verkeersvliegers en cabinepersoneel door het inademen van lage concentraties organofosfaten in vliegtuigen door (routinematige) olielekage.¹²

We beschrijven de overeenkomsten en verschillen tussen deze aandoeningen. Verder bespreken we of chronische beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen en organofosfaten een risico vormt om op de langere termijn de ziekte van Parkinson te ontwikkelen.¹³

Chronische toxische encefalopathie door oplosmiddelen

In Nederland komen enkele tienduizenden werknemers dagelijks beroepsmatig in aanraking met oplosmiddelen in verf, lijm, inkt en ontvettingsmiddelen. Het betreft vooral schilders, autospuiters, drukkers en vloerbedekking- en parketleggers. Na het jarenlang regelmatig inademen van substantiële hoeveelheden oplosmiddelen of opname via huidcontact, kunnen verschijnselen ontstaan van een CTE. Die wordt gekenmerkt door een verminderde aandacht en geheugen, moeheid, hoofdpijn, prikkelbaarheid en mentale traagheid.⁵ Dat kan gepaard gaan met neurologische verschijnselen zoals een verminderde reuk, verminderd kleurenzien, een hypesthesie in het gelaat door een nervus trigeminusneuropathie (trichloorethyleen),¹⁴ parkinsonisme (N-hexaan),¹⁵ een perifere neuropathie (N-hexaan) en insulten.¹⁶ Zowel bij werknemers als in dierproeven is ook gehoorvermindering door toluen vastgesteld.¹⁷ Vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw werd in Scandinavië gewezen op de schadelijke gevolgen van relatief lage maar langdurige blootstelling aan oplosmiddelen. In 1979 werd de 'schildersziekte' voor het eerst beschreven,^{18,19} en midden jaren tachtig werd internationale consensus bereikt over de diagnostische criteria voor *solvent induced CTE*.²⁰ In 1995 verscheen een Nederlands protocol voor de diagnostiek van CTE en vanaf 1997 konden patiënten voor diagnostiek terecht bij de zogenoemde Solvent-teams, die zijn gevestigd in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam en (tot 2017) in het Medisch Spectrum Twente in Enschede.²¹ Deze multidisciplinaire teams bestaan uit een bedrijfsarts of klinisch arbeidsgeneeskundige, neuroloog, arbeidshygiënist en neuropsycholoog. Sinds 1997 zijn ruim 3000 patiënten naar deze Solvent-teams verwezen, vooral door huisartsen, bedrijfsartsen en neurologen. Bij circa 500 patiënten is de diagnose CTE gesteld. In 2012 is er opnieuw Europese consensus over de diagnostische criteria bereikt, met de nadruk op de neuropsychologische testbatterij.²²

Diagnostische criteria

In 1985 zijn er door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor CTE door oplosmiddelen diagnostische criteria opgesteld: 1 langdurige en intensieve bloot-

stelling aan organische oplosmiddelen, 2 klachten als verminderde concentratie en geheugen, moeheid, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid en initiatiefverlies, 3 objectiveerbare afwijkingen bij NPO, 4 een duidelijke samenhang in de tijd tussen blootstelling en ontstaan van klachten, en 5 andere oorzaken van de klachten moeten redelijkerwijs zijn uitgesloten.²⁰ Er worden drie stadia CTE onderscheiden. Patiënten met stadium 1 hebben alleen klachten, bij stadium 2 zijn er naast klachten ook afwijkingen bij NPO, patiënten met stadium 3 hebben dementie. De Nederlandse Solventteams hebben de diagnose CTE uitsluitend gesteld bij patiënten bij wie een cognitieve stoornis is vastgesteld bij NPO, dus CTE-stadium 2. Er is nog een verdere indeling van stadium 2 op basis van een internationale workshop in Raleigh (Verenigde Staten).²³ Bij stadium 2A hebben patiënten een veranderde persoonlijkheid, emotionele labiliteit, impulsiviteit en stemmingsstoornis en bij stadium 2B een verminderd geheugen en leervermogen en verminderde concentratie. De Nederlandse patiënten vallen in het algemeen onder stadium 2B. Stadium 3, dementie door chronische blootstelling aan oplosmiddelen, komt sporadisch voor, bijvoorbeeld bij grondwerkers met blootstelling aan methylbromide als ontsmettingsmiddel.

