

Het aerotoxisch syndroom: feit of fabel?

Leroy J. de Graaf, Gerard Hageman, Bernie C.M. Gouders en Michel F.A. Mulder

Commerciële straalvliegtuigen gebruiken lucht uit de motoren voornamelijk voor de voortstuwing maar ook voor het verversen van de lucht in de cabine.

Door keerringlekage kan gepyrolyseerde motorolie of smeerolie de cabinelucht contamineren via het aanwezige ventilatieluchtbehandelingssysteem. Hierdoor ademen de vliegtuigbemanning en passagiers verbrande oliedampen in.

Blootstelling aan de emissie van al dan niet verontreinigde cabinelucht wordt geassocieerd met bepaalde gezondheidsrisico's.

Dit fenomeen staat bekend als het aerotoxisch syndroom of 'cabin contamination'.

De symptomen zijn specifiek, waarbij vermoeidheid en lichte cognitieve klachten op de voorgrond staan.

De mogelijk nadelige gezondheidseffecten worden toegeschreven aan onder meer het organofosfaat tricesylfosfaat, een bestanddeel van vliegtuigmotorolie dat potent neurotoxisch is.

Wereldwijd neemt de aandacht toe voor verkeersvliegers en cabinepersoneel die ziek worden door blootstelling aan giftige oliedampen.¹⁻³ Straalvliegtuigen gebruiken lucht uit de motoren niet alleen voor de voortstuwing maar ook voor het verversen van de lucht in de cabine. Inherent aan hedendaagse turbinemotoren is dat er altijd sprake is van enig verlies van smeerolie langs de oliekeerringen, ongeacht het type vliegtuig. Een deel hiervan komt na passage van de hogedrukcompressor terecht in het airconditioningsysteem, waardoor verkeersvliegers en cabinepersoneel herhaaldelijk lucht inademen waarin toxische stoffen in wisselende concentraties kunnen voorkomen.

De combinatie van symptomen en gezondheidsklachten die te herleiden zijn tot het inademen van vervuilde cabine- en cockpitlucht in vliegtuigen staat in de internationale literatuur bekend als het aerotoxisch syndroom of 'cabin contamination'.^{4,5} De eerste berichten over gezondheidsincidenten in passagiersvliegtuigen met acute en chronische gezondheidseffecten dateren van 20 jaar geleden en waren afkomstig uit Australië, later gevolgd door berichten uit de Verenigde Staten en Engeland.² In Nederland heeft het tv-programma *Zembla* in 2010 en recentelijk in 2013 aandacht besteed aan dit onderwerp. In deze berichten wordt een relatie gelegd met blootstelling aan de toxische component tricesylfosfaat (TCP), een bestanddeel van vliegtuigmotorolie.³

TCP is neurotoxisch en chemisch sterk verwant aan sarin, het zenuwgas dat gebruikt werd bij een aanslag in

Medisch Spectrum Twente, Enschede.

Afd. Intensive Care: L.J. de Graaf, MSc, anios IC.

Afd. Neurologie: dr. G. Hageman, neuroloog.

HumanCapitalCare B.V., Enschede.

Ir. B.C.M. Gouders, MBA, arbeidshygiënist.

Aviation Medical Consultation, Bussum.

Drs. M.F.A. Mulder, vrijgevestigd arts-onderzoeker.

Contactpersoon: L.J. de Graaf, MSc (lej.degraaf@gmail.com).

1995 in de metro van Tokio. Cockpitluchtmonsters in commerciële vliegtuigen tonen bij herhaling kleine hoeveelheden TCP,² die ook worden teruggevonden in het bloed van asymptomatische vliegtuigpassagiers,³ maar zelden in urinemonsters.⁶ De primaire blootstellingsroutes voor TCP zijn waarschijnlijk inhalatie of absorptie via de huid.¹ Naast TCP zijn er verscheidene andere agentia in de cockpit en cabine aanwezig, onder andere biociden, bacteriën, schimmels, virussen en endotoxinen.

