

Bartosz Bilski

INTERAKCJE MIĘDZY DZIAŁANIEM HAŁASU I CZYNNIKÓW OTOTOKSYCZNYCH W ŚRODOWISKU PRACY

INTERACTIONS BETWEEN NOISE AND OTOTOXIC AGENTS IN THE WORK ENVIRONMENT

Z Katedry Profilaktyki Zdrowotnej

Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE Znanych jest wiele substancji działających ototoksycznie w warunkach przemysłowych. Czynniki ototoksyczne wchodzić mogą w szereg interakcji z hałasem – głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój zawodowego uszkodzenia słuchu. Złożoność tych zależności powoduje, że łatwiejsze do oceny interakcji wydają się kontrolowane badania na zwierzętach. Jednakże wyniki badań doświadczalnych dotyczą wysokich poziomów narażenia. Takie poziomy ekspozycji w warunkach przemysłowych są rzadko spotykane. Dane umożliwiające szacowanie ryzyka uszkodzenia słuchu przy narażeniu przemysłowym są ograniczone. Do chwili obecnej podjęto prace nad analizą skutków łącznego działania hałasu i niektórych substancji z grupy rozpuszczalników organicznych, tlenku węgla oraz metali ciężkich. Wśród substancji z grupy rozpuszczalników organicznych wykazano działanie synergistyczne hałasu i dwusiarczku węgla oraz hałasu z toluenem na poziomie ślimaka. Interakcje na wyższych poziomach drogi słuchowej między tymi substancjami a hałasem mają prawdopodobnie charakter addycyjny. W przypadku tlenku węgla dopiero przy wysokich stężeniach tej substancji mogą pojawiać się efekty synergistycznego działania z hałasem. Uważa się, że mechanizm interakcji między tlenkiem węgla a hałasem jest zależny od działania hipoksyjnego tego pierwszego. Zmniejszenie dostępności tlenu pogłębia zaburzenia metaboliczne powodowane przez hałas. Należy jednak dodać, że charakter interakcji może być dość złożony, gdyż tlenek węgla (odmiennie niż hałas) powoduje również uszkodzenia pozaślimakowe. W przypadku łącznego narażenia na metale ciężkie i hałas (o poziomie 68-72 dB) stwierdzono w badaniach doświadczalnych pojawienie się efektów kardiotoksycznych, których nie obserwowano przy narażeniu izolowanym na te czynniki. Fakt ten może świadczyć o potencjalnie szerszym zakresie możliwych interakcji między czynnikami toksycznymi i hałasem niż tylko w odniesieniu do narządu słuchu. W dalszych badaniach konieczna jest analiza, w jakim zakresie winno być uwzględnione działanie czynników ototoksycznych w ocenie ryzyka ubytku słuchu w warunkach przemysłowych. Uwzględnienie wpływu tych substancji w miejscu pracy wymagałoby rozważenia weryfikacji zasad profilaktyki medycznej oraz normatywów higienicznych narażenia na hałas. *Med. Pr.* 2003; 54 (5): 481–485

SŁOWA KLUCZOWE: ototoksyczność, hałas, interakcje, uszkodzenie słuchu

ABSTRACT There is a large number of well known substances, which exert an ototoxic effect in industrial settings. Ototoxic agents may be involved in many interactions with noise, the main factor responsible for the development of occupational hearing loss. Owing to the complexity of these relationships, their assessment is easier if controlled trials are carried out on animals. However, the results of experimental studies apply to high exposure levels, which are very rarely observed in industrial conditions.

