



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

TCP's in cabinelucht van vliegtuigen
Voortgangsrapportage voorjaar 2014

RIVM Briefrapport 330002001/2014
P.C.E. van Kesteren et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

TCP's in cabinelucht van vliegtuigen

Voortgangsrapportage voorjaar 2014

RIVM Briefrapport 330002001/2014

P.C.E. van Kesteren et al.

Colofon

© RIVM 2014

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

P.C.E. van Kesteren (Centrum Veiligheid Stoffen en Producten),
W.P. Jongeneel (Centrum Veiligheid Stoffen en Producten),
N.G.M. Palmen (Centrum Veiligheid Stoffen en Producten),
E. Rorije (Centrum Veiligheid Stoffen en Producten),
F.R. Cassee (Centrum Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid),
D.T.H.M. Sijm (Centrum Veiligheid Stoffen en Producten)

Contact:

Dick Sijm

Centrum Veiligheid Stoffen en Producten, afdeling Industriële Chemicaliën

dick.sijm@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu, in het kader van "Blootstelling TCP concentraties in luchtvaart".

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave – 3

Publiekssamenvatting – 5

Samenvatting – 9

1 Inleiding – 11

- 1.1 Achtergrond – 11
- 1.2 Onderzoeksvragen TCP's – 12
- 1.3 Doel van dit rapport – 12

2 Gezondheidsklachten – 15

3 Mogelijke oorzaken – 19

4 TCP als oorzaak? – 21

- 4.1 TCP isomeren en toxiciteit – 21
- 4.2 Blootstelling aan TCP – 22
 - 4.2.1 TNO onderzoek – 22
 - 4.2.2 Overige TCP blootstellingsmetingen – 25
 - 4.2.3 Conclusies blootstellingsmetingen – 27
- 4.3 Grenswaarde – 27
- 4.4 Biotransformatie – verschil gevoeligheid tussen mensen – 28

5 Conclusies en aanbevelingen – 29

6 Referenties – 31

Publiekssamenvatting

TCP's in cabinelucht van vliegtuigen. Voortgangsrapportage voorjaar 2014

Het is nog steeds onduidelijk of er een verband is tussen gezondheidsklachten van vliegtuigbemanning en de blootstelling aan tricresyl fosfaten (TCP's) in de cabinelucht van vliegtuigen. Dit 'aerotoxic syndroom' zou bij enkele bemanningsleden neurologische klachten als concentratieproblemen, neerslachtigheid en trillende ledematen veroorzaken. Uit een literatuurstudie van het RIVM blijkt dat nog niet met zekerheid kan worden gesteld wat de oorzaak is van deze gezondheidsklachten bij vliegtuigbemanning. TCP's zitten in motorolie en kunnen via de luchtinlaat naar de cabine 'lekker'. Om hier meer duidelijkheid in te krijgen is meer kennis nodig.

Er is bijvoorbeeld meer inzicht nodig in de specifieke schadelijkheid van verschillende soorten TCP's, in de precieze blootstelling van de vliegtuigbemanning, nu en in het verleden, en in de individuele gevoeligheid van mensen voor de stof. Daarnaast is het van belang te evalueren of de normen nog voldoen. Aanbevolen wordt om deze aspecten met betrokken partijen uit de luchtvaartsector en onderzoeksinstellingen op internationale schaal te onderzoeken. De betrokkenheid van de luchtvaartsector is van belang om informatie te krijgen over luchtvaartspecifieke zaken, zoals het aantal vliegburen van piloten en de werking van motoren.

Het RIVM-onderzoek is ingegeven door vragen van de Tweede Kamer. Het onderzoek is op twee sporen ingezet. Als eerste is informatie gezocht over de aanwezigheid van TCP's in motorolie van vliegtuigen en zijn de schadelijke effecten van TCP's geëvalueerd. Het RIVM evalueert TCP's binnen de stoffenwetgeving REACH (Registratie, Evaluatie, Autorisatie en restrictie van Chemische stoffen) en beschikt daardoor over vertrouwelijke informatie van fabrikanten over de samenstelling van motorolie. Ten tweede zijn de mogelijke oorzaken van gezondheidsklachten nader geanalyseerd op basis van literatuuronderzoek. De resultaten zijn gebruikt om metingen die TNO in 2013 heeft verricht van TCP's in de cockpit van vliegtuigen te duiden.

Trefwoorden

Tricresyl fosfaat (TCP), ToCP, vliegtuigen, aerotoxic syndroom

Abstract

TCP's in cabin air of aircrafts. Progress report spring 2014

It is still unclear whether health problems of flight crew and exposure to tricresyl phosphates (TCPs) in the aircraft cabin air are related. The "aerotoxic syndrome" would cause neurological symptoms to some crew members, such as loss of concentration, depression and tremors. A literature study of the RIVM shows that the cause of these health problems among aircrew is still uncertain. TCPs are a constituent of engine oil and can 'leak' into the cabin through the air intake. To gain more clarity, more knowledge is required.

For example, more insight is needed on the specific hazard of the different types of TCPs, the exact exposure concentrations of flight crew, now and in the past, and the individual susceptibility of humans to the substance. In addition, it is important to evaluate whether the current standards are sufficiently protective. It is recommended to investigate these aspects on an international scale with stakeholders in the aviation industry and research institutions. The involvement of the aviation sector is important to obtain information on issues specific for aviation, such as the number of hours flown by pilots and the operation of the engines.

The RIVM study was prompted by questions from the House of Representatives. The research was initiated by a two-track approach. First, information on the presence of TCPs in engine oil of aircrafts is found and hazardous effects of TCP are evaluated. RIVM evaluates TCPs within the chemicals legislation REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) and therefore possesses confidential information from manufacturers on the composition of engine oil. Secondly, the possible causes of health problems were analysed based on a literature search. The results are used to discuss TCP measurements in the cockpit of aircrafts, as performed by TNO in 2013.

Key words

Tricresyl phosphate (TCP), ToCP, aircrafts, aerotoxic syndrome

Samenvatting

Er is internationaal discussie over de blootstelling aan tricresyl fosfaten (TCP's) in lage concentraties in de cabinelucht van vliegtuigen en de mogelijke relatie met gezondheidsklachten bij piloten, het 'aerotoxic syndrome'. Ondanks jaren van onderzoek is het nog steeds onduidelijk of er een causaal verband is tussen de waargenomen klachten van vliegtuigbemanning en blootstelling aan TCP's. In de afgelopen jaren is ook in Nederland publieke aandacht geweest voor deze problematiek. Nog in 2013 werd door een piloot met gezondheidsklachten een kort geding aangespannen tegen KLM. Een onderdeel van de uitspraak van de rechter was de verplichting aan de KLM tot het doen verrichten van metingen. TNO heeft de metingen in opdracht van KLM verricht.

Naar aanleiding van vragen van de Tweede Kamer heeft de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu het RIVM gevraagd een bijdrage te leveren aan het beantwoorden van de vraag naar de effecten van TCP op de gezondheid van piloten, cabinepersoneel en passagiers. Het RIVM is daarop in 2014 gestart met een twee-sporen-aanpak. Het eerste spoor betreft het nagaan van de toxicologische gegevens van TCP's, via de instrumenten die de REACH wetgeving biedt. Het tweede spoor is het nagaan van andere informatie over de mogelijke causaliteit tussen de waargenomen klachten bij o.a. piloten en TCP's, in nauw contact met de luchtvaartsector. In het huidige rapport analyseren we welke zaken de causaliteit tussen de waargenomen klachten en de oorzaak bemoeilijken en gaan we in op de recente metingen aan TCP's in vliegtuigen, zoals door TNO voor de KLM is uitgevoerd.

De analyse naar de causaliteit is gericht op de waargenomen klachten en de mogelijke oorzaken. Er is specifiek ingegaan op TCP's als mogelijke oorzaak, waarbij is gekeken naar de effecten die de TCP's kunnen veroorzaken, bij welke concentraties dat gebeurt, welke blootstelling er aan TCP's is en welke mogelijke verschillen in gevoeligheid er bij mensen zijn.

De TCP metingen in de cockpitlucht, de motorolie en de veegmonsters die TNO op verzoek van KLM naar aanleiding van de rechtelijke uitspraak recent heeft uitgevoerd toonden lage TCP concentraties aan. Tri-ortho-cresyl fosfaat (ToCP), een vorm van TCP die bewezen neurotoxisch is, werd niet aangetroffen in de monsters. Het RIVM concludeert dat ook het TNO onderzoek nog enkele vragen oproept en nog geen sluitende conclusies over de relatie tussen metingen en klachten geeft.

Er zijn vele variabelen die onderzoek over het aerotoxic syndrome lastig maken, waaronder de variatie in klachten en de verschillende omstandigheden zoals de vele verschillende typen vliegtuigen en verschillende motoroliën.