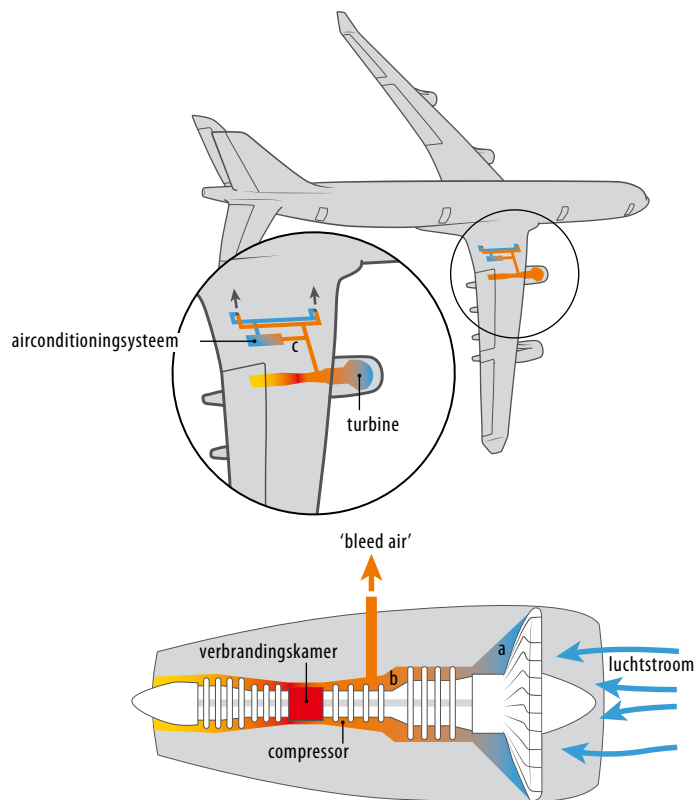
Kortdurende, reversibele ziekteverschijnselen na blootstelling aan al dan niet vervuilde cabinelucht in vliegtuigen die worden gemeld door verkeersvliegers en cabinepersoneel, zijn onder meer luchtwegirritatie, hoofdpijn, misselijkheid en evenwichtsproblemen. Of er ook gezondheidseffecten kunnen optreden door chronische beroepsmatige blootstelling aan relatief lage concentraties TCP is controversieel. Vermoeidheid en cognitieve stoornissen als aandachts- en geheugenproblemen worden genoemd maar ook moeite met dubbeltaken en woordvindstoornissen.⁷

In dit artikel geven wij een overzicht van de beschikbare

literatuur over de nadelige gezondheidseffecten die zich mogelijk kunnen ontwikkelen bij verkeersvliegers en cabinepersoneel door blootstelling aan TCP. In welke mate overige in het vliegtuig aanwezige agentia een rol spelen laten we buiten beschouwing.

ZOEKSTRATEGIE

Omdat er geen geïndexeerde 'medical subject heading'(MeSH)-termen bestaan voor het aerotoxisch syndroom, zochten we in PubMed in de periode 1 januari 1990-13 december 2013 naar relevante artikelen met de zoektermen [aerotoxic syndrome] en [tricresyl phosphate OR organophosphate] als tekstwoorden in titel en abstract in combinatie met [aircraft OR airplane] als sleutelwoord. Een zoekactie in Embase en de Cochrane Library met als zoekterm 'aerotoxic syndrome' leverde geen enkel resultaat op. We trokken de referenties van de 24 relevante artikelen na en verdere informatie werd verzameld via persoonlijke communicatie met experts uit het veld.



FIGUUR Luchtverversingssysteem 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.