Wetenschappelijk bewijs

Uit een review van de literatuur uit de periode 1985-1998 over de diagnostiek van CTE bleek dat de in 1985 opgestelde diagnostische criteria niet consequent werden toegepast.²⁴ Het bestaan van CTE was omstreven, vanwege het soms gelijktijdig voorkomen van een depressie en het ontbreken van een diagnostische marker. Een publicatie in de *Lancet* in 1997 zorgde voor meer bekendheid in wetenschappelijke kring,²⁵ maar het CTE-concept bleef lang onderwerp van kritische beschouwingen. In een landmark-review uit 2003 van veertig studies met neurofysiologische, histopathologische en radiologische gegevens kon geen bewijs worden gevonden van effecten van chronische blootstelling aan oplosmiddelen.²⁶ Dat veranderde in 2008 met een studie die gebruikmaakte van MRI-diffusion tensor imaging, MR-spectroscopie en van dopamine D₂-receptor-SPECT. Hierin werden tien CTE-patiënten vergeleken met tien asymptomatische maar wel blootgestelde schilders en elf niet blootgestelde, asymptomatische metselaars.²⁷ Er waren duidelijke radiologische afwijkingen in de CTE-groep, gecorreleerd aan de mate van blootstelling en aan de neuropsychologische afwijkingen van aandacht en psychomotore snelheid. Ook in de groep van blootgestelde, maar asymptomatische schilders werden lichte afwijkingen gevonden,

in vergelijking met de metselaars. Met het verbeteren van technieken van structurele en functionele beeldvorming hebben andere onderzoekers deze resultaten bevestigd.^{28,29}

Neuropsychologisch onderzoek

Cognitieve klachten correleren niet altijd met objectieve afwijkingen bij NPO. Klachten kunnen worden beïnvloed door persoonlijkheid, copingmechanismen, leefomstandigheden c.q. sociale klasse en stemming. Voor de diagnose CTE is het dan ook van groot belang om de gezondheidsklachten te onderbouwen met neuropsychologische afwijkingen. Het NPO bestaat uit een gesprek, gedragsobservatie en een gestandaardiseerd psychometrisch onderzoek. Bij dat laatste worden gevalideerde methoden toegepast ter bepaling van intelligentie, executieve functies, geheugen, leren en aandacht, mentaal tempo, waarneming, motoriek en praxis, taal en spraak. Bij CTE door oplosmiddelen worden vooral problemen gevonden in de functiedomeinen aandacht en mentaal tempo.³⁰ Sommige patiënten zijn verwickeld in een verzekeringskwestie met financiële consequenties, wat een reden kan zijn tot onderpresteren. In een onderzoek naar onderpresteren van 504 patiënten, verwezen naar de Solventteams, werden bij 98 patiënten (19,4%) aanwijzingen gevonden voor een suboptimale prestatie op de *Amsterdam short-term memory test* (ASMT) of op de *test of memory malingering* (TOMM).³⁰ Dit is vergelijkbaar met percentages van onderpresteren bij bijvoorbeeld het whiplash-syndroom. Verder kan somatiseren optreden, het vertalen van een psychisch conflict in een somatische cognitieve klacht, met bij herhaald NPO telkens slechtere resultaten.³¹ Ten slotte is het belangrijk om met een NPO een depressie uit te sluiten. Depressieve klachten vormen wel een onderdeel van CTE door oplosmiddelen, omgekeerd kunnen een verminderde concentratie en geheugen leiden tot vermoeidheid en depressiviteit.

Genetisch verhoogde gevoeligheid

Genetisch polymorfisme komt voor bij een aantal enzymen betrokken bij de biotransformatie van oplosmiddelen. Dit kan aanleiding geven tot een veranderde enzymactiviteit en verhoogd risico op CTE. Bij een polymorfisme in het CYP2E1-gen is de kans op het ontwikkelen van CTE na chronische beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen circa zesmaal verhoogd.³² Ook een glutathion S-transferase M1-O-genotype geeft een verhoogd risico op CTE.³³