Er zijn studies die aantonen dat ToCP aanwezig is in motorolie van vliegtuigen en in de lucht in de cockpit, waarbij gemiddelde concentraties van $0,24 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een specifieke vluchtfase gemeten zijn met een uitschieter van $22,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Verder is de huidige grenswaarde van $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($= 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$), geldend voor beroepsmatige blootstelling via inhalatie, gebaseerd op een beperkte set van orale en dermale studies en is onduidelijk of bij de waarde voldoende rekening is gehouden met mogelijke verschillen in gevoeligheid tussen mensen onderling en tussen de mens en proefdieren. Tenslotte is er een mogelijkheid dat een andere toxische stof de oorzaak is.

De huidige analyse sluit de rol van TCP, of meer specifiek ortho-cresyl isomeren van TCP, bij het ontstaan van ziekteverschijnselen bij piloten niet uit. Op basis daarvan –ter vermijding van herhalend beperkt onderzoek zonder sluitend bewijs- stellen we voor te komen tot een meer integrale onderzoek aanpak. Een internationale aanpak is hierbij noodzakelijk om alle benodigde gegevens te kunnen genereren en voldoende draagvlak te creëren bij eventuele wijziging van internationale regelgeving.

Specifiekere, voorlopige aanbevelingen uit deze beknopte analyse die meegenomen kunnen worden in het door het RIVM voorgestelde twee-sporen aanpak, zijn:

1. Duidelijkheid verkrijgen over de oorzaak van de klachten, voor het behandelen en voorkomen van de klachten.
2. Verkrijgen van isomeer-specifieke informatie over de toxiciteit van TCP.
3. Ná het verkrijgen van verdere informatie over de isomeer-specifieke toxiciteit van TCP's nagaan welke specifieke informatie over blootstelling nodig is.
4. Evaluatie en mogelijke aanpassing van de voorgestelde isomeer-specifieke grenswaarden.
5. Bepalen of verschillen in gevoeligheid een verklaring zijn voor de selecte groep piloten met gezondheidsklachten.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Er is internationaal discussie over mogelijke blootstelling van piloten aan schadelijke stoffen die in de cabinelucht terecht kunnen komen. Al sinds 1977 zijn er publicaties verschenen over vliegtuigbemanningen met symptomen zoals duizeligheid, misselijkheid, tremoren, wazig zien, spierzwakte, desoriëntatie, verlies van kortetermijngeheugen en cognitieve problemen (Montgomery et al., 1977; van Netten et al., 1998; Winder et al., 2002a). Deze symptomen worden ook wel samengevat onder de naam 'aerotoxic syndroom' (ATS). Deze symptomen worden in verband gebracht met tricresyl fosfaat (TCP), een potentieel neurotoxische stof die als additief aanwezig is in de motorolie van vliegtuigen. TCP is een organofosfaat waarvan meerdere vormen bestaan, de zogeheten ortho-, meta- en paravormen, die in 10 isomeren (combinaties) kunnen voorkomen. De isomeren met een ortho-cresyl groep zijn bekend om hun neurotoxiciteit (Kidd and Langworthy, 1933; Henschler, 1958; Johnson, 1975). TCP's worden aan de motorolie voor turbinemotoren toegevoegd om de prestatie van de olie bij hoge temperaturen te bevorderen. Door lekkage uit de motor naar het airconditioningsysteem kunnen TCP's in de cabine terechtkomen. Ondanks de vele onderzoeken naar de mogelijke correlatie tussen TCP blootstelling en neurologische symptomen bij piloten is er nog steeds geen consensus bereikt en blijft de oorzaak van de ziekteverschijnselen onduidelijk.

In de afgelopen jaren is in Nederland opnieuw aandacht ontstaan over TCP's in vliegtuigen naar aanleiding van recente onderzoeken en media-aandacht. Zo heeft een gezagvoerder in augustus 2013 een kort geding tegen KLM aangespannen, waarin hij stelt ernstige gezondheidsklachten te ondervinden omdat giftige bestanddelen uit de motorolie van de door hem bestuurde KLM-vliegtuigen in de lucht van de cabine komen. In september deed de rechter uitspraak en bepaalde dat KLM onderzoek moest gaan doen naar de aanwezigheid en concentratie van TCP's in de cockpitlucht van haar Boeing toestellen van het type 737. Dit onderzoek is uitgevoerd door TNO en de bevindingen zijn gerapporteerd in het TNO rapport 'Onderzoek naar aanwezigheid en concentratie van tricresylfosfaten in de cockpits van KLM Boeing 737 toestellen tijdens normale operationele condities'.

Naar aanleiding van vragen over TCP van de Tweede Kamer heeft de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu het RIVM om een bijdrage gevraagd. Deze bijdrage heeft betrekking op de vraag in hoeverre het mogelijk is dat zich gezondheidseffecten bij vliegtuigpersoneel voordoen als gevolg van blootstelling aan lage concentraties van TCP's of andere toxische stoffen in de binnenlucht van vliegtuigen. Het RIVM is daarop in 2014 gestart met een tweesporen-aanpak. Het eerste spoor is gericht op het verkrijgen van informatie over de aanwezigheid van TCP's in motorolie van vliegtuigen en een evaluatie van de schadelijke effecten van TCP's door een beroep te doen op de REACH wetgeving. Hierbij wordt een evaluatie uitgevoerd van de TCP registratiedossiers. Deze evaluatie zal uitgevoerd worden binnen de kaders van REACH en leidt naar verwachting pas op langere termijn (meerdere jaren) tot mogelijke nieuwe informatie over TCP's. Binnen het tweede spoor worden de oorzaken van gezondheidsklachten nader geanalyseerd op basis van een selectie van de

beschikbare wetenschappelijke literatuur en wordt de dialoog aangegaan met belanghebbenden binnen de nationale luchtvaartsector teneinde:

1. Verdere informatie te vragen om typische, realistische blootstellingsscenario's op te kunnen stellen, rekening houdend met duur en frequentie van vliegreizen van piloten en cabinepersoneel (eerste halfjaar 2014).
2. Draagvlak te creëren wanneer wijziging van internationale regelgeving noodzakelijk wordt geacht.

De verkregen informatie uit het tweede spoor kan worden gebruikt bij de evaluatie binnen het REACH kader en voor de eventuele opzet van een internationale onderzoeksaanpak.

1.2 Onderzoeksvragen TCP's

Binnen de twee-sporen aanpak zijn vragen opgesteld met betrekking tot ATS. De vragen zijn kort weergegeven in onderstaande tabel en kunnen worden onderverdeeld in vragen naar de gezondheidsklachten, de mogelijke oorzaken en indien TCP de oorzaak is, vragen over de toxicologie, blootstelling, grenswaarde en gevoeligheid van TCP's.

Tabel 1. Onderzoeksvragen TCP's

| Hoofd- en nevenvragen | Onderdeel van spoor [#] |
|---|----------------------------------|
| Gezondheidsklachten <ul style="list-style-type: none"> • Aard • Samenhang • Ernst • Frequentie | 2 |
| Mogelijke oorzaken <ul style="list-style-type: none"> • Fysisch (straling o.i.d.) • Psychisch • Chemisch (fume event, TCP's o.i.d.) • Werktijden (verstoring dag/nacht o.i.d.) • Combinatie | 1,2 |
| Indien TCP's oorzaak <ul style="list-style-type: none"> • Welke TCP's zijn er • Welke toxicologische effecten kunnen zij veroorzaken • Bij welke concentraties kunnen zij die effecten doen veroorzaken / wat zijn veilige concentraties • Zijn die effecten even sterk voor alle mensen • Aan welke concentraties worden mensen (cabinepersoneel, vliegers, passagiers, anderen) blootgesteld | 1,2 |

[#] Spoor 1: evaluatie in het kader van REACH, spoor 2: dialoog luchtvaartsector

1.3 Doel van dit rapport

Het doel van dit rapport is om een beknopt overzicht te geven van de vragen die het RIVM heeft met betrekking tot ATS, met een focus op TCP. Hierbij zal worden ingegaan op de gezondheidsklachten, de mogelijke oorzaken en op de mogelijke rol van TCP's. De resultaten worden gebruikt om de recente metingen

aan TCP's in de cockpit van vliegtuigen, die zijn verricht door TNO in 2013, te duiden. Aanvullend zijn andere blootstellingsgegevens, toxicologische effecten en mogelijke verschillen in gevoeligheid benoemd en wordt de huidige grenswaarde voor werkers besproken.

Het doel was niet om een uitputtende weergave van de literatuur te geven; de informatie is gebaseerd op een beknopte selectie om te analyseren welke zaken de causaliteit tussen de gezondheidsklachten en de oorzaak bemoeilijken.