Data useful in estimating risks of hearing loss induced by industrial exposure are scarce. Until quite recently, the studies have focused on the combined effects of noise and chemicals of such groups as organic solvents, carbon monoxide or heavy metals. In the former group, a synergistic effects of noise and carbon disulfide as well as noise and toluene have been revealed at the cochlear level. Interactions between these chemicals and noise at the higher levels of the auditory system are most likely of an additive nature. Synergistic effect of carbon monoxide and noise may occur only at high concentrations of this substance. It is believed that the mechanism responsible for the interaction between carbon monoxide and noise depends on the hypoxemic effect of the former. A diminished access to oxygen exacerbates noise-induced metabolic disorders. However, it should be stressed that the nature of an interaction may be rather complex, because carbon monoxide (contrary to noise) also induces retrocochlear damage. As to the combined exposure to heavy metals and noise (range, 68-72 dB), the occurrence of cardiotoxic effects, not observed in single exposure to those agents, has been found in experimental studies. This may evidence a potentially wider range of possible interactions between toxic agents and noise not only in respect of the hearing organ. In further studies it seems essential to find out to what extent the effect of ototoxic agents should be taken into account in assessing the risk of hearing loss in industrial settings. If the effects of these agents in the work environment are taken into account then it will be necessary to verify the medical prevention criteria and hygiene norms regarding noise exposure. *Med Pr* 2003; 54 (5): 481–485

KEY WORDS: ototoxicity, noise, interactions, hearing loss

Nadesłano: 7.06.2002

Zatwierdzono: 11.08.2002

Adres autora: Smoluchowskiego 11, 60-179 Poznań, e-mail: bilskib@polbox.com

© 2003, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

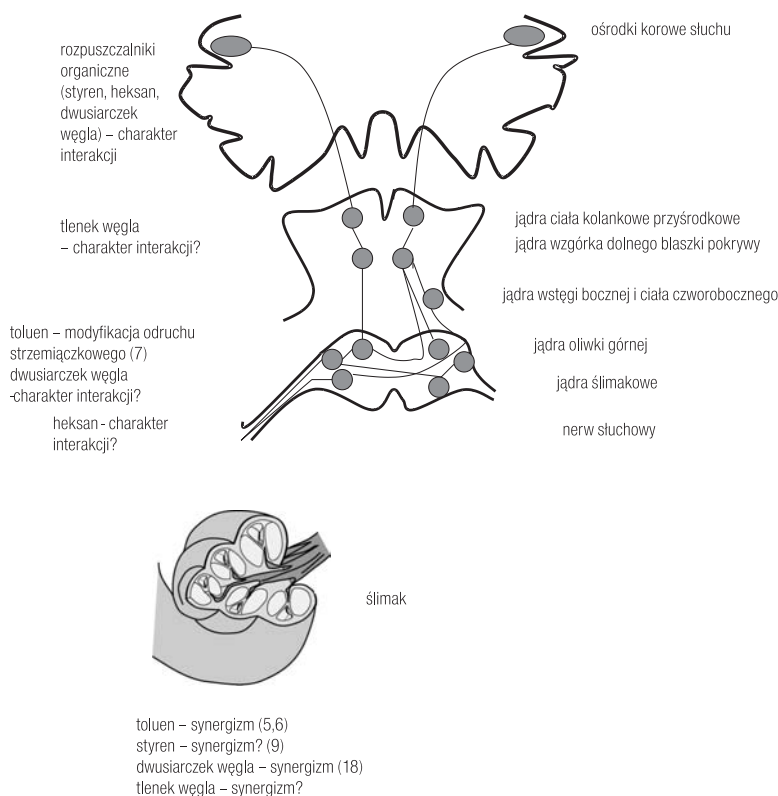
W chwili obecnej znanych jest wiele substancji działających ototoksycznie w warunkach przemysłowych. Czynniki o działaniu ototoksycznym wchodzić mogą w szereg interakcji z hałasem, który według danych statystycznych jest najczęściej występującym czynnikiem szkodliwym na stanowiskach pracy. Na wystąpienie wzajemnych interakcji wpływ z pewnością mogą mieć poziomy ekspozycji na hałas i substancje ototoksyczne, sekwencja czasowa narażeń oraz pozostałe czynniki osobnicze, behawioralne i pozazawodowe. Łączne działanie czynników uszkadzających słuch może mieć charakter addycyjny (proste sumowanie efektów), synergistyczny (nasilenie skutków), bądź też antagonistyczny. W przypadku łącznego działania hałasu i czynników ototoksycznych możemy zaobserwować efekty addycyjne i synergi-

styczne. Na charakter interakcji wpływ mogą mieć ponadto następujące czynniki:

- poziom i charakter narażenia na hałas i czynniki ototoksyczne,
- miejsce działania substancji chemicznej w obrębie drogi słuchowej (ryc. 1).