Beloop

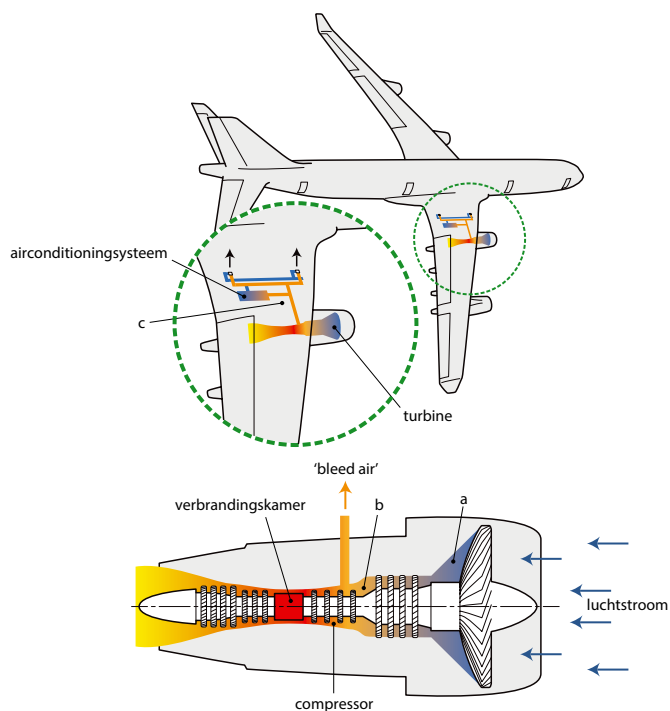
Na de diagnose CTE zullen de meeste patiënten de blootstelling aan oplosmiddelen staken of met beschermende maatregelen (masker, handschoenen, ventilatie) proberen de blootstelling zo veel mogelijk te beperken. Uit follow-uponderzoek blijkt dat 75% van de CTE-patiënten volledig stopt met eerdere werkzaamheden c.q. blootstelling aan oplosmiddelen.³⁴ Het is mogelijk dat de cognitieve klachten van deze patiënten verbeteren. Een groep van 627 patiënten met de diagnose CTE door oplosmiddelen, zonder tekenen van onderpresteren bij NPO, werd anderhalf tot twee jaar later opnieuw onderzocht.³⁴ De gemiddelde scores op de domeinen kortetermijngeheugen, aandacht en snelheid van informatieverwerking bleken duidelijk verbeterd. Anderzijds wordt het steeds duidelijker dat blootstelling aan oplosmiddelen blijvende effecten veroorzaakt.^{35,36}

In prospectief cohortonderzoek hebben mensen met langdurige blootstelling aan oplosmiddelen jaren na het stoppen van de blootstelling nog steeds meer klachten en neuropsychologische afwijkingen dan een niet-blootgestelde controlegroep.³⁷ Bovendien lijken de effecten van veroudering bij CTE-patiënten sneller op te treden omdat hun cognitieve reserve is vermindert.³⁸ Patiënten die na de diagnose CTE hun werk met oplosmiddelen voortzetten zonder beschermende maatregelen lopen een risico op een ernstige toename van cognitieve stoornissen.³⁹

Mede door de (media-)aandacht voor deze aandoening is de beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen drastisch verminderd door onder andere het wettelijk verbod uit 2000 op gebruik van oplosmiddelrijke verf en lijm binnenshuis.

Aerotoxisch syndroom

Nederland telt naar schatting 4000 verkeersvliegers en daarnaast 12 000-13 000 pursers, stewards en stewardessen. Al meer dan vijftig jaar bestaat er wereldwijd bezorgdheid dat deze beroepsgroepen worden blootgesteld aan oliedampen.⁴⁰ Vliegtuigen gebruiken gloeiendhete lucht (tot 600 °C) uit de hogedrukcompressor van de turbinemotor voor luchtverversing in de cabine. Na koeling wordt deze afgetapte lucht (*bleed air*) ongefiltreerd afgegeven aan de cabine en de cockpit, zie figuur 1. Voor het opstarten van de hoofdmotoren of wanneer bij het opstijgen het volledige vermogen is vereist, wordt gebruikgemaakt van een kleinere compressor de *auxiliary power unit* (APU). De APU levert pneumatische druk om het airconditioningsysteem aan te drijven en is mede verantwoordelijk voor de aanvoer van afgetapte lucht. Vele toxische stoffen worden aan



Figuur 1 Luchtversingssysteem in een vliegtuig.

a Koude lucht stroomt in de motoren. Vervolgens wordt de lucht in de compressor samengeperst en daardoor verhit. b De hete lucht wordt uit de compressor getapt en afgegeven aan het ventilatiesysteem. c De afgetapte lucht ('bleed air') wordt daarna gemengd met gekoelde lucht uit het airconditioningsysteem en afgegeven aan de cockpit en de cabine. Bron: ref. 42.