2 Gezondheidsklachten

De term 'aerotoxic syndroom' is ontstaan in 1999 om symptomen bij vliegtuigbemanning, geassocieerd met blootstelling aan rook en dampen van hydraulische vloeistof en motorolie, te beschrijven. Het beschrijft een set van symptomen die samen optreden, ondanks dat de symptomen niet specifiek zijn. De term is niet officieel erkend in de medische sector; de symptomen kunnen vooralsnog beschreven worden als 'onverklaarde chronische klachten'. Daarnaast voldoet ATS volgens een artikel van Verbeek (2012) niet aan de eisen voor beroepsziekten, voornamelijk door een gebrek aan bewijs voor de causaliteit tussen de klachten en de oorzaak.

Al sinds de jaren 70 zijn er publicaties verschenen over vliegtuigbemanningen met gezondheidsklachten, waarbij zowel acute als chronische klachten worden beschreven. De acute symptomen kunnen verdeeld worden in twee groepen (EPAAQ, 2010):

1. Irriterende effecten, waaronder oogirritatie, irritatie en zwelling in de keel, luchtwegklachten, roodheid en jeuk van de huid.
2. Effecten op het zenuwstelsel, waaronder geheugenverlies, verminderde concentratie, vermoeidheid, verminderde coördinatie, verwarring en hoofdpijn.

De chronische klachten variëren sterk over de vele verschillende systemen in het lichaam. Het zijn combinaties van acute irriterende effecten en vertraagde effecten en bevatten niet-specifieke symptomen die ook gemeld worden als onderdeel van andere syndromen.

ATS wordt vaak gerelateerd aan zogeheten 'fume events': het ontstaan van vieze lucht of rook in de cabine door lekkage van olie. Een overzicht van epidemiologisch onderzoek naar de gezondheidsklachten van vliegtuigbemanning in relatie tot 'fume events' is weergegeven in Tabel 2 (EPAAQ, 2010).

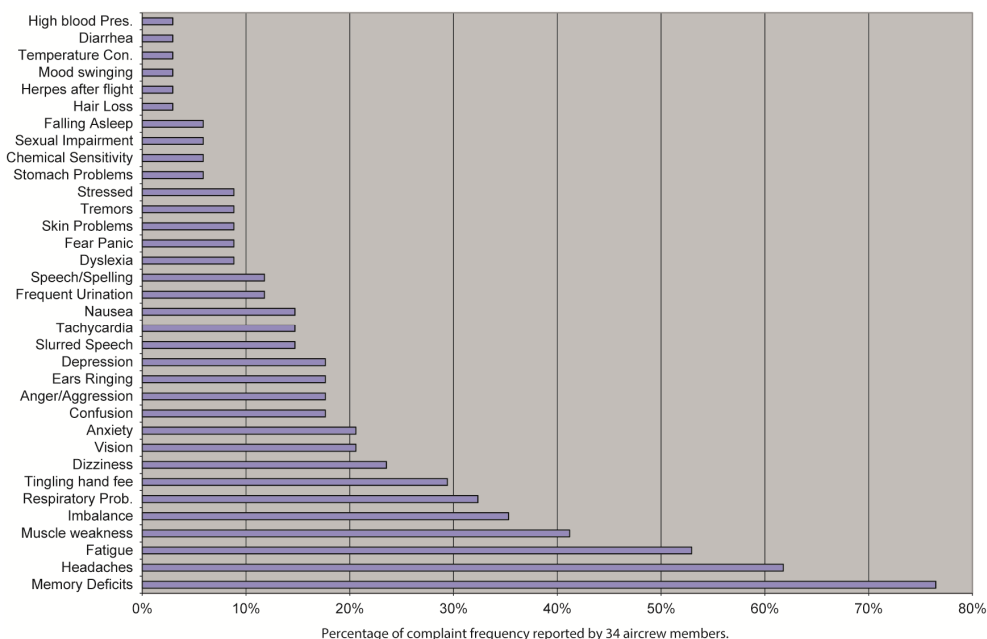
Tabel 2. Epidemiologische studies waarbij onderzoek is verricht naar symptomen bij vliegtuigbemanning in relatie tot 'fume events' (aangepast overgenomen van EPAAQ, 2010).

| Studie type | Metingen | Symptomen | Referentie |
|---|--|---|----------------------------|
| Case series | Neuropsychologische ^a testen, klinische interviews, psychometrische testen | Significante correlatie tussen aantal vliegjaren/uren en verlaagde score op de testen. | Ross, 2008 |
| Cross-sectionele studie met vragenlijst | Zelf-rapportage van symptomen | Irritatie van de ogen, huid, en luchtwegen, effecten op het maagdarmkanaal, neuro-psychologische symptomen. | Winder et al., 2002a |
| Cross-sectionele studie met vragenlijst | Enquête over de gezondheid m.b.t. de vraag: 'Heeft u een van de volgende 19 symptomen ervaren tijdens uw werk?' | <ul style="list-style-type: none"> - Irritatie ogen, neus, keel (37%) - Hoofdpijn, duizeligheid (33%) - Vermoeidheid, verzwakking, verminderde prestaties (30%) - Vaker zich niet lekker voelen (27%) - Concentratieproblemen, verwardheid (21%) - Diarree (16%) - Misselijkheid, overgeven, maagdarmklachten (15%) - Verdoofdheid (hoofd, ledematen, lippen, vingers (12%) - Verslechterd kortetermijngeheugen (11%) - Gewrichtspijn, verslakte spieren (9%) | Michaelis, 2003 |
| Case series | Beschrijvingen door ondervraagden en van rapportages van hun dokters | Diverse diagnoses gerapporteerd | Harper, 2005 |
| Case series | Lichamelijk onderzoek, neuropsychologisch onderzoek, PET scan functionele hersenen. | Toxische encefalopathie, problemen met leren, leesproblemen, stoornis in reukvermogen en smaak. | Heuser et al., 2005 |
| Cross-sectionele studie met vragenlijst | Enquête over de gezondheid m.b.t. de vraag: 'Heeft u een van de volgende symptomen ervaren tijdens uw werk?' | Vergelijkbaar met de symptomen zoals beschreven voor Michaelis (2003) | Cox and Michaelis, 2002 |
| Case series | Spirometrie ^b , meting van de diffusiecapaciteit van de longen, bloedgas metingen, röntgenfoto's borstkas, CT scans | Bij alle cases was sprake van schade aan de luchtwegen. | Burdon and Glanville, 2005 |
| Case series | Neuropsychologische testen. | Verminderde score in de testen | Coxon, 2002 |
| Case series | Rapportage van 23 symptomen. Twee vragen over verbetering tijdens verlofperiode en de duur van de herstelperiode. | Zelf-gerapporteerde symptomen. | Somers, 2005 |

^a Neuropsychologie: de psychologie die zich bezighoudt met de functies van het brein en de relatie daarvan met gedrag

^b Spirometrie: een medisch onderzoek dat de functie van de longen meet.

Daarnaast is in een recente studie onderzoek gedaan bij 34 bemanningsleden van vliegtuigen die gezondheidsklachten tijdens hun werk hadden en medische hulp hebben gezocht (Abou-Donia et al., 2013). De klachten, zoals zij zelf hebben gerapporteerd, zijn weergegeven in Figuur 1. De belangrijkste klachten waren geheugenproblemen, hoofdpijn en vermoeidheid en de meeste klachten bleven lang aanwezig.



Figuur 1. Frequentie van klachten zoals gemeld door 34 bemanningsleden van vliegtuigen (Abou-Donia et al., 2013).

Ook in Nederland is recent onderzoek gestart naar de gezondheidsklachten bij piloten. Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) verricht dit jaar op verzoek van de Inspectie Leefomgeving en Transport medisch onderzoek bij piloten met klachten die in verband worden gebracht met ATS.

Ondanks dat ATS niet als symptoom erkend wordt en geen beroepsziekte is, worden de gezondheidsklachten, aanwezig bij piloten, door het ministerie van Infrastructuur en Milieu serieus genomen. Duidelijkheid over de oorzaak van de klachten is noodzakelijk voor het behandelen en voorkomen van de klachten (**aanbeveling 1**).

3 Mogelijke oorzaken

Er is veel onderzoek verricht naar de oorzaak van de gezondheidsklachten bij piloten en passagiers. Er zijn meerdere theorieën die zouden kunnen verklaren hoe de klachten ontstaan, zoals verder beschreven in een rapport van een Australisch expert panel (EPAAQ, 2010). De mogelijke oorzaken worden hier kort toegelicht.