LUCHTVERVERSINGSSYSTEEM

Bij de introductie van de eerste straalvliegtuigen eind jaren 50 werden 2 methodes ontwikkeld voor luchtverversing en -drukregulatie in de cabine. Het 'bleed air'-systeem van Rolls Royce werd de standaard, omdat dit systeem lichter was en minder brandstof verbruikte dan het turbocompressorsysteem van Pratt en Whitney. Om in dit systeem de zuurstofvoorziening en het drukbehoud in de cabine gedurende de vlucht te garanderen worden een aantal stappen doorlopen.

Eerst wordt gloeiend hete lucht (tot 600°C) uit de hogedrukcompressor van de turbinemotor aangezogen. Na koeling wordt deze afgetapte lucht ('bleed air'), die onder andere koolstofmonoxide, fosforoxide, TCP en aldehyden bevat, ongefiltreerd afgegeven aan de cabine en de cockpit (figuur). Voor het opstarten van de hoofdmotoren of wanneer tijdens bepaalde vluchtfasen 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.⁸

Voor de smering van motorische componenten wordt een complex synthetisch oliemengsel toegepast, waarbij keerringen olie en lucht van elkaar scheiden. Door constructiefouten of bovengenoemde ontwerpeigenschappen kan er zelfs in een optimaal functionerend systeem een minieme hoeveelheid hydraulische vloeistof lekken (in een Boeing 777 turbine tot 1 l/h). Incidenteel is er sprake van een al dan niet zichtbaar 'fume event', een geurende rookwolk die de cockpit of de cabine vult.⁹ Schattingen over de frequentie hiervan tijdens vluchten variëren van 1 op 2000 tot 1 op 66-131.⁷

Bij een motortemperatuur boven de 350°C leiden chemische reacties tot de vorming van onder meer koolstofmonoxide en een complex toxisch mengsel waarvan 1-5% bestaat uit TCP.^{10,11} Hoewel de meeste commerciële toepassingen zijn beëindigd in 2002, worden TCP's nog steeds als additief in vliegtuigmotorolie toegepast vanwege hun goede geleidende, anticorrosieve en brandvertragende eigenschappen. De nieuwste generatie verkeersvliegtuigen, waaronder de Boeing 787 Dreamliner, heeft een aparte elektrisch aangedreven compressor, waardoor er geen afgetapte lucht van de motor ongefiltreerd de cabine wordt ingeblazen.

BLOOTSTELLING AAN TCP EN ISOMEREN

In het begin van de jaren 30 tijdens de 'drooglegging' in de VS kregen 20.000-50.000 personen 'ginger paralysis'. Deze aandoening was het gevolg van het drinken van 'Jamaica ginger' dat bleek te zijn verontreinigd met tri-orthocresylfosfaat (TOCP), een isomeer van TCP. In 1959 deed zich

een soortgelijke intoxicatie met circa 10.000 slachtoffers voor in Marokko waar olijfolie bleek te zijn vermengd met vliegtuigolie.¹² En in 1995 viel een onbekend aantal slachtoffers in China door meel dat vervuild was met TCP.

Orale blootstellingsincidenten zijn in de literatuur frequenter beschreven dan inhalatoire blootstellingsincidenten. Ondanks deze beperking is er door de American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) in 1971 een 'Immediately dangerous to life or health concentrations'(IDLH)-niveau vastgesteld. De IDLH is gedefinieerd als de blootstelling aan luchtverontreiniging die potentieel letaal is, permanente irreversibele gezondheidsschade teweegbrengt of het onmogelijk maakt om de blootstelling te ontvluchten.

De door de ACGIH vastgestelde IDLH voor inhalatie van TOCP is gebaseerd op beschikbare gegevens over orale toxiciteit en wordt geschat op 40 mg/m³. Voor andere TCP-isomeren bestaan geen gezondheidsgrenzen. De ACGIH stelt dat een orale dosis van 6-7 mg/kg leidt tot een ernstige paralyse, wat overeenkomt met het inademen van 300 mg/m³ gedurende 30 min.¹³

De TOCP-concentratie in vliegtuigmotorolie moet tegenwoordig minder dan 0,2% zijn van de totale concentratie TCP.¹⁴ De norm voor de toelaatbare concentratie TOCP is 100 µg/m³ en stamt nog uit de jaren 50. Er is een zodanige interindividuele gevoeligheid voor TOCP dat er geen veilige blootstellingsgrens te stellen is volgens de World Health Organization.