vliegtuigmotorolie toegevoegd vanwege geleidende, anticorrosieve en brandvertragende eigenschappen. Daarbij gaat het om organofosfaten zoals tricresylfosfaat (TCP), maar ook oplosmiddelen zoals xyleen. Bij een recente studie van de luchtkwaliteit van cabinelucht werden 100 verschillende toxische stoffen gemeten, onder andere TCP.⁴¹ Onder normale vluchtomstandigheden, maar zeker bij opstarten en stijgen, en bij overvulling van de reservoirs treedt er enige lekkage op langs de oliekeerringen, die olie en lucht van elkaar scheiden. In een Boeing-777-turbine bedraagt de normale lekkage maximaal 1 liter/uur.⁴² Incidenteel is er sprake van een al dan niet zichtbaar *fume-event*, een rookwolk in de cockpit of cabine. Schattingen over de frequentie hiervan variëren van één op 2000 tot één op 66-131 vluchten.⁴³ Er zijn veel artikelen geschreven over verkeersvliegers en cabinepersoneel met klachten, al of niet na een dergelijk *fume-event*.^{12,44-47} Klachten kunnen worden verdeeld in 1 acute klachten, die ontstaan tijdens of binnen 24 uur na een vlucht, zoals irritatie van ogen, keel of luchtwegen, hoofdpijn, misselijkheid en gastro-intestinale klachten, en 2 klachten die meer dan 1-2 maanden blijven bestaan, zoals een

verminderd geheugen en concentratie, gastro-intestinale klachten, spierklachten, moeheid en hartkloppingen.^{12,44} Verder komen hartritmestoornissen voor, die het gevolg kunnen zijn van een toxische myocarditis door blootstelling aan organofosfaten.⁴⁸ Dit is ook bij post-mortemonderzoek van een verkeersvlieger aangetoond.⁴⁹ In een onderzoek onder vijftig Australische bemanningsleden bleken klachten vaak, maar niet altijd na een *fume-event* te ontstaan; negen van de vijftig herstelden direct na de vlucht.⁴⁵ Bij de overige 41 bleven de klachten 1-6 maanden bestaan, en acht personen werden na ernstige klachten ter observatie in het ziekenhuis opgenomen. Bij deze patiënten kan het moeilijk zijn om de relatie te leggen tussen klachten en blootstelling aan toxische stoffen in motorolie. Er is structureel onderzoek van de luchtkwaliteit in de cabine nodig, gecombineerd met navraag naar meldingen van olie lekkage. Bij patiënten is het mogelijk om butyrylcholinesterase-waarden te meten binnen 48 uur na een vlucht.^{12,47} Verlaagde waarden zijn verdacht voor cholinesteraseremming door organofosfaten. Neurologisch onderzoek van deze patiënten is meestal normaal.⁴² Dat geldt ook voor EMG met zenuwgeleidingsonderzoek, autonome functietests, standaard-MRI en SPECT van de hersenen.

Diagnostische criteria

Het ATS is een nog omstreden diagnose en recent geformuleerde diagnostische criteria zijn onderwerp van discussie.⁵⁰ Deze criteria zijn:

- 1 aard van de relevante klachten: hoofdpijn, spierklachten, verminderd evenwicht, gastro-intestinale klachten, hartkloppingen, cognitieve klachten;
- 2 relatie in de tijd met vliegrepen: toename van de klachten bij veel vliegrepen of kort na een *fume-event*, vermindering van klachten bij (tijdelijk) stoppen met vliegen;
- 3 klachten zijn consistent en specifiek: identieke klachten treden telkens op na vliegrepen, en niet onder andere omstandigheden;
- 4 objectieve vaststelling van blootstelling aan toxische stoffen op basis van incidentmeldingen, meting van cabinelucht, of een butyrylcholinesterase-bepaling;
- 5 bewijs van een structurele hersenaandoening, bijvoorbeeld met (geavanceerd) MRI of PET⁵¹ of autoantistoffen tegen hersenspecifieke eiwitten;⁵²
- 6 andere oorzaken voor de klachten zijn zo goed mogelijk uitgesloten met anamnese, neurologisch onderzoek, laboratoriumonderzoek, beeldvormend onderzoek. Met NPO dient een depressie, somatisatie of *malingering* te zijn uitgesloten.