De meest onderzochte theorie is vervuiling van de cabinelucht door lekkage van chemische stoffen die via het airconditioningsysteem de cabinelucht in komen. De chemicaliën zijn aanwezig in motorolie en hydraulische vloeistoffen. De lucht voor het airconditioningsysteem wordt afgenomen in de compressoruimte waar de motor zich bevindt (zogenoeten 'bleed air'), in het deel vóór de verbranding. Echter, bij technische problemen, slijtage van afdichtingsmateriaal of onvoldoende of verkeerd onderhoud kan olie lekkage plaatsvinden, waardoor de chemische stoffen uit de olie via het airconditioningsysteem in de cabine terecht kunnen komen. Motorolie bestaat voornamelijk uit synthetische esters en een aantal additieven tegen slijtage of oxidatie (Tabel 3).

Tabel 3. Overzicht bestanddelen van motorolie voor vliegtuigen (Winder and Balouet, 2002b)

| Bestanddeel | Concentratie |
|--|--------------|
| Synthetische esters gebaseerd op een mengsel van C5-C10 vetzuuresters van pentaerythritol en dipentaerythritol | 95% |
| Organofosfaat tricresylfosfaat (TCP) (CAS-nummer 1330-78-5) ^a Gebruikt als additief tegen slijtage | 3% |
| Fenyl-alfa-naftylamine (PAN) (1-naftaleenamine, N-fenyl, CAS-nummer 90-30-2) Gebruikt als antioxidant | 1% |
| Benzamine, 4-Octyl-N-(4-Octylfenyl), (CAS No 101-67-7) | 0.1%-1% |
| Deel van de olie: ingrediënten gedeeltelijk onbekend | - |

^a Trixylyl fosfaat kan onderdeel zijn van de TCP formulering.

De volgende chemische stoffen die in de cabinelucht terecht kunnen komen via 'bleed air' zijn in verband zijn gebracht met ATS:

- Tricresyl fosfaat (TCP): dit is de meest onderzochte oorzaak van ATS. TCP bestaat uit 10 verschillende isomeren, waarvan de zogeheten ortho-cresyl fosfaten bekend staan om hun neurotoxiciteit. Niet alle isomeren hoeven in alle TCP-mengsels voor te komen. TCP zal verder worden toegelicht in hoofdstuk 4.
- Trixylyl fosfaat (TXP): kan aanwezig zijn in motorolie met een concentratie van 0.1-1% (ECHA, 2013a,b). TXP is in 2013 op de REACH kandidatenlijst voor stoffen gezet op basis van de reproductietoxische eigenschappen (ECHA, 2013c). In Europa is geen grenswaarde afgeleid voor TXP; er is wel een grenswaarde (OEL) van 0,1 mg/m³ in Canada.
- Trimethyl propaan fosfaat (TMPP): deze stof wordt bij hoge temperaturen gevormd bij een reactie van TCP en trimethylpropaan esters. Het staat bekend als een neurotoxische stof. Er is echter geen bewijs dat TMPP gevormd wordt in de lucht in vliegtuigen (van Netten and Leung, 2001; Winder and Balouet, 2002b).

- N-phenyl-1-naphtylamine (PAN): PAN wordt gebruikt als antioxidant in motorolie van vliegtuigen. De stof is mogelijk carcinogeen, maar er zijn geen aanwijzingen voor acute toxiciteit of neurotoxiciteit.
- Koolstofmonoxide: dit komt vrij bij de verbranding van motorolie. Symptomen van te hoge blootstelling aan koolstofmonoxide zijn hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid en vermoeidheid.

Daarnaast zijn ook contaminanten in verband gebracht met ATS die niet via 'bleed air' in de cabine terecht komen:

- Ozon: in verhoogde concentraties aanwezig op vlieghoogtes.
- Vluchtige organische stoffen, afkomstig van bekleding.
- Insecticiden, toegepast in de cabine ter bestrijding van insecten
- Gebrek aan zuurstof (hypoxie), door de vlieghoogte.

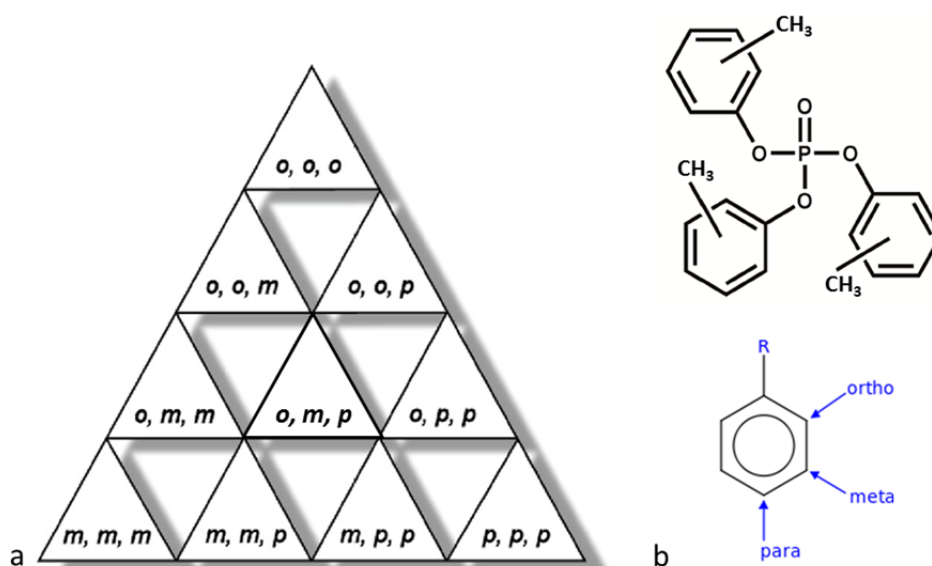
De volgende theorieën zijn eerder genoemd als mogelijke oorzaak voor de klachten van piloten, maar zijn in het eerder genoemde rapport van een Australisch expert panel EPAAQ (2010) onwaarschijnlijk verklaard: het simuleren van ziekteverschijnselen, stress en overspannenheid, primaire psychische ziekten en theorieën gebaseerd op onconventionele laboratoriumtesten.

Tot op heden kan er nog geen uitspraak worden gedaan over de oorzaak, omdat er nog te veel informatie ontbreekt.

4 TCP als oorzaak?

4.1 TCP isomeren en toxiciteit

TCP is een organofosfaat dat als anti-slijtage middel wordt gebruikt in motorolie van vliegtuigen. TCP komt voor in verschillende isomeren (structuren), zoals weergegeven in Figuur 2. De structuur van TCP hangt af van de plaats waar de methylgroep (CH₃) geplaatst is bij elk van de drie cresylgroepen, wat kan resulteren in 10 verschillende isomeren.



Figuur 2. Isomeren en chemische structuur van TCP. a) Overzicht van de 10 isomeren van TCP, met alle mogelijke combinaties van de ortho-, meta- en paracresyl groepen, b) algemene structuur van isomeren en posities van de CH₃ groep gerelateerd aan de verschillende isomeren. Bron: Solbu (2011).

Er is verschil in toxiciteit tussen de verschillende TCP isomeren, veroorzaakt door verschillen in metabolisme (zie onderdeel 4.4). De meest toxische isomeren, waarvan de neurotoxiciteit al in de jaren 30 van de vorige eeuw is aangetoond, zijn de isomeren met ortho-cresyl groepen. De meeste onderzoeken zijn dan ook gericht op de effecten van ToCP. ToCP kan acute neurotoxiciteit veroorzaken door remming van acetylcholinesterase (Craig et al., 1999; Winder 2002b; Abou-Donia, 2003). Deze stof speelt een rol bij de overdracht van signalen tussen zenuwcellen. Langdurige remming van acetylcholinesterase kan leiden tot zenuwprickeling, hoofdpijn, spierzwakte en zelfs verlamingsverschijnselen.

Daarnaast kan ToCP voor vertraagde neuropathie zorgen, de zogeheten 'Organophosphorus Ester-Induced Delayed Neurotoxicity' (OPIDN), waarbij uitlopers van zenuwcellen en onderdelen van het zenuwstelsel worden afgebroken en leiden tot symptomen zoals spiertrekkingen en verlamingsverschijnselen (Craig et al., 1999; Winder 2002b; Abou-Donia, 2003). Deze effecten treden niet direct na blootstelling op, maar pas dagen of weken na de blootstelling.

Uit onderzoek van Henschler (1958) blijkt dat de mono- en di-ortho-cresyl isomeren 5-10x toxischer zijn dan de tri-ortho-cresyl isomeer. Over de toxiciteit van de andere TCP isomeren, zonder ortho-cresyl groepen, is minder bekend. De beschikbare studies lijken er op te wijzen dat deze isomeren niet of pas bij hoge dosering neurotoxisch zijn. Het in kaart brengen van de beschikbare informatie is nodig om hier verdere uitspraken over te kunnen doen. Het RIVM beveelt daarom aan om isomeer-specifieke informatie over de toxiciteit te verkrijgen (**aanbeveling 2**). Onderzocht zal worden of het REACH spoor hier antwoord op kan geven.