'Cabin air'-studie Een van de grootste onderzoeken naar de luchtkwaliteit in vliegtuigen is de 'Cabin air'-studie van de Britse Cranfield University uit 2011. Tijdens 100 vluchten in 5 verschillende typen vliegtuigen, onder andere Boeing en Airbus, werden metingen naar TCP's en vluchtige organische stoffen verricht met gaschromatografie en spectrometrie. Bij 23 vluchten werden lage concentraties TCP of TOCP gemeten. De maximale luchtconcentratie voor TOCP was 22,8 µg/m³ met een maximum van 28,5 µg/m³ voor het totaal van alle TCP-isomeren. Na afloop van de vlucht vulden in totaal 552 bemanningsleden een vragenlijst in. Tijdens 38 vluchten werden 60 meldingen gemaakt van een geurende lucht of rook tijdens één of meerdere fases van de vlucht.¹⁵

Recent heeft een Nederlands gecertificeerd onderzoeksbureau, op verzoek van KLM, veegmonsters genomen en luchtmetingen verricht ter bepaling van de TCP-concentratie in de cockpits van KLM-toestellen Boeing 737 onder operationele condities. Bij 37 van de 80 luchtmetingen werden concentraties TCP-isomeren in de lucht van de cockpits aangetroffen variërend van 0,5 tot 155 ng/m³. Gedurende de klim- en daalvlucht werden hogere concentraties waargenomen dan tijdens de kruisvlucht. Ook werden veegmonsters van de dashboard ('glareshield') van de cockpits genomen. De som van de

TCP-isomerenconcentraties varieerde van minimaal 0,01 tot maximaal 0,06 ng/m². Hiermee werd bevestigd dat de TCP neerslaat op de glareshield. TOCP werd bij zowel de luchtmetingen als de veegmonsters niet aangetroffen.¹⁶

NEUROTOXICITEIT

TCP is een mengsel van 10 verschillende isomeren; de isomeer TOCP is toxischer dan de meta- en paravormen. TOCP wordt omgezet in cresylsaligeninefosfaat en acetylcholinesterase; cresylsaligeninefosfaat is een krachtige, irreversibele remmer van butyrylcholinesterase, een enzym dat organofosfaatmoleculen in de bloedbaan neutraliseert en ontgift ('bioscavenger').¹⁷ TOCP staat bekend als veroorzaker van organofosfaatgeïnduceerde vertraagde neurotoxiciteit.^{18,19}

De acute toxische effecten van organofosfaten als TCP zijn algemeen bekend. Een intoxicatie kan leiden tot een irreversibele remming van acetylcholinesterase. Dit veroorzaakt een ophoping van acetylcholine in de synapsspleet waardoor een aanhoudende prikkeling van neuronen plaatsvindt.²⁰ De gebruikelijke impulsoverdracht is daardoor niet meer mogelijk en er ontstaat een al dan niet acuut cholinerg beeld. In een latere fase – het intermediaire stadium – ontstaat een subacute ataxie door Wallerse degeneratie van axonen en myeline in zowel het centrale als perifere zenuwstelsel.¹⁰ Het laatste stadium wordt gekenmerkt door chronische neurologische verschijnselen, zoals een polyneuropathie van het uitgestelde type ('delayed neurotoxicity').