Wetenschappelijk bewijs

Het ATS kan rekenen op veel wetenschappelijke scepsis. De (hierboven) genoemde klachten zijn weinig specifiek en er zijn veel alternatieve verklaringen voor de gezondheidsklachten bij verkeersvliegers en bemanning, zoals stralingsblootstelling, ozon,⁵³ tijdzones met jetlag, verplichte vaccinaties, vochtigheidsgraad, luchtdrukverschillen, depressie en slaapproblemen. In een onderzoek bij meer dan 5000 bemanningsleden bleken moeheid, depressie en slaapproblemen inderdaad meer voor te komen dan bij gematchte controles.⁵⁴ Er is ook veel kritiek op de kwaliteit van beschikbare literatuur. Vaak gaat het om geselecteerde en kleine patiëntengroepen zonder meetgegevens over blootstelling. Er is veel gefocust op TCP, waarnaast weinig aandacht voor andere toxische stoffen in motorolie, zoals andere organofosfaten of oplosmiddelen, of de bijdrage van koolmonoxide in cabinelucht. Wat betreft het onderzoek naar TCP lieten metingen in Duitsland en Engeland zeer lage concentraties zien.⁵⁵⁻⁵⁷ In Nederland werden na een documentaire van het televisieprogramma *Zembla* in 2010 Kamervragen gesteld. Vervolgens heeft TNO onderzoek verricht naar TCP-concentraties in de cockpits van Boeing-737-toestellen van de KLM onder operationele condities. Bij 37 van de 80 luchtmetingen werd TCP aangetroffen, variërend van 0,5 tot 155 ng/m³.⁵⁸ Gedurende de klim- en daalvlucht werden hogere concentraties waargenomen dan tijdens de kruisvlucht. Tevens werden veegmonsters genomen die lieten zien dat TCP neerslaat op het dashboard van de cockpit. In onderzoek van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten bij vijf verkeersvliegers kwam geen specifiek bewijs naar voren over het verband tussen klachten en blootstelling aan vervuilde lucht in vliegtuigen.⁵⁹ Juist de laatste drie tot vijf jaar is de wetenschappelijke opinie veranderd, op basis van nieuwe luchtkwaliteitsmetingen en bevindingen bij PET, geavanceerd MRI-onderzoek en studies van autoantistoffen tegen hersenspecifieke eiwitten.^{41,51,52,60} In een recente luchtkwaliteitsstudie van cabinelucht werd niet alleen naar TCP gekeken, maar naar in totaal honderd toxische stoffen. Hierbij werden negen verschillende vliegtuigtypen onder de loep genomen, niet alleen onder normale operationele condities, maar ook bij *fume-events*.⁴¹ Naast TCP bleken andere organofosfaten, onder andere tributylfosfaat, in veel hogere concentraties voor te komen. Gemiddelde organofosfaatconcentraties varieerden van 0,74-5,36 µg/m³. TCP-concentraties waren laag, overeenkomstig eerdere studies.^{55,57} De concentraties van gemeten stoffen werden vergeleken met metingen in een 'bleed air'-vrij toestel, de B-787.

Ook in het B-787-toestel werden (lagere) concentraties organofosfaten gemeten, waarschijnlijk omdat deze stoffen niet alleen in motorolie, maar ook in hydraulische vloeistof en brandvertragers voorkomen. F-18-deoxyglucose PET-scans van twaalf bemanningsleden met cognitieve klachten lieten een hypofunctie van frontale gebieden zien,⁵¹ maar er zijn geen verdere PET-studies verricht die deze resultaten bevestigen. Wel is bij twaalf verkeersvliegers met cognitieve klachten onderzoek naar structurele hersenafwijkingen verricht met functionele MRI (fMRI) en *diffusion tensor imaging* (DTI).⁶⁰ DTI toonde hersengebieden met een verminderde microstructuur van de witte stof, wat correleerde met de ernst van de cognitieve stoornissen. Bij fMRI was er een verminderde activatie van de prefrontale cortex bij een executieve functietest.⁶⁰ Andere auteurs zochten bewijs voor een hersenaandoening middels autoantistoffen tegen hersenspecifieke eiwitten, zoals *neurofilament triplet protein* (NFP), tubuline, tau-, basisch myeline-eiwit (MBP), (GFAP), S-100 β en *microtubule-associated protein-2* (MAP-2).⁵² Antistoffen tegen hersenspecifieke eiwitten komen voor in 92% van de sera van gezonde personen, maar combinaties van verhoogde antistoftiters zijn specifiek voor verschillende neurodegeneratieve aandoeningen, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer.⁶¹ In een studie van 34 bemanningsleden bleek er een duidelijke verhoging van autoantistoffen tegen MAP-2, tubuline, MBP, tau en GFAP, terwijl autoantistoffen tegen S-100 β normaal waren.⁵² Dit beeld werd bij drie patiënten in een andere studie bevestigd.¹² Of dit profiel specifiek is voor het aerotoxisch syndroom moet nog blijken uit verder onderzoek.