De gegevens tonen aan dat bepaalde TCP isomeren neurotoxisch zijn en dat er duidelijke verschillen bestaan in toxiciteit tussen de isomeren. Deze verschillen laten zien dat het essentieel is om informatie te hebben over de exacte compositie van TCP zoals het in de motorolie aanwezig is, gebruikt wordt in toxiciteitstesten en gemeten wordt in blootstellingsstudies.

4.2 Blootstelling aan TCP

Om meer duidelijkheid te verkrijgen over de mogelijke blootstelling aan TCP's in vliegtuigen is het van belang om blootstellinggegevens te hebben van meerdere typen en merken vliegtuigen. Er kunnen meerdere typen motorolie gebruikt worden in vliegtuigen, met verschillen in TCP en ToCP concentraties en mogelijke veranderingen in samenstelling van de olie in de loop der jaren. Metingen in specifieke situaties zijn daarom niet per definitie representatief voor alle vliegtuigen en gebruikte motoroliën. Bovendien hebben de metingen in de meeste onderzoeken niet plaatsgevonden tijdens een zogeheten 'fume event', waarbij door lekkage een grote hoeveelheid olie in de motorluchtstroom terecht komt en via het airconditioningsysteem in de cabine wordt waargenomen als vieze lucht of rook. Een 'fume event' komt weinig voor en is niet voorspelbaar, wat het lastig maakt om metingen te kunnen verrichten. Het is nog onduidelijk wat de mogelijke rol van 'fume events' is bij het ontstaan van gezondheidsklachten.

4.2.1 TNO onderzoek

Naar aanleiding van het vonnis (Zaaknr: C/13/547894 / KG ZA 13-1016 HJ/PV) van de Rechtbank Amsterdam op 18 september 2013, heeft KLM aan TNO verzocht een onafhankelijk en objectief onderzoek uit te voeren naar de aanwezigheid en concentratie van TCP's in de cockpitlucht tijdens normale operationele condities van haar Boeings 737. Het onderzoek is uitgevoerd en beschreven in het TNO rapport 'Onderzoek naar aanwezigheid en concentratie van tricresylfosfaten in de cockpits van KLM Boeing 737 toestellen tijdens normale operationele condities' (TNO, 2013).

In het onderzoek zijn metingen gedaan tijdens drie perioden van de vlucht en in drie subtypen van de Boeing 737. Er werden in 10 verschillende vliegtuigen tijdens 20 vluchten (10 retourvluchten) metingen verricht, waarbij luchtmonsters in de cockpit, veegmonsters in de cockpit en monsters van de motorolie zijn genomen. Er zijn analyses gedaan op 5 van de 10 TCP isomeren, waaronder de tri-ortho-isomeer (ToCP), die bewezen neurotoxisch is. Deze 5 isomeren zijn gekozen op praktische gronden, op basis van de verkrijgbaarheid van kalibratiestandaarden. De resultaten van de metingen in motorolie laten zien dat er 4 van de 5 gemeten TCP isomeren aanwezig zijn in motorolie, in

hoeveelheden overeenkomend met de informatie op het bijbehorende veiligheidsinformatieblad (tussen 1 en 3%). De olie bevatte geen meetbare ToCP. Van de 80 luchtmetingen in de cockpit werd bij 43 metingen geen meetbare concentratie TCP aangetroffen. In de 37 monsters waarin wel TCP werd aangetroffen was de concentratie van 0,5 ng/m³ tot 155 ng/m³, met een gemiddelde concentratie van 6,9 ng/m³. De TCP concentraties waren gemiddeld hoger tijdens de klim- en daalvlucht dan tijdens de kruisvlucht (periode tussen klim- en daalvlucht). ToCP werd bij geen van de luchtmetingen aangetoond. In de veegmonsters werd 0,01 tot 0,06 ng/cm² TCP aangetroffen. Ook in geen van de veegmonsters werd ToCP aangetroffen.

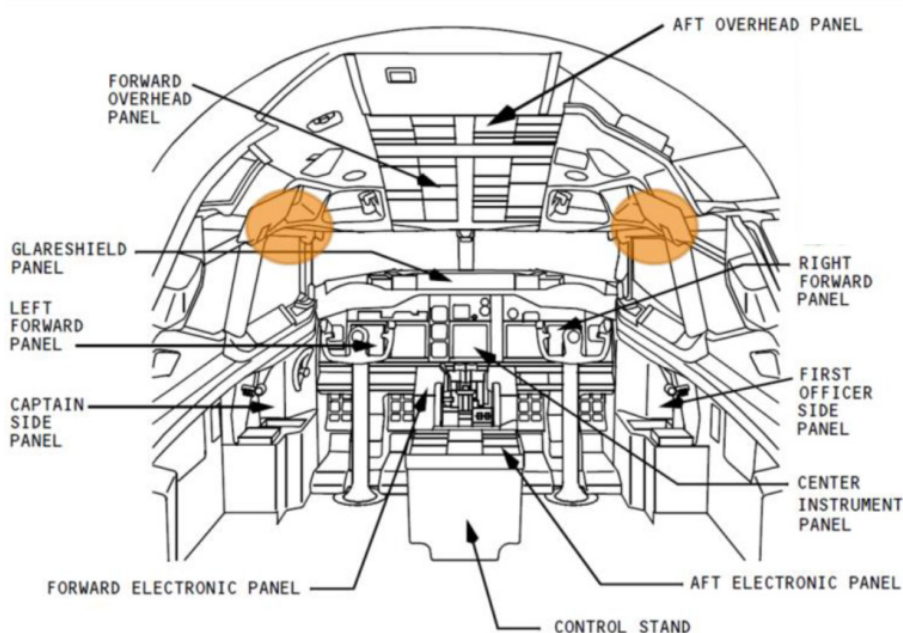
Het TNO onderzoek gaat niet in op de gezondheidkundige betekenis van de bevindingen.

Het onderzoek heeft betrouwbare gegevens opgeleverd over de gemeten TCP concentraties in de gegeven omstandigheden. Onderzoek naar de kwaliteit van de cockpitlucht met betrekking tot de aanwezigheid van TCP's is niet eenvoudig en omvat vele factoren die van invloed kunnen zijn op de resultaten. Hierbij kan enerzijds gedacht worden aan de grote variatie in omstandigheden en anderzijds aan de manier waarop monsters zijn verzameld en metingen zijn verricht. Het onderzoek van TNO geeft een goede inventarisatie van de kwaliteit van de cockpitlucht in de Boeings 737 op basis van de gemeten concentraties aan TCP's. Er is rekening gehouden met mogelijke verschillen in omstandigheden door in meerdere typen Boeing 737, tijdens meerdere vluchten metingen te verrichten. Daarnaast is rekening gehouden met verschillen tussen de fasen van de vlucht, waarbij onderscheid is gemaakt tussen de klimvlucht, de kruisvlucht en de daalvlucht. Voor de metingen zijn meerdere typen monsters verzameld: monsters van de meest waarschijnlijke bron van TCP's (motorolie), van de plaats waar blootstelling kan plaatsvinden (luchtmonsters) en monsters om een indruk te krijgen van de depositie van TCP's op oppervlakken (veegmonsters). Er zijn geen internationaal gevalideerde en geaccepteerde meetmethoden voor handen. De luchtmetingen zijn uitgevoerd met behulp van een glasvezelfilter in combinatie met een Chromosorb 106 adsorptiebuis. De extractie is uitgevoerd met dichloormethaan en geanalyseerd met behulp van gaschromatografie gekoppeld aan een massaveelgevoelige detector in Single Ion Mode (SIM). Dit zijn gebruikelijke methoden en de kwaliteit van de gebruikte meetmethoden is door TNO geborgd door de meetonzekerheid te bepalen en door interne controles mee te nemen. Verder zijn gedurende één meetvlucht meerdere malen per tijdseenheid debieten gemeten om de juiste aanzuigsnelheid vast te stellen. De beschrijving van de monsternamen is echter enigszins summier. Gegevens over bijvoorbeeld de aanzuigsnelheid, de Chromosorb 106 absorptiebuis, glasvezelfilter en bemonsteringstijd ontbreken. Veegmonsters werden genomen met twee tissues, bevochtigd met schoon Milli-Q-water (ultra schoon demi-water). Deze meetmethode voor veegmonsters is conform de huidige werkwijze voor analytische chemie binnen het RIVM.

Uit het TNO onderzoek komen drie belangrijke onduidelijkheden naar boven, waar nog geen verklaring voor is of wat niet in het rapport wordt uitgelegd.