Bij neuropathologische studies zijn in de cortex, het cerebellum en de hippocampus afwijkingen met neuronale celdood gevonden. Deze afwijkingen zijn het gevolg van vroege necrose of vertraagde apoptose door het blokkeren van een aantal essentiële enzymsystemen door blootstelling aan organofosfaten.¹⁸

GENETISCHE GEVOELIGHEID

Het metabolisme van organofosfaten wordt beïnvloed door een aantal genen, bijvoorbeeld van paraoxonase-1 (PON1) en cytochroom(CYP)-P450.²¹ Het CYP-enzym is betrokken bij de eerste fase in de biotransformatie van lichaamseigen maar ook lichaamsvreemde stoffen. De activiteit van PON1 speelt een belangrijke rol bij de afbraak van organofosfaten. Chronische blootstelling aan organofosfaten is ook een bekende risicofactor voor de ziekte van Parkinson.²² Een *PON1-55*-genmutatie geeft een 2-5 keer verhoogde kans op deze ziekte.²³

Zowel de CYP- als de PON1-activiteit zijn genetisch gedetermineerd, waarbij individuen verschillende hoeveelheden van dit enzym tot expressie brengen (polymorfisme).²⁴ Genetische variatie van het gen dat codeert voor CYP of PON1 kan de enzymactiviteit reduceren met een inefficiënte detoxificatie als gevolg.

Verkeersvliegers ondergaan regelmatig een al dan niet periodieke vliegmedische keuring. Van tevoren worden andere neurologische aandoeningen die kunnen interfereren met de veilige uitoefening van hun beroep uitgesloten. Bij mensen met een specifiek genotype en daardoor een minder actief enzym kan chronische blootstelling aan TCP meer neurotoxische schade van het cholinerge systeem veroorzaken.^{18,19,21,25}

HERSENSCHADE

Door cerebrale schade lekken neuronale en gliale eiwitten door de bloed-hersenbarrière in de circulatie, waar ze zich gedragen als antigenen; hierdoor ontstaan autoantilichamen.¹⁸ Er is onderzoek verricht naar de concentratie van circulerende autoantilichamen (IgG) tegen een panel van 7 herseneiwitten in sera van een groep van 34 bemanningsleden en 12 gezonde controlepersonen. Deze herseneiwitten (NFP, tubuline, tau, MAP-2, MBP, GFAP en S100B) worden geacht gevoelig te zijn voor neuronale degeneratie. De groep bemanningsleden, zowel verkeersvliegers als cabinepersoneel, hadden klachten na blootstelling aan de emissies van lucht afkomstig uit het airconditioningsysteem. De klachten bestonden met name uit geheugen- en evenwichtsproblemen, hoofdpijn, vermoeidheid, spierzwakte en duizeligheid. Het serum werd ongeveer 2-4 weken na de laatste blootstelling afgenomen; ook werd bij een verkeersvlieger serum afgenomen voorafgaande en na afloop van een vlucht (zonder fume-event). Bij de bemanning werd een significante verhoging van IgG-autoantilichamen gemeten vergeleken met de controlegroep. In het serum van de verkeersvlieger na afloop van de vlucht werd een stijging van IgG gericht tegen verscheidene herseneiwitten gevonden.²⁶

Met een PET-hersenscan zijn aanwijzingen gevonden voor organische hersenschade onder cabinepersoneel met gezondheidsklachten na blootstelling aan dampen afkomstig uit de APU. Een luchtanalyse ter plaatse is niet verricht. Er werden duidelijk verminderde frontale en toegenomen occipitale functies gezien met een afgenomen activiteit in sommige limbische gebieden, waaronder in de amygdalaregio.²⁷

FEIT OF FABEL?

Ondanks beperkt beschikbare blootstellingsgegevens is TCP daadwerkelijk aangetoond in de cockpit en in de cabine van straalvliegtuigen. Verscheidene Amerikaanse gezondheidsorganisaties, de Occupational Safety and Health Administration, de National Institute for Occupational Safety and Health en de ACGIH, hebben zeer lage grenswaarden vastgesteld, die indiceren dat ook bij langdurige geringe blootstelling nadelige gezondheidseffecten te verwachten zijn. Tot op heden zijn er geen valide

wetenschappelijke studies waaruit blijkt dat TCP's zich ophopen in het lichaam van vliegend personeel. Er lijken echter wel klinische aanwijzingen te zijn dat bij verkeersvliegers en bemanning blootstelling aan de emissie van afgetapte lucht gepaard gaat met bepaalde gezondheidsrisico's. In welke mate de relatief grote blootstelling tijdens fume-events een rol speelt, is nog onduidelijk.