Neuropsychologisch onderzoek - NPO

In een neuropsychologische studie van 27 verkeersvliegers met cognitieve klachten werden bij 9 van de 27 andere oorzaken gevonden voor de klachten, zoals te veel alcoholgebruik of angst/depressieklachten.⁶² Bij de overige 18 verkeersvliegers werden er lichte afwijkingen gezien bij tests van snelheid van informatieverwerking, aandacht en executieve functies, die niet konden worden toegeschreven aan een depressie of *malingering*. Lichte afwijkingen in dezelfde domeinen werden ook aangetoond in een review van veertien studies over de effecten van chronische blootstelling aan lage concentraties organofosfaten.⁶³ Maar in een andere studie scoorden twaalf verkeersvliegers in vergelijking met een controlegroep alleen minder op een reactietijdtaak.⁶⁰ En er zijn ook studies waarbij geen duidelijke neuropsychologische afwijkingen worden gevonden.^{12,64}

Genetisch verhoogde gevoeligheid

Het metabolisme van organofosfaten wordt beïnvloed door een aantal genen, bijvoorbeeld van paraoxonase-1 (PON-1) en cytochroom (CYP)-P450.⁶⁵ Het CYP-enzym is betrokken bij de eerste fase in de biotransformatie van lichaamseigen, maar ook van lichaamsvreemde toxische stoffen. De activiteit van PON-1 speelt een belangrijke rol bij de afbraak van organofosfaten. De genetische gevoeligheid voor organofosfaten is het meest verhoogd bij een hoge P450- en lage PON-1-activiteit. Het betreft dan in bijzonder de CYP2D6- en PON-1 Q192R-polymorfismen.⁶⁶

Ziekte van Parkinson na chronische beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen en organofosfaten

In het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw kwam het besef dat omgevingsfactoren kunnen bijdragen aan het ontstaan van een snel optredende ziekte van Parkinson, toen aan 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) blootgestelde drugsgebruikers en een apotheker deze ziekte bleken te ontwikkelen.⁶⁷

Oplosmiddelen (met name trichloorethyleen)

Parkinsonisme is beschreven na misbruik van oplosmiddelen (vernis snuiven),⁶⁸ maar ook na chronische (jarenlange) beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen, zoals n-hexaan,¹⁵ methanol,⁶⁹ trichloorethyleen,⁷⁰ carbondisulfide en toluen.⁷¹ De vraag is echter of chronische blootstelling aan oplosmiddelen ook een risicofactor is voor de ziekte van Parkinson. In sommige patiëntgecontroleerde studies is er geen verhoogd risico,⁷² is het risico beperkt⁷³ of pas aanwezig na meer dan dertig jaar blootstelling.⁷⁴ Een meta-analyse van 104 van deze studies geeft echter aan dat het risico op de ziekte van Parkinson met 30% wordt verhoogd ten opzichte van niet-blootgestelde beroepsgroepen.⁷⁵ Het gaat dan met name om trichloorethyleen, een middel dat wordt gebruikt voor ontvetten van metalen, verwijderen van vlekken in de dry cleaning en als bestanddeel van lijm en verf; in het verleden werd het ook gebruikt als narcosemiddel. In een studie van 99 tweelingen, discordant voor de ziekte van Parkinson, werden blootstellinggegevens beschreven vanaf 10-jarige leeftijd, tevens werd gecorrigeerd voor roken. Het risico op de ziekte van Parkinson was bij aan trichloorethyleen blootgestelde personen vijfmaal verhoogd.⁷⁶ Vaak is er een interval van decennia tussen blootstelling en ontstaan van de ziekte. Er zijn ook clusters van de ziekte van Parkinson beschreven, na chronische beroepsmatige blootstelling aan trichloorethyleen.⁷⁷