- a) Allereerst is er niet altijd een correlatie tussen de metingen van de drie afzonderlijke vluchtfasen en de metingen van de totale vlucht. De TCP concentraties voor de totale vluchtperiode zijn in een 13 van de 20 vluchten (aanzienlijk) lager dan de concentraties gemeten tijdens de afzonderlijke drie fasen van de vlucht. Een voorbeeld is een vlucht waarbij de TCP concentratie tijdens de klimvlucht, kruisvlucht en daalvlucht respectievelijk 7, 17 en 66 ng/m³ was, terwijl de gemeten concentratie van de totale vlucht lager was dan de detectielimiet (<

0,11-1,1). Een mogelijke oorzaak is het verschil tussen de metingen van de linker en rechter positie waarbij de metingen werden gedaan (zie Figuur 3); de grootte van de verschillen wordt hierbij niet vermeld. Het is niet duidelijk of dit verschil wordt veroorzaakt door de positie waar de luchtmonsters zijn genomen (verschillen in debiet), door discontinue emissie vanuit de leidingen, of door een andere oorzaak.



*Figuur 3. Schematische weergave van de monsternamelocaties in de cockpit.
Bron: TNO (2013).*

- b) Ten tweede geven de metingen een gemiddelde waarde van de gemeten periode. De periodes duurden 30-45 min (klim- en daalvlucht) tot 1-2 uur (kruisvlucht). Echter, eventuele piekconcentraties worden op deze manier uitgemiddeld en zijn niet in kaart gebracht.
- c) Ten derde is de argumentatie van TNO niet duidelijk om slechts 5 van de 10 isomeren mee te nemen in het onderzoek. Er is voor 5 isomeren gekozen, omdat de overige isomeren volgens TNO niet verkrijgbaar zijn als kalibratiestandaard. Echter, onderzoek van Rosenberger et al. (2013) beschrijft een methode waarbij alle 10 TCP isomeren gesynthetiseerd en geanalyseerd zijn om TCP in luchtmonsters te kunnen onderzoeken. Ook de Nola et al. (2008) beschrijft een bepaling van aanwezigheid van alle 10 isomeren in motorolie. Onder de isomeren die niet gemeten zijn, vallen ook isomeren met één of twee ortho-cresyl groepen. Ook deze isomeren worden net als ToCP beschouwd als neurotoxisch en zelfs als 5-10x toxischer dan ToCP (Henschler, 1958). De analyses (chromatogrammen) van de olie laten echter zien dat er op basis van massagegevens geen aanwijzingen zijn voor aanwezigheid van de niet-gemeten TCP isomeren. Het is niet vermeld of dit ook voor de metingen van luchtmonsters en veegmonsters geldt.

4.2.2 Overige TCP blootstellingsmetingen

In het TNO rapport werden geen tri-ortho-cresyl fosfaat (ToCP) concentraties boven de detectielimiet (variërend van 0,3-5,0 ng/m³) gemeten. Echter, er zijn studies waar TCP met een of meerdere ortho-cresyl groepen zijn gemeten in de motorolie of in de cabinelucht.

- In een studie uitgevoerd door de Cranfield University (Crump et al., 2011) zijn luchtmonsters genomen in de cockpit tijdens 100 vluchten en voor 10 vluchtfasen per vlucht, resulterend in 981 luchtmetingen. De metingen van ToCP wezen uit dat de concentratie ToCP bij 95% van alle monsters onder de detectielimiet van 0,12-0,16 µg/m³ lag. Echter, ToCP werd in een kleine groep monsters teruggevonden. De gemiddelde concentratie ToCP in deze kleine groep monsters is niet vermeld, echter, de gemiddelde ToCP concentratie van alle 981 metingen was 0,07 µg/m³, met een gemeten maximumconcentratie van 22,8 µg/m³ (Tabel 4). De gemiddelde ToCP concentratie was het hoogst tijdens de klimvlucht met een waarde van 0,24 µg/m³.

Tabel 4. ToCP concentraties in de cockpit, beschreven door Crump et al. (2011)

| Vluchtfase | n | ToCP concentratie (µg/m ³) | | | |
|-------------------------------|-----|--|------------|-----|------|
| | | 95% ^a | Gemiddelde | Min | Max |
| All vluchtfasen | 981 | nd | 0,07 | nd | 22,8 |
| Per vlucht | 100 | 0,29 | 0,08 | nd | 2,5 |
| Per vluchtfase: klimvlucht | 94 | nd | 0,24 | nd | 22,8 |
| Deel 1: Boeing 757 cargo | 190 | 2,6 | 0,24 | nd | 7,8 |
| Deel 2: Boeing 757 passagiers | 202 | nd | 0,14 | nd | 22,8 |
| Deel 3: Airbus A320/1 | 191 | nd | nd | nd | nd |
| Deel 4: BAe 146 passagiers | 194 | nd | 0,002 | nd | 0,2 |
| Deel 5: Airbus A319 | 203 | nd | 0,007 | nd | 0,7 |

nd: niet gedetecteerd, lager dan detectielimiet.

^a 95% percentiel

- De Nola et al. (2008) heeft de aanwezigheid van ortho-cresyl fosfaten bepaald in vier typen motorolie van vliegtuigen (2x standaardkwaliteit, 2x hoge thermische stabiliteit). De gemeten concentratie mono-ortho-isomeren was 13-150 mg/kg; de concentratie ToCP lag onder de detectielimiet.
- Rosenberger et al. (2013) toonde de aanwezigheid van ToCP aan in 15% van de luchtmonsters (n=90), met een gemiddelde ToCP concentratie van 8 ng/m³ en een range van 1-65 ng/m³. Er werd geen ToCP in de olie gemeten (detectielimiet van 20 µg/kg).

De resultaten zijn samengevat in Tabel 5.

Tabel 5. Overzicht van recente blootstellingsstudies waarin TCP gemeten is in motorolie van vliegtuigen en/of in de cockpitlucht.

| Meting | Methode | ToCP ^a concentratie | Andere TCP isomeren | Bron |
|---|------------------|--|---|--------------------------|
| <i>Olie</i> | | | | |
| BP Turbo olie 2197 en 2380 | GC-MS | < detectielimiet ^b | (T(o,o,o)CP, T(m,m,m)CP, T(m,m,p)CP, T(m,p,p)CP, T(p,p,p)CP): 0,19-1,06 % (m/m) | TNO |
| 4x olie van 1 fabrikant (2x 'standard grade' olie, 2x 'high thermal stability grade') | GC-PFPD GC-MS | < detectielimiet van 1,4-10 pg | Mono-ortho-isomeren: 13-150 mg/kg | De Nola et al., 2008 |
| Motorolie Mobil Jet oil II | GC-MS | < 20 µg/kg | Mono- en di-ortho-isomeren: < 20 µg/kg | Rosenberger et al., 2013 |
| <i>Lucht</i> | | | | |
| Cockpit van 9 verschillende toestellen (3 typen Boeing 737) | GC + SIM | < detectielimiet van 0,3-5,0 ng/m ³ | ∑ TCP's (T(o,o,o)CP, T(m,m,m)CP, T(m,m,p)CP, T(m,p,p)CP, T(p,p,p)CP): 0,5-155 ng/m ³ | TNO |
| Cockpit van 5 typen vliegtuigen | TD/GC/MS | Hoogste gemiddelde: 0,24 µg/m ³ ; max 22,8 µg/m ³ | Andere TCP's Hoogste gemiddelde: 0,57 µg/m ³ max 28,5 µg/m ³ | Crump et al., 2011 |
| Cockpit en cabine | GC-MS | Gemiddeld 8 ng/m ³ (2-67 ng/m ³) | ∑ TCP's (alle 10): 0,017-0,167 µg/m ³ | Rosenberger et al., 2013 |

^a tri-ortho-cresyl isomeer

^b Detectielimiet voor metingen olie niet beschreven

PID: photo-ionisation detector

GS: gas chromatography

SIM: single ion mode

TD/GC/MS: thermal desorption / gas chromatography / mass spectrometry

Daarnaast zijn er ook TCP metingen verricht in bloed bij mensen. Liyasova et al. (2011) hebben een test ontwikkeld, die gebaseerd is op een uniek fosfoserine adduct, dat ontstaat na een reactie van de actieve metabool van ToCP (cresyl saligenine fosfaat) met butyrylcholinesterase. De gefosforyleerde butyrylcholinesterase dient als een biomarker voor ToCP blootstelling. Deze biomarker is getest met bloed van passagiers, 24-48 uur nadat zij gevlogen hadden. Zes van de twaalf passagiers hadden lage, maar meetbare

hoeveelheden van de biomarker in hun bloed. Vier van deze passagiers zijn na 3-7 maanden weer getest en bleken negatief voor de biomarker.