Chronische blootstelling aan relatief lage concentraties luchtverontreinigende stoffen in vliegtuigen kan leiden tot blijvende gezondheidseffecten, soms pas na jaren. Eventueel herstel is dan niet mogelijk, omdat de blootstelling herhaaldelijk plaatsvindt. Het is mogelijk dat er sprake is van een combinatie van meerdere neurotoxische stoffen met mogelijk synergetische effecten.

Alternatieve verklaringen voor de gezondheidsklachten bij verkeersvliegers en bemanning werden al in de inleiding genoemd. Naast neurotoxische schade als mogelijk gevolg van TCP-blootstelling dient rekening gehouden te worden met factoren als stralingsblootstelling, ozon, werktijden en tijdzones, verplichte vaccinaties of medicatie, vochtigheidsgraad, of luchtdruk in de cockpit of cabine.

Het fenomeen 'aerotoxisch syndroom' kan wat ons betreft worden bestempeld als te klein voor een feit, maar te groot voor een fabel. Een uitgebreid epidemiologisch en toxicologisch onderzoek, met medewerking van de luchtvaartmaatschappijen, kan helpen verbanden te leggen en factoren te traceren rond de arbeidsgerelateerde gezondheidseffecten bij deze beroepsgroep.

- **De combinatie van klachten en symptomen die te herleiden zijn tot het inademen van vervuilde lucht in vliegtuigen staat bekend als het aerotoxisch syndroom.**
- **Hoewel hard bewijsmateriaal ontbreekt, zijn er aanwijzingen dat bij piloten en bemanning blootstelling aan cabinelucht gepaard gaat met zekere gezondheidsrisico's.**
- **Lekkage van oliecomponenten, inclusief organofosfaten, in turbinemotoren is inherent aan het technisch ontwerp ervan.**
- **Organofosfaten, zoals tricresylfosfaat (TCP), zijn in hun werking verwant aan de zenuwgassen tabun en sarin.**
- **Bij mensen met een specifiek genotype en daardoor een verminderde activiteit van een essentieel enzym kan blootstelling aan TCP meer neurotoxische schade veroorzaken.**

Dit artikel maakt deel uit van een serie artikelen in het NTvG over public health.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 26 februari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A6912

➤ KIK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- Mackenzie Ross SJ, Harper AC, Burdon J. Ill health following reported exposure to contaminated air on commercial aircraft: psychosomatic disorder or neurological injury? *Journal Of Occupational Health And Safety - Australia and New Zealand.* 2006;22:521-8.
- Denola G, Hanhela PJ, Mazurek W. Determination of tri cresyl phosphate air contamination in aircraft. *Ann Occup Hyg.* 2011;55:710-22.
- Liyasova M, Li B, Schopfer LM, et al. Exposure to tri-o-cresyl phosphate detected in jet airplane passengers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;256:337-47.
- Winder C, Fonteyn P, Balouet JC. Aerotoxic syndrome: a descriptive epidemiological survey of aircrew exposed to in-cabin airborne contaminants. *Journal Of Occupational Health And Safety - Australia and New Zealand.* 2002;18:321-38.
- Cox L, Michaelis S. A survey of health symptoms in BAe 146 aircrew. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand.* 2002;18:305-12.
- Schindler BK, Weiss T, Schütze A, et al. Occupational exposure of air crews to tricresylphosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events. *Arch Toxicol.* 2013;87:645-8.
- Winder C. Hazardous chemicals on jet aircraft: case study-jet engine oils and aerotoxic syndrome. *Curr Top Toxicol.* 2006;3:65-88.
- Netten van C. Analysis of two jet engine lubricating oils and a hydraulic fluid: their pyrolytic breakdown products and their implication on aircraft air quality. *Air Quality and Comfort in Airliner Cabins.* 2000;61-75.
- Van Netten C. Air quality and health effects associated with the operation of the Bae 146-200 aircraft. *Appl Occup Environ Hyg.* 1998;13:733-9.
- Netten van C. Aircraft air quality incidents, symptoms, exposures and possible solutions. *Proceedings of the BALPA Air Safety and Cabin Air Quality International Aero Industry Conference.* 2005;243-53.
- Bobb AJ, Still KR. Known harmful effects of constituents of jet oil smoke. *TOXDET-03-04. Naval Health Research Center Detachment (Toxicology).* 2003.
- Smith HV, Spalding JM. Outbreak of paralysis in Morocco due to ortho-cresyl phosphate poisoning. *Lancet.* 1959;274:1019-21.
- Documentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations. Triorthocresyl phosphate. Washington: National Institute for Occupational Safety and Health; 1994.
- Mattie DR, Hoeflich TJ, Jones CE, et al. The comparative toxicity of operational Air Force hydraulic fluids. *Toxicol Ind Health.* 1993;9:995-1016.
- Crump D, Harrison P, Walton C. Aircraft cabin sampling study; the final report. Bedford: Cranfield university; 2012.

- 16 TNO-rapport. R11976.Onderzoek naar aanwezigheid en concentratie van tricresylfosfaten in de cockpits van KLM Boeing 737 toestellen tijdens normale operationele condities. Hoofddorp: TNO; 2013.
- 17 Carletti E, Colletier JP, Schopfer LM, et al. Inhibition pathways of the potent organophosphate CBDP with cholinesterases revealed by X-ray crystallographic snapshots and mass spectrometry. *Chem Res Toxicol*. 2013;26:280-9.
- 18 Abou-Donia MB. Organophosphate ester induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Occup Health*. 2003;58:484-97.
- 19 Schopfer LM, Furlong CE, Lockridge O. Development of diagnostics in the search for an explanation of aerotoxic syndrome. *Anal Biochem*. 2010;404:64-74.
- 20 Vos EMAW, Hens JJH, Lau HS, Boon ES, Bartelink AKM. Intoxicatie met organofosforverbindingen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146:34-7.
- 21 Moreno-Banda G, Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, et al. Maternal exposure to floricultural work during pregnancy, PON1 Q192R polymorphisms and the risk of low birth weight. *Sci Total Environ*. 2009;407:5478-85.
- 22 Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA. A meta analysis of Parkinson disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*. 2000;21:435-40.
- 23 Manthripragada AD, Costello S, Cockburn MG, Bronstein JM, Ritz B. Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure and Parkinson disease. *Epidemiology*. 2010;21:87-94.
- 24 Davies HG, Richter RJ, Keifer M, Broomfield CA, Sowalla J, Furlong CE. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reverse with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet*. 1996;14:334-6.
- 25 Wenker MAM, Pullens PHJ, Kezic S, Monster AC, van der Laan G, de Wolff FA. Genetisch polymorfisme en chronische toxische encefalopathie. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratorium Geneeskunde*. 1999;24:228-31.
- 26 Abou-Donia MB, Abou-Donia MM, ElMasry EM, Monro JA, Mulder MF. Autoantibodies to nervous system-specific proteins are elevated in sera of flight crew members: biomarkers for nervous system injury. *J Toxicol Environ Health*. 2013;76:363-80.
- 27 Heuser G, Aguilera O, Heuser S, Gordon JD. Clinical Evaluation of Flight Attendants after Exposure to Fumes in Cabin Air. *BALPA Conference Proceedings*. 2005;105-10.