		CTE door oplosmiddelen	aerotoxisch syndroom	referenties
epidemiologie en kliniek	vastgestelde diagnostische criteria	WHO-criteria	concept-criteria; nog niet vastgesteld	20,23,50
	blootstelling aan	oplosmiddelen	organofosfaten in vliegtuig-motorolie	5,12,18
	beroepen	schilders, drukkers, vloerbedekkingleggers, autospuiters, stof-feerders	verkeersvliegers, pursers, stewards, stewardessen	5,12,18
	blootstellingsduur	meerdere jaren	meerdere jaren	5,12
	piekblootstelling	bij spuitwerk (m.n. in afgesloten ruimte; slechte ventilatie/afzuiging, geen persoonlijke bescherming) opzettelijk snuiven van vluchtige middelen	bij <i>fume-event</i>	5,41,42 8
	klachten/symptomen	verminderd geheugen en concentratie, moeheid, hoofdpijn, karakterverandering met prikkelbaar gedrag, initiatiefverlies	verminderd geheugen en concentratie, moeheid, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten, spierklachten, hartkloppingen	5,12,44
onderzoek	neurologisch onderzoek	meestal normaal, soms aanwijzingen polyneuropathie	meestal normaal, soms lichte afwijkingen evenwicht en autonome stoornis	5,12
	neuropsychologisch onderzoek	stoornissen van aandacht en mentaal tempo	lichte afwijkingen van aandacht, mentaal tempo en executieve functies	30,60,62
	MRI	MR-spectroscopie: frontale grijze stof MRI-DTI: fractionele anisotropie thalamus en nucleus caudatus	MRI-DTI: verminderde microstructuur witte stof fMRI: verminderde activatie prefrontale cortex	27,28,29,60
	SPECT/PET	dopamine D ₂ SPECT-afwijkingen	F-18 deoxy-PET: frontale hypofunctie	27,51
	neurofysiologie/laboratorium	soms vertraagde zenuwgeleidingssnelheden (EMG)	verhoogde autoantistoffen tegen tau, tubuline, MBP, MAP-2, en GFAP	12,52
overige context	genetische aspecten	bij CYP2E1-polymorfisme, glutathion S-transferase M1-0-genotype	Bij hoge CYP P450 (CYP2D6)- en lage PON-1-activiteit (PON-1-Q192R)	32,33
	erkende beroepsziekte	ja	nee	20,23,50
	risico op ziekte van Parkinson op de langere termijn	na chronische blootstelling aan trichloorethyleen		76,77

Tabel 1 Overeenkomsten en verschillen tussen CTE door oplosmiddelen en het aerotoxisch syndroom.

Trichloorethyleen heeft in dierproeven een neurotoxisch effect op complex-1 mitochondriën van substantia nigra-neuronen, waardoor verlies van dopamineneuronen en degeneratie van striatonigrale vezels optreedt.⁷⁷

Bestrijdingsmiddelen, in het bijzonder organofosfaten

In Nederland worden vooral in de agrarische sector bestrijdingsmiddelen gebruikt. Besproeiing vindt plaats via tractoren met een spuitboom, handmatig met een reservoir op de rug of in kassen zelfs met spuitrobots.⁷⁸

In de nabijheid van bloembollen- en graanvelden moet ook rekening worden gehouden met blootstelling van de omgeving.⁷⁹ In een groot Nederlands cohort werden 58 279 mannen en 62 573 vrouwen gedurende meer dan zeventien jaar gevolgd.⁸⁰ In deze periode overleden 402 mannen en 207 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte van Parkinson. Er bleek een duidelijke associatie met beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, met name bij mannen,⁸¹ veelal na een blootstellingsduur van meer dan twintig jaar.⁸² Het betreft de

klassieke, tremordominante vorm van de ziekte van Parkinson.⁸³ Het risico op de ziekte van Parkinson wordt door blootstelling aan bestrijdingsmiddelen met 50-70% verhoogd ten opzichte van niet-blootgestelde beroepsgroepen.^{13,84} In een recente review wordt deze verhoogde kans, afhankelijk van welk bestrijdingsmiddel wordt gebruikt, aangegeven als 1,3 tot 5,6 keer verhoogd.⁸⁵ Van verschillende soorten bestrijdingsmiddelen, zoals paraquat (herbicide), rotenon (insecticide, vooral tegen slakken), en het organochloride 2,4 dichlorofenoxy-azijnzuur (onkruidbestrijder) is bekend dat zij bij chronische blootstelling een risicofactor zijn voor de ziekte van Parkinson.⁸⁶⁻⁸⁹ Andere studies wijzen ook op verhoogd risico door permethrin (insecticide) en maneb (fungicide).⁹⁰ Het toxische mechanisme verloopt waarschijnlijk middels 1 een remmende werking van het mitochondriële complex 1 (rotenon), 2 het veroorzaken van oxidatieve stress (paraquat) of 3 genetische varianten in het dopaminetransporter-gen (paraquat en maneb).^{88,91} Opvallend is dat juist veel gebruikte organofosfaten zoals chlorpyrifos, diazinon, parathion en malathion minder duidelijk naar voren komen als risicofactor. Het is wel bekend dat acute incidentele blootstelling aan organofosfaten kan leiden tot reversibel parkinsonisme.⁹² Bij chronische beroepsmatige blootstelling aan organofosfaten is de kans op de ziekte van Parkinson verhoogd met een factor 1,7.⁸⁵ Met name malathion en parathion zijn geassocieerd met de ziekte van Parkinson.^{93,94} Hier lijkt een genetische gevoeligheid wel een rol te spelen. Die lijkt te berusten op polymorfismen van genen, betrokken bij het metabolisme van toxische stoffen, zoals CYP2D6-, MnSOD- en PON-1-mutaties.⁹⁰ Een PON-1-55-genmutatie geeft een twee- tot vijfmaal verhoogde kans op de ziekte van Parkinson en leidt tot een ernstiger ziektebeloop van motorische en cognitieve symptomen.⁹⁵⁻⁹⁷

Discussie

Het laatste decennium is het aantal diagnoses CTE door oplosmiddelen afgenomen, met name door strengere wet- en regelgeving en betere handhaving. Dat geldt niet alleen voor Nederland maar ook voor andere Europese landen.⁹⁸ In niet-Europese landen komt CTE door oplosmiddelen echter nog veel voor.^{99,100} In Nederland kunnen patiënten met een zekere diagnose CTE een eenmalige financiële tegemoetkoming krijgen van circa 20 000 euro als vergoeding voor gezondheidsschade; dit is vergelijkbaar met vergoeding voor mesothelioom via het Instituut Asbestslachtoffers. Het betreft een regeling van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, belangrijk voor patiënten,

die vaak al jaren strijden om erkenning. Naar verwachting wordt de regeling dit jaar van kracht. Hoewel het ATS veel gemeen heeft met CTE door oplosmiddelen (zie tabel 1), is dit nog een omstreden diagnose, met slechts enige erkenning voor de betreffende (patiënten)groep. Luchtvaartmaatschappijen werken aan verbetering van filtersystemen om olielekage te verminderen. Filters die gerecyclede lucht uit de cabine filteren worden voorzien van een actief koolstoffilter. Daarnaast heeft de nieuwe Boeing-787 Dreamliner een elektrisch aangedreven compressor, waarbij verwarmde cabinelucht niet meer via de motor verloopt. Daardoor wordt een aanzienlijke reductie bereikt van toxische stoffen in de cockpit.⁴¹ Casus 1, de 56-jarige schilder die vanaf 16-jarige leeftijd met oplosmiddelen had gewerkt, voldeed aan de criteria voor de diagnose CTE. Zijn klachten zijn nadat hij met zijn werk was gestopt in de jaren daarna stabiel gebleven. Casus 2, de 60-jarige verkeersvlieger met meer dan 20 000 vliegreuren, voldeed niet aan alle (voorlopige) criteria voor het ATS. Er was geen objectieve vaststelling van blootstelling met bijvoorbeeld meetgegevens, en er was geen ondersteunend bewijs voor een hersenaandoening. Er bleek in zijn geval ook geen verhoogde genetische gevoeligheid te bestaan. Wel zijn zijn klachten in de jaren na stoppen duidelijk verbeterd. In de toekomst zal blijken of verder wetenschappelijk onderzoek duidelijkheid kan brengen over deze mogelijk nieuwe beroepsziekte.

Literatuur

- 1 Kim Y, Kim JW. Toxic encephalopathy. *Saf Health Work* 2012;3:243-56.
- 2 Laan G van der. Hersenschade door werk? Arbeidsgeneeskundige zorg bij mogelijke hersenschade als gevolg van blootstelling aan neurotoxische stoffen. *TBV* 2010;18(8):363-8.
- 3 Baur X, Budnik LT, Zhao Z, et al. Health risks in international transport due to volatile toxic compounds. *J Occup Med Toxicol* 2015;10:19.
- 4 Budnik LT, Austel N, Gadau S, et al. Experimental outgassing of toxic chemicals to simulate the characteristics of hazards tainting globally shipped products. *PLoS One* 2017;12(5):e0177363.
- 5 Valen E van, Hout MSE van, Wekking EM, et al. Hersenschade door blootstelling aan oplosmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160(2):A9431.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.nervus-online.nl.

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.