Naast de metingen van ToCP zijn er aanwijzingen voor schade aan het zenuwstelsel bij vliegtuigbemanning met gezondheidsklachten. Een recente studie heeft een correlatie gevonden tussen vliegtuigbemanning met zelf gerapporteerde klachten (met name geheugenproblemen, hoofdpijn en vermoeidheid) na blootstelling aan 'air emissions' en verhoogde concentraties van eiwitten die specifiek zijn voor schade aan het zenuwstelsel (Abou-Donia et al., 2013). De resultaten duiden op een mogelijke correlatie tussen schade aan het zenuwstelsel bij vliegtuigbemanning en blootstelling aan toxische stoffen.

4.2.3 *Conclusies blootstellingsmetingen*

Alle voorgaande studies tezamen geven voldoende reden om de rol van TCP, of meer specifiek ortho-cresyl isomeren van TCP, bij het ontstaan van ziekteverschijnselen bij piloten niet uit te sluiten. Het RIVM beveelt aan om na de verdere informatie over de isomeer-specifieke toxiciteit van TCP's na te gaan welke specifieke informatie over blootstelling nodig is (**aanbeveling 3**).

4.3 **Grenswaarde**

Om meer te weten over de causaliteit van TCP's in relatie tot ATS is het belangrijk om te weten bij welke concentraties effecten kunnen optreden en wat veilige grenswaarden zijn. In Nederland zijn momenteel geen grenswaarden vastgesteld voor blootstelling aan TCP's. De huidige grenswaarde die in vele Europese landen van kracht is, is $0,1 \text{ mg/m}^3$ ($= 100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$) (IFA, GESTIS). Deze waarde geldt specifiek voor ToCP en is decennia geleden vastgesteld door de American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 2001). De grenswaarde is gebaseerd op beperkte epidemiologische gegevens; de meest kritische effecten waren ontstekingen van zenuwen bij werkers tijdens de productie van ToCP, met een ToCP concentratie in de lucht van $0,55\text{-}1,7 \text{ mg/m}^3$ (Hunter et al., 1944). De ACGIH heeft in 2014 een voorstel gedaan voor een grenswaarde van $0,02 \text{ mg/m}^3$ ($= 20 \text{ }\mu\text{g/m}^3$) (blootstelling via inhalatie, met een waarschuwing voor blootstelling via de huid (huidnotatie)) (ACGIH, 2014a). Deze grenswaarde is afgeleid van de laagst gevonden NOAEL van $0,5 \text{ mg/kg}$ (gelijk aan een inhaleerbare dosis bij werkers van $3,5 \text{ mg/m}^3$), afkomstig uit een dermale studie bij katten waarbij zwakke poten en ataxie gezien werden vanaf een subchronische dosering van 1 mg/m^3 (Abou-Donia et al., 1986). De ACGIH heeft daarnaast dit jaar een conceptvoorstel voor een nieuwe grenswaarde (werkers) voor tri-meta-cresyl fosfaat en tri-para-cresyl fosfaat (ACGIH, 2014b,c) afgeleid. Voor beide is een voorstel gedaan voor $0,05 \text{ mg/m}^3$.

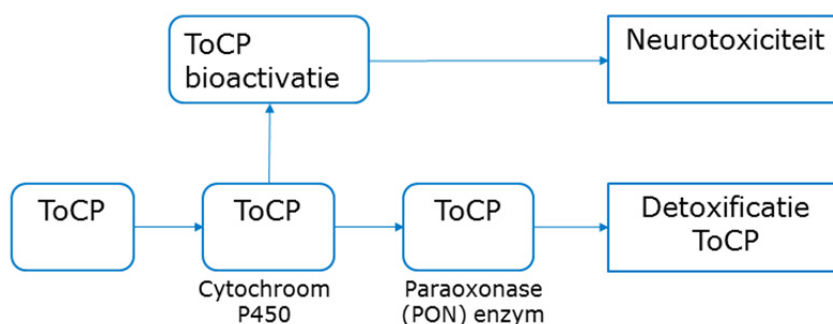
Een belangrijke kanttekening bij de afleiding van de huidige grenswaarde is het gebrek aan toxiciteitsgegevens na inhalatie. Daarnaast is de huidige grenswaarde gebaseerd op ToCP, terwijl er aanwijzingen zijn dat de mono-ortho-cresyl fosfaten en de di-ortho-cresyl fosfaten 5-10x toxischer zijn dan tri-ortho-cresyl fosfaat (Henschler, 1958).

Verder onderzoek naar en evaluatie van de grenswaarde van de verschillende TCP isomeren is noodzakelijk (**aanbeveling 4**).

4.4 Biotransformatie – verschil gevoeligheid tussen mensen

Metabolisme speelt een belangrijke rol bij de toxiciteit van TCP en is mede verantwoordelijk voor de verschillen in toxiciteit tussen de TCP isomeren. De biotransformatie van TCP vindt plaats in twee fasen en voor ToCP is deze weergegeven in Figuur 4 en beschreven door de Ree (2014) en van den Berg (2014).

Tijdens de eerste fase van de biotransformatie vindt hydroxylering plaats met behulp van het cytochroom P450 enzymstelsel. Bij deze hydroxylering kan een cyclische verbinding ontstaan tussen de chemische elementen van TCP, resulterend in 'saligenin cyclic-o-tolyl fosfaat'. Deze cyclische fosfaat wordt verantwoordelijk geacht voor de neurotoxiciteit van ToCP en kan niet gevormd worden tijdens de biotransformatie van de TCP isomeren zonder ortho-cresyl groep. Na hydroxylering kan echter ook direct detoxificatie plaatsvinden, waarbij de gevormde TCP metabolieten onschadelijk worden gemaakt en verder worden uitgescheiden.



Figuur 4. Schematische weergave van de biotransformatie van ToCP (aangepast overgenomen uit van den Berg, 2014).

Voor de hydroxylering (activatie) en voor de detoxificatie van TCP zijn enzymen nodig (de Ree, 2014). Op basis van de gegevens van vergelijkbare organofosfaten wordt aangenomen dat er meerdere van deze enzymen betrokken kunnen zijn bij de hydroxylering, zoals CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2; de precieze enzymen voor TCP activatie zijn niet bekend. De activiteit van deze enzymen kan sterk verschillen tussen mensen, variërend van een factor 15-100 per enzym. Bij de detoxificatie van organofosfaten speelt het enzym Paraoxonase 1 een belangrijke rol. Ook dit enzym kan sterk verschillen in activiteit (tot een factor 40). Al deze enzymen en de verschillen in activiteit per enzym zorgen er voor dat er grote verschillen in gevoeligheid voor de schadelijke effecten van TCP kunnen ontstaan. In theorie zullen personen met een snelle activatie en trage detoxificatie van ToCP al bij lage concentraties schadelijke effecten ondervinden. Het is echter niet bekend welke enzymen precies betrokken zijn bij de biotransformatie van ToCP en hoe groot de verschillen in gevoeligheid tussen mensen kunnen zijn. Verder onderzoek is nodig om te kunnen bepalen of verschillen in gevoeligheid een verklaring zijn voor de selecte groep piloten met gezondheidsklachten (**aanbeveling 5**).

5 Conclusies en aanbevelingen

In dit voortgangsrapport is een beknopte analyse uitgevoerd naar de causaliteit tussen waargenomen klachten bij piloten en de mogelijke oorzaken. Er is specifiek ingegaan op TCP's als mogelijke oorzaak, waarbij is gekeken naar de effecten die de TCP's kunnen veroorzaken, bij welke concentraties dat gebeurt, welke blootstelling er aan TCP's is en welke mogelijke verschillen in gevoeligheid er bij mensen zijn.

Recente metingen van TNO gaven geen meetbare hoeveelheden ToCP (neurotoxische variant) aan en lage concentraties van andere vormen van TCP. Het TNO onderzoek geeft echter wel aanleiding tot verder onderzoek, aangezien er op basis hiervan geen sluitende conclusies getrokken kunnen worden over de relatie tussen metingen en klachten. Uit de beknopte analyse blijkt dat er nog veel vragen zijn over de mogelijke oorzaken van de waargenomen gezondheidsklachten bij piloten. Deze vragen betreffen de effecten die TCP's kunnen veroorzaken, de grenswaarde van TCP's, de blootstelling aan TCP's in vliegtuigen en de gevoeligheid van mensen.

De huidige analyse sluit de rol van TCP, of meer specifiek ortho-cresyl isomeren van TCP, bij het ontstaan van ziekteverschijnselen bij piloten niet uit. Op basis daarvan –ter vermijding van herhalend beperkt onderzoek zonder sluitend bewijs- stellen we voor te komen tot een meer integrale onderzoek aanpak. De aard van de problematiek brengt met zich mee dat een internationale aanpak hierbij noodzakelijk is om alle benodigde gegevens te kunnen genereren en voldoende draagvlak te creëren bij eventuele wijziging van internationale regelgeving. Mogelijke internationale organisaties en kaders die hierbij betrokken kunnen worden, zijn het Europees Agentschap voor de veiligheid van de luchtvaart (EASA), REACH, Internationale Federatie van Verkeersvliegersverenigingen (IFALPA) en Modernet (netwerk voor monitoring van trends in beroepsziekten en opsporen van nieuwe risico's).