Umieszczenie zmian powodowanych przez substancje ototoksyczne może determinować na drodze dwóch mechanizmów charakter wzajemnych oddziaływań:

- anatomiczny – substancja ototoksyczna działa w obrębie struktur typowo uszkadzanych przez hałas,
- funkcjonalny – substancja działa na funkcje ośrodków modyfikujących wrażliwość struktur uszkadzanych przez hałas.



Ryc. 1. Możliwe poziomy interakcji między związkami z grupy rozpuszczalników organicznych (lotnych związków organicznych) oraz tlenku węgla z hałasem.

Złożoność zależności powoduje, że łatwiejsze do oceny wydają się kontrolowane badania na zwierzętach. Mimo opublikowania w ostatnich dwudziestu latach szeregu prac na ten temat, dane umożliwiające szacowanie ryzyka uszkodzenia słuchu przy takich narażeniach są ograniczone. Do chwili obecnej podjęto prace nad analizą skutków łącznego działania hałasu i niektórych substancji z grupy rozpuszczalników organicznych, tlenku węgla oraz metali ciężkich.

ROZPUSZCZALNIKI ORGANICZNE

Toluen

Toluen wykazuje działanie uszkodzające zarówno w stosunku do elementów strukturalnych ślimaka, jak i do struktur leżących powyżej. W badaniach z wykorzystaniem mikroskopu skaningowego u szczurów narażonych na toluen stwierdzono zmiany w narządzie Cortiego (1). Zmiany te były jednak nieco odmienne od tych, spotykanych w przypadku narażenia na hałas. Owszem, anatomiczne ognisko uszkodzeń stanowiły komórki słuchowe zewnętrzne (OHC's), lecz były one uszkodzane w odmiernej kolejności i w odmienny sposób. Łączne narażenie na działanie toluenu i hałasu powodowało uszkodzenie w następującej kolejności: trzeci, drugi i pierwszy rząd komórek słuchowych zewnętrznych (1). Jednocześnie wykazano, że toluen nie wpływa na rzęski, powoduje natomiast bezpośrednio niszczenie komórek słuchowych. Tymczasem hałas zgodnie z mechaniczną teorią

uszkodzenia powoduje widoczne zmiany w obrębie stereocyliów (2–4). Podobne jednak umiejscowienie zmian może sugerować wystąpienie efektów addycyjnych lub synergistycznych przy narażeniu łącznym. Wykazano, że istnieje jeszcze jeden czynnik, który modyfikuje nasilenie zmian – jest nim sekwencja narażeń. Skutki łącznego działania toluenu i hałasu ulegają nasileniu, gdy narażenie na toluen wyprzedza ekspozycję na hałas (5,6). Badania Johnsona i wsp. wykazały, że w przypadku takiej ekspozycji progi w badaniu ABR ulegają podwyższeniu 2 do 5 dni po narażeniu. Taka sekwencja narażeń powoduje większe ubytki słuchu (w częstotliwościach 3,15 i 6,3 kHz) niż wynikające z prostego sumowania działania obu czynników osobno (5). Mechanizm tego zjawiska nie został dotychczas dokładnie wyjaśniony, choć można go tłumaczyć zmniejszoną wrażliwością komórek słuchowych na stres mechaniczny po ekspozycji na toluen (5). Wyniki przedstawionych badań na zwierzętach mają ograniczoną wartość w ocenie uszkodzenia słuchu w warunkach przemysłowych. Okres narażenia zwierząt był bowiem relatywnie krótki (2 i 4 tygodnie), a poziom ekspozycji na toluen wysoki.

Z kolei badania Moraty (7) w warunkach przemysłowych wykazały również inną etiologię interakcji między oddziaływaniem toluenu i hałasu. W populacji pracowników narażonych łącznie na toluen 100–365 ppm (375–1369 mg/m³) i hałas (88–98 dB-A) istotnie częściej pojawiały się nieprawidłowe wyniki badania odruchów z mięśnia strzemiączkowego. Zjawisko to wskazuje na pozaślimakowy

charakter uszkodzenia, który nie występuje przy izolowanym narażeniu na hałas. Upośledzenie ochronnego odruchu z mięśnia strzemiączkowego może powodować wzrost poziomu energii akustycznej, która dociera do ucha wewnętrznego. Wpływ toluenu modyfikujący działanie hałasu w tym wypadku należałoby określić mianem efektu funkcjonalnego (zależnością funkcjonalną).

Styren

Styren jest związkem wywołującym uszkodzenia ślimakowe i pozaślimakowe (7,8). Szeroki anatomicznie charakter uszkodzeń powodować może złożone interakcje z działaniem hałasu. Stwierdzono, że substancja ta histologicznie wywołuje zbliżone do toluenu uszkodzenia w narządzie Cortiego (9), co może powodować efekt addycyjny. Należy jednak dodać, że styren wykazuje również działanie toksyczne względem zwoju spiralnego (8). Natomiast w badaniach na zwierzętach (10,11) i klinicznych (12) stwierdzono, że przy łącznym narażeniu na hałas i styren, ten drugi nie wpływa istotnie na stan narządu słuchu. Wydaje się, że zastosowana w tych badaniach metodyka mogła determinować ocenę wpływu styrenu na elementy drogi słuchowej. Substancja ta wywołująca może uszkodzenia pozaślimakowe, co wymaga wykorzystania innych badań stanu narządu słuchu niż tylko ocena progów z zastosowaniem techniki ABR i audiometrii tonalnej. W badaniach własnych stwierdzono natomiast, że łączne narażenie na styren i hałas wywołuje istotne podwyższenie progów słuchu dla częstotliwości od 1 do 8 kHz (13). Taki wniosek, odmienny od wcześniejszych publikacji (12,14), mógł pochodzić stąd, że dokonano drobiazgowej oceny hałasu na danych stanowiskach pracy oraz istniało dodatkowo narażenie na dichlorometan (w stężeniu bliskim wartości NDS). Według najnowszych opublikowanych danych w populacji pracowników narażonych wyłącznie na styren w niskich stężeniach i na działanie hałasu średnie progi słuchu są wyższe dla częstotliwości 2, 3, 4 i 6 kHz niż w populacji odniesienia pracowników nienarażonych. W populacji narażonej na te szkodliwości stwierdzono zależność między stężeniem w moczu kwasu migdałowego a ryzykiem ubytku słuchu (15).

Dwusiarczek węgla

Do chwili obecnej przeprowadzono niewiele badań nad skutkami łącznego narażenia na dwusiarczek węgla i hałas (16,17). Dotychczasowe publikacje nie pozwalają na jednoznaczną ocenę charakteru i mechanizmu interakcji między łącznym działaniem tej substancji i hałasu w środowisku pracy. Analizy przeprowadzone dotychczas na małych populacjach pracowników miały dostarczyć dowodów wskazujących na działanie synergistyczne w obrębie ślimaka i pnia mózgu (18). Badania wykonane w IMP w Łodzi wskazują na różne miejsce uszkodzenia drogi słuchowej u narażonych na hałas i dwusiarczek węgla, co autorzy tłumaczą osobniczą wrażliwością na szkodliwe działanie każdej z tych szkodliwości (17).

Mieszaniny rozpuszczalników organicznych

W środowisku pracy najczęściej mamy do czynienia z mieszaninami rozpuszczalników organicznych. W tym przypadku na charakter interakcji między hałasem a składnikami mieszaniny wpływ ma nie tylko stężenie tych substancji, ale również skład jakościowy oraz wzajemnej proporcje między składnikami. Związki z grupy rozpuszczalników organicznych mogą wpływać wzajemnie na siłę działania ototoksycznego. Interakcje o takim charakterze pojawiać się mogą zarówno w obrębie struktur drogi słuchowej, jak i na poziomie narządów metabolizujących te substancje.

Dotychczas przeprowadzono szereg badań (19–21) nad wpływem mieszanin rozpuszczalników organicznych na narząd słuchu. Morata i wsp. wykazała, że izolowane narażenie na hałas oraz na rozpuszczalniki organiczne (mieszanina złożona z 70 ppm toluenu, 40 ppm ksyłenu, 2 ppm benzenu, 20 ppm metyloetyloketonu oraz 16 ppm etanolu) wywołuje wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu, porównywalny (5,0; CI = 1,5–17,5) ze skutkami działania hałasu o poziomie 88–97 dB (za nieprawidłowy audiogram uznawano ubytek słuchu co najmniej 25 dBHL dla jednej częstotliwości z przedziału 0,5–8 kHz) (20). Dodatkowo analizowana w tym badaniu populacja pracowników narażonych na hałas (88–98 dB-A) i toluen (75–1860 ppm) obarczona była znacznie wyższym ryzykiem ubytku słuchu (10,9; 95% CI = 4,1–28,9). Niestety, przedstawione w tej publikacji wyniki nie umożliwiają oceny charakteru interakcji między rozpuszczalnikami a hałasem. Badania Jacobsena i wsp. (19) wskazują natomiast, że łączne narażenie na mieszaniny rozpuszczalników organicznych i hałas w duńskich zakładach przemysłowych powoduje uszkodzenia słuchu o charakterze nieaddycyjnym. Niestety, chociaż w niniejszym badaniu uwzględniono liczną populację pracowników narażonych na te czynniki, ocena narażenia na rozpuszczalniki organiczne miała tylko wyłącznie charakter jakościowy w oparciu o badanie kwestionariuszowe. W populacji pracowników przemysłu farb i lakierów stwierdzono 2,8- i 4,0- wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu w populacji pracowników narażonych na rozpuszczalniki. Ryzyko zależało od poziomów hałasu, na które byli narażeni pracownicy. Stwierdzono addycyjny wpływ hałasu nakładający się na działanie ototoksyczne rozpuszczalników (22). W badaniach własnych (21) dokonano oceny skutków narażenia na rozpuszczalniki organiczne w przemyśle meblowym. Efekty narażenia na hałas (88 dB-A ± 3dB) były porównywalne w badaniach audiometrii tonalnej z konsekwencjami narażenia na mieszaninę rozpuszczalników organicznych (główne składniki mieszaniny to: 1-metoksy-2-propanol, octan butylu, toluen i etanol). W tym badaniu łączne narażenie na mieszaniny ww. substancji nie przekraczało średnio dwukrotnej wartości wskaźnika łącznego narażenia (przy założeniu działania addycyjnego). Niestety, złożony skład mieszaniny rozpuszczalników organicznych oraz brak grupy odniesienia, osób narażonych na rozpuszczalniki i hałas o poziomie poniżej 75 dB, nie pozwolił na ocenę charakteru zachodzących interakcji.

Tlenek węgla

Dotychczasowe badania nad wpływem działania ototoksycznego tlenku węgla sugerują, że widoczny wpływ tlenku węgla na narząd słuchu pojawia się przy dość dużym narażeniu. Badania na zwierzętach wskazują, że dopiero przy stężeniach tlenku węgla powyżej 250 ppm (285 mg/m³) można liczyć się z wystąpieniem efektów synergistycznych z hałasem (23). Niższe stężenia tlenku węgla występujące w warunkach przemysłowych (rzędu dwukrotnej wartości NDS) wydają się nie mieć wpływu na progi słuchu w audiometrii tonalnej u narażonych pracowników (24). Istnieją jednak wyniki prac doświadczalnych u zwierząt, które sugerują wpływ łącznego narażenia na hałas (o poziomie 50–60 dB) i tlenek węgla 58 ppm (66 mg/m³) na zmiany aktywności centralnego układu nerwowego w badaniu elektrofizjologicznych i biochemicznych (25).

Uważa się, że mechanizm interakcji między tlenkiem węgla a hałasem jest zależny od działania hipoksyjnego tego pierwszego. Zmniejszenie dostępności tlenu pogłębia zaburzenia metaboliczne powodowane przez hałas. Należy jednak dodać, że charakter interakcji może być dość złożony, gdyż tlenek węgla (odmiennie niż hałas) powoduje również uszkodzenia pozaślimakowe (26).

Metale ciężkie

Dotychczas opublikowano pojedyncze doniesienia przedstawiające interakcje między skutkami działania hałasu i metali ciężkich (ołów i kadm). Bardzo interesującą zależność dostrzeżono w ich działaniu pozasłuchowym (27). Wiadomo z dotychczasowych badań, że hałas jest niespecyficznym czynnikiem stresogennym, mogącym oddziaływać między innymi na układ krążenia. Conetta w badaniach doświadczalnych stwierdził, że łączne narażenie szczurów na hałas o poziomie 68–72 dB oraz kadm i ołów może powodować pojawienie się zmian w tkance mięśnia sercowego. Histologicznie uszkodzenie manifestowało się hipertrofią komórek mięśniowych, fragmentacją włókien mięśnia sercowego oraz sarkolizą. Natomiast izolowane narażenie na hałas lub wymienione metale w tym badaniu nie powodowało takich zmian. Warto podkreślić, że poziom narażenia na hałas w cytowanej publikacji typowo u człowieka wywołuje wyłącznie skutki pozasłuchowe (28).

PODSUMOWANIE

Dotychczas opublikowane badania nad zależnościami między oddziaływaniem hałasu i czynników ototoksycznych występujących w środowisku pracy są bardzo ograniczone. Przedstawione wyniki badań dotyczą przede wszystkim warunków doświadczalnych, gdzie poziomy narażenia badanych zwierząt są zazwyczaj wysokie. Takie poziomy ekspozycji w warunkach przemysłowych są rzadko spotykane. Wydaje się, wysokie poziomy ekspozycji na substancje ototoksyczne mogą znacząco wpływać na stan narządu słuchu. Natomiast otwarte pozostaje pytanie, w jakim zakresie winno być uwzględnione działanie substancji ototoksycznych

w ocenie ryzyka ubytku słuchu w warunkach przemysłowych. Uwzględnienie wpływu tych substancji w miejscu pracy wymagałoby rozważenia weryfikacji zasad profilaktyki medycznej oraz normatywów higienicznych narażenia na hałas.

PIŚMIENNICTWO

1. Lataye R., Campo P.: Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997; 19: 373–382.
2. Gao W., Ding D., Zheng X., Ruan F., Liu Y.: A comparison of changes in the Stereocilia between temporary and permanent hearing losses in acoustic trauma. *Hear. Res.* 1992; 62: 27–41.
3. Lim D.J., Dunn D.E.: Anatomic correlates of noise induced hearing loss. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1979; 12: 493–513.
4. Thorne P.R., Gavin J.B.: Changing relationships between structure and function in the cochlea during recovery from intense sound exposure. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1985; 94: 81–86.
5. Johnson A.C., Nylen P., Borg E., Hoglund G.: Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol. Stockh.* 1990; 109: 34–40.
6. Johnson A.C., Nylen P.R.: The effects of industrial solvents on hearing. *Occup. Med.* 1995; 10: 623–640.
7. Morata T.C., Dunn D.E., Kretschmer L.W., Lemasters G.K., Keith R.W.: Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scan. J. Work Environ. Health* 1993; 19 (4): 245–254.
8. Lataye R., Campo P., Berthelemy C., Loquet G., Bonnet P.: Cochlear pathology induced by styrene. *Neurotoxicol. Teratol.* 2001; 1: 71–79.
9. Lataye R., Campo P., Loquet G.: Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hear. Res.* 2000; 1–2: 86–96.
10. Yano B., Hender D., Albec R., Mattson J.: Abnormal auditory brainstem responses and cochlear pathology in rats induced by exaggerated styrene exposure regime. *Toxicol. Pathol.* 1992; 20: 1–6.
11. Fetcher L.: Effects of acute styrene and simultaneous noise exposure on auditory function in the guinea pig. *Neurotoxicol. Teratol.* 1993; 15: 151–155.
12. Ssak-Kortsak A.M., Corey P.N., Robertson J.M.: An investigation between styrene and hearing loss. *Ann. Epidemiol.* 1995; 5 (1): 15–24.
13. Śliwińska-Kowalska M., Bilski B., Zamysłowska-Szmytko E., Kotyło P., Fiszer M., Wesołowski W.: Ocena uszkodzeń słuchu u pracowników narażonych na styren i hałas w przemyśle tworzyw sztucznych. *Med. Pr.* 2001; 5: 297–303.
14. Mujiser H., Hoogenolijk E., Hooisma J.: The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicol.* 1988; 49: 331–340.
15. Morata T., Johnson A., Nylen P., Svensson E., Cheng J., Krieg E. i wsp.: Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J. Occup. Environ. Med.* 2002; 44: 806–814.
16. Morata T.: Study of the effects of simultaneous exposure to noise and carbon disulphide on workers hearing. *Scan. Audiol.* 1989; 18: 53–58.
17. Kowalska S., Sułkowski W., Sińczuk-Walczak H.: Ocena stanu słuchu u pracowników narażonych na przewlekłe działanie dwusiarczku węgla i hałasu. *Med. Pr.* 2000; 2: 123–138.
18. Niklasson M., Arlinger S., Ledin T., Möller C., Ödkvist L., Flodin U. i wsp.: Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. *Scand. Audiol.* 1988; 27: 131–136.

19. Jacobsen P., Hein H.O., Suadican P., Parring A.: Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occup. Med. Oxf.* 1993; 43: 180-184.
20. Morata T., Dunn D., Kretschmer L., Lemasters G., Keith R.: Effects of occupational exposure to organic solvents and noise of hearing. *Scand. J. Work Environ. Health* 1993; 19: 245-254.
21. Bilski B.: Ocena ryzyka uszkodzeń słuchu u pracowników narażonych na rozpuszczalniki organiczne [praca doktorska]. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2000.
22. Śwliwińska-Kowalska M., Zamysłowska-Szmytke W., Kotyło P., Fiszer M., Dudarewicz A., Wesołowski W. i wsp.: Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 2001; 5: 335-342.
23. Fechter L.D.: A mechanistic basis for interactions between noise and chemical exposure. *Arch. Complex Environ. Studies* 1989; 1: 23-28.
24. Bojarski K.: Badania nad wpływem równoczesnego oddziaływania hałasu i tlenku węgla na narząd słuchu [praca doktorska]. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1991.
25. Health effects of combined exposures in the work environment. Report of a WHO Expert Committee, Genewa 1981.
26. Kowalska S.: Ocena stanu słuchu i równowagi u osób zawodowo narażonych na działanie tlenku węgla. *Med. Pr.* 1981; 2: 145-151.
27. Conetta J.: Histologic effects of noise in the hearts of laboratory rats exposed to lead and cadmium. *J. Environ. Science Health* 1993; A28: 403-421.
28. International Standard ISO 1999:1975. Acoustic-assessment of occupational noise exposure for hearing conservation purposes. ISO, Geneva 1999.