Specifiekere, voorlopige aanbevelingen uit deze beknopte analyse die meegenomen kunnen worden in het door het RIVM voorgestelde twee-sporen aanpak, zijn:

1. Duidelijkheid verkrijgen over de oorzaak van de klachten, voor het behandelen en voorkomen van de klachten.
2. Verkrijgen van isomeer-specifieke informatie over de toxiciteit van TCP.
3. Ná het verkrijgen van verdere informatie over de isomeer-specifieke toxiciteit van TCP's nagaan welke specifieke informatie over blootstelling nodig is.
4. Evaluatie en uitbreiden van de voorgestelde isomeer-specifieke grenswaarden.
5. Bepalen of verschillen in gevoeligheid een verklaring zijn voor de selecte groep piloten met gezondheidsklachten.

6 Referenties

- Abou-Donia MB, Trofatter LP, Graham DG, Lapadula DM (1986). Electromyographic, neuropathologic, and functional correlates in the cat as the result of tri-o-cresyl phosphate delayed neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 83(1), 126-141.
- Abou-Donia NM (2003). Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Archives of Environmental Health*, 58(8), 484-97.
- Abou-Donia MB, Abou-Donia MM, Elmasry EM, Monro JA, Mulder MFA (2013). Autoantibodies to nervous system-specific proteins are elevated in sera of flight crew members: Biomarkers for nervous system injury. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 76(6), 363-380.
- ACGIH (2001). Triorthocresyl Phosphate: TLV® Chemical Substances 7th Edition Documentation. American Conference of Industrial Hygienists. Publication #7DOC-613.
- ACGIH (2014a). Triorthocresyl Phosphate: TLV® Chemical Substances Draft Documentation, Notice of Intended Change. American Conference of Industrial Hygienists. Publication #7NIC-275.
- ACGIH (2014b). Trimetacresyl Phosphate: TLV® Chemical Substances Draft Documentation, Notice of Intended Change. American Conference of Industrial Hygienists. Publication #7NIC-274.
- ACGIH (2014c). Triorthocresyl Phosphate: TLV® Chemical Substances Draft Documentation, Notice of Intended Change. American Conference of Industrial Hygienists. Publication #7NIC-276.
- Burdon J and Glanville A (2005). Lung injury following hydrocarbon inhalation in BAe 146 aircrew. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 21(5), 450-454.
- Cox L and Michaelis S (2002). A survey of health symptoms in BAe 146 aircrew. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 18(4), 305-312.
- Coxon L (2002). Neuropsychological assessment of a group of BAe 146 aircraft crew members exposed to jet engine oil emissions. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 18(4), 313-319.
- Craig PH and Barth ML (1999). Evaluation of the hazards of industrial exposure to tricresyl phosphate: a review and interpretation of the literature. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 2(4), 281-300.
- Crump D, Harrison P, Walton C (2011). Aircraft Cabin Air Sampling Study. Institute of Environment and Health, Cranfield University, UK. March 2011, Cranfield Ref No YE29016V.

De Nola G, Kibby J, Mazurek W (2008). Determination of ortho-cresyl phosphate isomers of tricresyl phosphate used in aircraft turbine engine oils by gas chromatography and mass spectrometry. *Journal of Chromatography. A.*, Jul 25; 1200(2): 211-6.

De Ree H, van den Berg M, Brand T, Mulder GJ, Simons R, Veldhuijzen van Zanten B, Westerink RHS (2014). Health risk assessment of exposure to tricresyl phosphate in aircraft: a commentary. Paper submitted.

ECHA (2013a). Proposal for identification of a substance as a CMR Cat 1A or 1B, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern - Annex XV – Identification of trixylylphosphate (TXP) as SVHC. Submitted by: Environment Agency Austria on behalf of the Austrian Competent Authority (Austrian Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management). August 5th, 2013. Obtained from: <http://echa.europa.eu/proposals-to-identify-substances-of-very-high-concern-previous-consultations/-/substance/1026/search/+/del/20/col/SUBSTANCENAME/type/asc/pre/8/view>

ECHA (2013b). Comments on an Annex XV dossier for identification of a substance as SVHC and responses to these comments. Substance name: Trixylyl phosphate. From: <http://echa.europa.eu/candidate-list-table/-/substance/1026/search/+/term>

ECHA (2013c). Inclusion of Substances of Very High Concern in the Candidate List for eventual inclusion in Annex XIV (Decision of the European Chemicals Agency). Document number ED/121/2013; 12-12-2013. Obtained from: <http://echa.europa.eu/candidate-list-table/-/substance/1026/search/+/term>

EPAAQ (2010). Contamination of aircraft cabin air by bleed air – a review of the evidence. A document reviewing evidence up to September 2009. Expert Panel on Aircraft Air Quality (Expert Panel), Adelaide, Australia. Available from: http://www.casa.gov.au/scripts/nc.dll?WCMS:STANDARD:1001:pc=PC_90041

Harper A (2005). A survey of health effects in aircrew exposed to airborne contaminants. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 21(5), 433-439.

Henschler (1958). Die Trikresylphosphatvergiftung: Experimentelle klärung von Problemen der Ätiologie und Pathogenese. [English: Tricresylphosphate poisoning; experimental clarification of problems of etiology and pathogenesis]. *Klinische Wochenschrift*, 36(14): 663-74.

Heuser G, Aguilera O, Heuser S, Gordon R (2005). Clinical evaluation of flight attendants after exposure to fumes in cabin air. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 21(5), 455-459.

Hunter D, Perry KMA, Evans RB (1944). Toxic polyneuritis arising during manufacture of tricresyl phosphate. *British Journal of Industrial Medicine*, 1(4), 227-231.

IFA (GESTIS). International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA) From:

<http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-f%C3%BCr-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp>

Johnson MK (1975). Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects: mechanism of action and structure activity studies. *Archives of Toxicology*, 34(4), 259-88.

Kidd JG and Langworthy OR (1933). Jake paralysis. Paralysis following the ingestion of Jamaica ginger extract adulterated with triortho-chresyl phosphate. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 52(1), 39.

Michaelis S (2003). A survey of health symptoms in BALPA Boeing 757 pilots. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 19(3), 253-261.

Montgomery MR, Wier GT, Zieve FJ, Anders MW (1977). Human intoxication following inhalation exposure to synthetic jet lubricating oil. *Clinical toxicology*, 11(4), 423-426.

Rosenberger W, Netz-Piepenbrink S, Wrbitzky R (2013). Untersuchungen zum Vorkommen von Mono- und Diortho-Trikresylphosphaten in der Innenraumluft von Flugzeugen [English: Determination of mono- and diortho tricresyl phosphates in indoor air of aircraft]. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft*, 73, no. 4, 138-143.

Ross SM. (2008). Cognitive function following exposure to contaminated air on commercial aircraft: A case series of 27 pilots seen for clinical purposes. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, 17(2), 111 - 126.

Solbu KF (2011). Airborne organophosphates in the aviation industry. Sampling development and occupational exposure measurements. Dissertation for the degree of Philosophiae Doctor by Kasper Flatland Solbu. National Institute of Occupational Health and University of Oslo, Oslo, Norway.

Somers, M (2005). Aircrew exposed to fumes on the BAe 146: An assessment of symptoms. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 21(5), 440-449.

TNO (2013). Onderzoek naar aanwezigheid en concentratie van tricresylfosfaten in de cockpits van KLM Boeing 737 toestellen tijdens normale operationele condities. TNO 2013 R11976, 12 december 2013.

Van den Berg M (2014). "The aerotoxic syndrome". The possible role of tri-ortho-cresylphosphates (TOCPs) and individual sensitivities for neurotoxicity. Presentation at the 23rd symposium of the Dutch Occupational Hygiene Society. Available at: <http://www.arbeidshygiene.nl/symposia/symposium-2014/>

Van Netten C (1998). Air quality and health effects associated with the operation of BAe 146- 200 aircraft. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 13(10), 733-739.

Van Netten C and Leung V (2001). Hydraulic fluids and jet engine oil: pyrolysis and aircraft air quality. *Archives of Environmental Health*, 56(2), 181-6.

Verbeek J (2012). When work is related to disease, what establishes evidence for a causal relation? *Safety and Health at Work*, 3, 110-6

Winder C, Fonteyn P, Balouet JC (2002a). Aerotoxic syndrome: a descriptive Epidemiological survey of aircrew exposed to incabin airborne contaminants. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand*, 18(4): 321-338.

Winder C and Balouet JC (2002b). The toxicity of commercial jet oils. *Environmental Research*, 89(2): 146-64.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag