

Bartosz Bilski

WPŁYW ROZPUSZCZALNIKÓW ORGANICZNYCH NA NARZĄD SŁUCHU

EFFECT OF ORGANIC SOLVENTS ON HEARING ORGAN

Z Katedry Profilaktyki Zdrowotnej

Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry: dr hab. med. J. Wysocki

STRESZCZENIE Praca stanowi przegląd badań nad ototoksycznością rozpuszczalników organicznych. Badania doświadczalne i kliniczne wskazują na szkodliwe oddziaływanie związków z grupy rozpuszczalników organicznych na narząd słuchu, w szczególności toluenu, ksylenu, styrenu, dwusiarczku węgla, *n*-heksanu i trójchloroetylenu. Mogą one działać na różnym poziomie drogi słuchowej. W ocenie ich wpływu na narząd słuchu w warunkach przemysłowych istotne jest uwzględnianie działania hałasu i wzajemnych interakcji między rozpuszczalnikami organicznymi a hałasem. Dalszych badań wymaga ocena, czy w pełni bezpieczne dla narządu słuchu są warunki pracy na stanowiskach, na których nie dochodzi do wystąpienia przekroczeń normatywów higienicznych określonych dla rozpuszczalników organicznych. Med. Pr. 2001; 52; 2; 111–118

SŁOWA KLUCZOWE: zawodowe uszkodzenie słuchu, rozpuszczalniki organiczne

ABSTRACT This paper reviews the studies of ototoxicity of organic solvents. Experimental and clinical studies show some harmful effects exerted on hearing organ by organic solvents, especially by toluene, xylene, styrene, carbon disulfide, *n*-hexane and trichloroethylene. These chemicals may affect different levels of auditory pathways. When assessing these effects in industrial conditions, it is necessary to consider the noise activity and interactions between organic solvents and noise. Further research should focus particularly on one major question on whether workplace conditions free from exceeding hygiene standards of organic solvents are completely safe for workers. Med Pr 2001; 52; 2; 111–118

KEY WORDS: occupational hearing loss, organic solvents

Uszkodzenie słuchu spowodowane czynnikami zawodowymi było przez wiele lat wiązane niemal wyłącznie z oddziaływaniem hałasu. Stosunkowo niedawno zaczęto traktować niektóre wykorzystywane w przemyśle substancje chemiczne (w szczególności rozpuszczalniki organiczne*) jako potencjalne czynniki ototoksyczne. Pierwsze opisy, sugerujące ototoksyczność rozpuszczalników organicznych pojawiły się w latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych (1,2). Jednakże bezsprzecznych dowodów na istnienie takiego działania dostarczają dopiero badania prowadzone od lat osiemdziesiątych do chwili obecnej. Mimo dość dobrze udokumentowanych wyników badań doświadczalnych wskazujących na toksyczne oddziaływanie na narząd słuchu, takich rozpuszczalników jak: ksylen, toluen, styren i in., nadal brak jest na tyle jednoznacznych i pewnych dowodów ototoksyczności tych związków, aby dawały one podstawę do weryfikacji przepisów prawnych z zakresu higieny pracy w odniesieniu do narażonych grup pracowników. Kliniczna ocena szkodliwego wpływu rozpuszczalników organicznych jest trudna zarówno ze względu na skomplikowany proces szacowania samego narażenia na te związki, jak też prawdopodobne ich działanie na różnych poziomach drogi słuchowej.

Rozpuszczalniki organiczne występują najczęściej w postaci mieszanin, których skład i stężenie poszczególnych składników jest różne w zależności od stosowanej technologii produkcji. W niektórych przypadkach potencjalnie ototoksyczny może być sam rozpuszczalnik, w niektórych zaś jego metabolity, których poziom może być zależny od obecności i stężenia innych składników mieszaniny. Dodatkowy

problem w ocenie skutków działania ototoksycznego rozpuszczalników organicznych stanowi fakt, że rozpuszczalniki organiczne występują często w przemyśle łącznie z ekspozycją na hałas.

Rozpuszczalniki organiczne stanowią grupę związków chemicznych dość heterogenną pod względem budowy. Zalicza się do nich węglowodory aromatyczne, alifatyczne, ich pochodne chlorowcowe, alkohole, glikole, estry, etery, ketony i inne. Można określić kilka cech pozwalających zaliczyć związek chemiczny do tej grupy. Typowo jest to lotna ciecz, będąca związkiem organicznym, posiadająca właściwości bardzo dobrego rozpuszczalnika dla związków niepolarnych (w tym związków organicznych o dużej cząsteczce, nierozpuszczalnych w wodzie). Toksyczność rozpuszczalników organicznych związana jest z ich działaniem neurotoksycznym – typowym dla wszystkich związków tej grupy oraz działaniem swoistym, zależnym od specyfiki budowy i metabolizmu danego związku. Ototoksyczność jest efektem działania neurotoksycznego, w tym przypadku w odniesieniu do komórek zmysłowych i elementów drogi słuchowej.

Spośród wielu rozpuszczalników obecnych w środowisku pracy działanie ototoksyczne zostało wykazane w szczególności w stosunku do toluenu, styrenu, izomerów ksylenu, dwusiarczku węgla, trójchloroetylenu oraz *n*-heksanu.

MECHANIZMY DZIAŁANIA OTOTOKSYCZNEGO ROZPUSZCZALNIKÓW ORGANICZNYCH

Jedną z podstawowych właściwości fizykochemicznych rozpuszczalników organicznych jest ich lipofilność. Determinuje ona działanie toksyczne tych substancji w odniesieniu do struktur bogatych w lipidy, takich jak tkanka nerwowa (ich rozpuszczalność w tkance tłuszczowej jest 30–50 razy więk-

*Pojęcie „rozpuszczalniki organiczne” jest popularnym określeniem lotnych związków organicznych (volatile organic compounds, VOC's). Według definicji UE „do grupy lotnych związków organicznych należy związek organiczny, którego prężność par wynosi w temperaturze 293,15 K 0,01 kPa lub więcej”.

sza, aniżeli w innych tkankach). Łatwo pokonują barierę krew-mózg, penetrując również do struktur w obrębie drogi słuchowej. Uszkodzenie drogi słuchowej, spowodowane przez rozpuszczalniki, może dotyczyć różnego jej poziomu. Zmiany patologiczne mogą występować zarówno w obrębie ślimaka, jak też i bardziej centralnie – w ośrodkach podkorowych i korowych. Wykazano, że miejsce i charakter uszkodzenia drogi słuchowej zależne są od budowy chemicznej związku, natomiast parametry ekspozycji posiadają wpływ na jego głębokość (3). Wykazano, że toluen, podobnie jak i wiele innych rozpuszczalników, przenika poprzez prążek naczyniowy do przestrzeni płynowych ślimaka i drogą dyfuzji dociera do komórek słuchowych. Na poziomie mikroskopowym stwierdzono zmiany patologiczne, zachodzące pod wpływem toluenu w obrębie komórek słuchowych i komórek dwubiegunowych zwoju spiralnego. Badania biochemiczne wskazują, że często występujące w środowisku pracy rozpuszczalniki, takie jak toluen i ksylen, wywołują zmiany w składzie lipidów w obrębie neurytów, zaburzenia w działaniu neurotransmiterów oraz w metabolizmie monoamin (4,5,6).

Hipotetyczne działania ototoksyczne rozpuszczalników organicznych mogą być powodowane przez:

A. Zaburzenia homeostazy i dystrybucji kationów wapnia w komórkach. Działanie takie wykazano na przykładzie najpopularniejszego przedstawiciela tej grupy – toluenu, który powoduje zmiany patologiczne między innymi w obrębie ślimaka (7,8,9,10,11). W badaniach biochemicznych stwierdzono, że toluen powoduje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapnia, uwalnianych z rezerwuarów komórkowych (mitochondriów). Prawdopodobnie ten efekt ma istotny udział w mechanizmie uszkodzenia komórek dla różnych czynników (12,13). Toksyczność tych związków manifestuje się poprzez zmniejszenie mitochondrialnego potencjału przezbłonowego – źródła energii dla regulacji poziomu jonów wapnia oraz poprzez spadek fosforylacji ADP. W efekcie dochodzi do wypływu Ca^{2+} z mitochondriów (14). Taki mechanizm działania toluenu, jak i innych rozpuszczalników, potwierdza zależny od dawki spadek aktywności ATPazy w hodowlach komórkowych (15,16). W świetle powyższych informacji szczególnie interesująca wydaje się hipoteza, która sugeruje podobny mechanizm uszkodzenia komórki, poprzez zaburzoną homeostazę wapnia, przy jednoczesnym narażeniu na toluen i hałas. Tłumaczyłoby to, obserwowane w niektórych badaniach klinicznych, synergistyczne działanie hałasu i rozpuszczalników organicznych. W badaniach na izolowanych komórkach słuchowych zewnętrznych stwierdzono, że toluen w przeciwieństwie do rozpuszczalników nieototoksycznych *in vivo* (np. benzenu) powoduje, wraz z zaburzeniem homeostazy wapnia, skurcz komórek słuchowych (17,18). W badaniach na szczurach stwierdzono, że podobnie jak w odniesieniu do hałasu, komórki słuchowe zewnętrzne są bardziej wrażliwe na działanie toluenu niż wewnętrzne. Porównując zniszczenia w różnych zakrętach ślimaka stwierdzono w badaniach na zwierzętach, że komórki słuchowe, znajdujące się w czę-

ści środkowej i podstawnej ślimaka, były bardziej podatne na działanie toluenu niż pozostałych zakrętów. Jest to efekt odmienny niż w przypadku uszkodzeń słuchu spowodowanych hałasem i innymi czynnikami ototoksycznymi (np. aminoglikozydy), które prowadzą do uszkodzenia komórek słuchowych zakrętu podstawnego i wysokoczęstotliwościowych ubytków słuchu. Toluenu, a także styren powodują głównie uszkodzenia w obrębie średnich częstotliwości.

B. Wpływ na metabolizm fosfolipidów błon komórkowych. Inny możliwy mechanizm działania toksycznego rozpuszczalników organicznych związany jest z ich wpływem na metabolizm fosfolipidów błon komórek słuchowych zewnętrznych lub ich rzęsek, prowadzącym do zaburzenia stabilności. Efekt taki wykazano w stosunku do toluenu (19). Skutkiem tego działania byłaby większa wrażliwość komórek zmysłowych na stres mechaniczny wywołany hałasem, a zatem synergistyczne działanie obu czynników.

C. Interferencje z neuroprzekaznikami. Reakcje tego typu, podobnie jak wymienione powyżej, stwierdzono w odniesieniu do toluenu. Wykazano, że rozpuszczalnik ten może być czynnikiem interferującym z GABA-ergiczną transmisją w drogach związanych z narządami słuchu i równowagi. Toluenu uważany jest za potencjalnego agonistę kwasu γ -aminobenzoowego (GABA) (20).

D. Zmiany w obrębie białek neurofilamentów. Działanie na te elementy ultrastruktury komórki wykazano na przykładzie *n*-heksanu, w tym zwłaszcza jego metabolitu – heksa-2,5-dionu o szczególnym powinowactwie do włókien nerwowych. *n*-Heksan powoduje uszkodzenie pozaślimakowych części drogi słuchowej (nerwu słuchowego). Lokalizacja działania tego związku jest ściśle związana z umiejscowieniem wrażliwych na ten metabolit włókien mielinowych. Heksa-2,5-dion powoduje, poprzez indukcję agregacji neurofilamentów, spadek szybkości przewodzenia impulsów nerwowych w obrębie przewężeń Ranviera (21).

E. Inne specyficzne mechanizmy działania ototoksycznego rozpuszczalników. Mechanizm działania ototoksycznego niektórych rozpuszczalników organicznych może być niecharakterystyczny dla ogółu związków tej grupy. I tak, prawdopodobnie wpływ dwusiarczku węgla na ucho wewnętrzne może być wtórnym efektem w stosunku do zmian w naczyniach tętniczych i zaburzeń w krążeniu (22).

CHARAKTERYSTYKA ROZPUSZCZALNIKÓW ORGANICZNYCH O DZIAŁANIU OTOTOKSYCZNYM

Toluen

Toluen jest rozpuszczalnikiem i półproduktem o bardzo dużym znaczeniu przemysłowym. Wykorzystywany jest przede wszystkim przy wyrobie farb, rozcieńczalników, pigmentów i środków odtłuszczających (23). Znaczne jego ilości stosowane są do wzbogacania benzyny (toluenu poprawia liczbę oktanową) oraz w syntezie licznych związków organicznych. Działanie ototoksyczne toluenu (lecz nie jego metabolitów) zostało wykazane u szczurów narażonych na tę substancję

zarówno na drodze inhalacyjnej, doustnej jak i pozajelitowej (24,25). Stwierdzono, że toluen działa uszkadzająco zarówno w obrębie struktur ślimaka jak i również wyższych odcinków drogi słuchowej.

Uszkodzenie ślimaka

W badaniach za pomocą słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (ABR) stwierdzono, że toluen powoduje podwyższenie progów słuchu, co sugerować może, że to ślimak jest głównym miejscem działania tego związku. Efekt ten, wykazany w latach osiemdziesiątych, został potwierdzony w kontrolowanych badaniach ostatnich lat (26). Narażenie na stężenia inhalacyjne toluenu o wartościach 7500 mg/m³ przez 4 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) powodowało trwałe uszkodzenie słuchu u szczura, które stwierdzono w badaniu ABR. Również w badaniach z wykorzystaniem otoemisji akustycznej (DPOAE) stwierdzono spadek amplitudy sygnału po ekspozycji na ten związek, co dowodzi toksycznego wpływu toluenu na komórki słuchowe (9,27). W badaniach nad ultrastrukturą ucha wewnętrznego po ekspozycji na toluen występujące zmiany w obrębie ślimaka dotyczyły zarówno komórek słuchowych zewnętrznych, jak i, choć w mniejszym stopniu, komórek słuchowych wewnętrznych (10). Najbardziej podatne na działania uszkadzające toluenu był trzeci, a następnie drugi i pierwszy rząd komórek słuchowych zewnętrznych. Inaczej działa na ślimak hałas, uszkadzając w pierwszej kolejności pierwszy rząd tych komórek (28). Toluenu może również powodować zmiany w obrębie innych struktur ucha wewnętrznego. Dotyczyć one mogą prążka naczyniowego (*stria vascularis*), co prowadzi do wtórnych zaburzeń w składzie jonów i ruchu płynów w obrębie ślimaka. Złożone interakcje występują w przypadku łącznej ekspozycji na toluen i hałas, jako że oba czynniki działają uszkadzająco na ten sam element drogi słuchowej – ślimak. Charakterystyczne dla ototoksycznego wpływu toluenu na ucho są ubytki słuchu w zakresie średnich częstotliwości. U szczurów zmiany te są najbardziej widoczne dla częstotliwości 8–24 kHz (zakres częstotliwości słyszalnych dla szczura obejmuje przedział od 250 Hz do 80 kHz) (7).

Działanie pozaślimakowe

Działanie oto- i neurotoksyczne toluenu stwierdzono również w obrębie wyższych, pozaślimakowych odcinków drogi słuchowej. Przemawiają za tym wyniki badań odruchów z mięśnia strzemiączkowego (29). Stwierdzono, że tzw. efekt zanikania odruchu strzemiączkowego (ang. acoustic reflex decay) oceniany u pracowników narażonych na toluen był większy dla stymulacji kontralateralnej. Ponieważ prawidłowy odruch wymaga sprawnego funkcjonowania ośrodków pnia mózgu sugeruje to ich uszkodzenie u osób ekspozycyjnych. Hipoteza ta zgodna jest z obserwacją, że ekspozycja zwierząt doświadczalnych powoduje najwyższe stężenia toluenu w pniu mózgu i mózdzku (30). Potwierdzenie lokalizacji pozaślimakowej uszkodzeń po ekspozycjach na toluen dostarcza również część wyników badań z wykorzysta-

niem techniki ABR. Zarówno u narażonych zwierząt, jak i u ludzi, stwierdzono wydłużenie czasu utajenia fali I oraz odstępów między falami I–III, I–V i III–V. Zmiany w tym badaniu, w porównaniu z grupą kontrolną, występowały statystycznie częściej u osób narażonych przewlekłe na toluen nawet przy braku klinicznie i audiometrycznie stwierdzanych ubytków słuchu. Przy ekspozycjach zawodowych na poziomy toluenu do 364 mg/m³ przez kilkanaście lat odchylenia dotyczyły wszystkich fal i wszystkich interwałów. Niewiele jest badań oceniających zależność między ekspozycją na toluen i efektem ototoksycznym u osób zawodowo narażonych na ten związek. Zależność taką stwierdzono w jednym doniesieniu z zastosowaniem standardowej audiometrii tonalnej. Wykazano, że istnieje zależność pomiędzy wzrostem prawdopodobieństwa uszkodzenia słuchu a stężeniem kwasu hipurowego, który jest metabolitem toluenu (29). Na każdej gram metabolitu w odniesieniu do grama kreatyniny wzrost ryzyka wystąpienia ubytku słuchu wynosił 1,76. Koncentracja kwasu hipurowego w moczu jest obecnie rekomendowanym biochemicznym wskaźnikiem narażenia na toluen w środowisku pracy (AGGIH 1993).

Styren

Styren jest węglowodorem aromatycznym powszechnie wykorzystywanym przy produkcji laminatów poliestrowych, polimerów i kopolimerów (ABS, żywice akrylowo-nitrylowe, kauczuk, lateks butadienowo-styrenowy i inne). Badania środowiskowe wykazują, że największe jego poziomy stwierdzane są przy produkcji laminatów (30). Styren w warunkach przemysłowych wchłania się zarówno przez drogi oddechowe, jak i przez skórę, co wzmacniać może jego, podobnie jak i innych rozpuszczalników organicznych (np. toluenu), potencjalne działanie neuro- i ototoksyczne (23,30).

Podobnie jak toluen, styren działa uszkadzająco zarówno na ślimak, jak i na wyższe odcinki drogi słuchowej. Farmakokinetyka styrenu u zwierząt i ludzi jest podobna, co ma istotne znaczenie dla ekstrapolacji wyników badań doświadczalnych na osoby pracujące w narażeniu na ten związek chemiczny (31).

U zwierząt doświadczalnych ototoksyczność styrenu manifestuje się podwyższeniem progów w badaniu ABR (32). Stwierdzono, że styren jest czynnikiem powodującym degenerację komórek słuchowych zewnętrznych w zakrebie podstawnym i niższym, środkowym ślimaka (32). Podwyższenie progów słyszenia zależy od poziomu ekspozycji. Narażenia na poziomy stężenie rzędu 6720 mg/m³ objawia się podwyższeniem progów słuchu u szczurów w zakresie średnich częstotliwości (dotyczy to częstotliwości 15 kHz, a w nieco mniejszym zakresie 8 kHz), co jest zbliżone do efektów działania ksyleny i toluenu (7). Dłuższa ekspozycja powoduje poszerzenie ubytku słuchu zarówno o częstotliwości wyższe (24, 32, 40 kHz), jak i niższe (poniżej 16 kHz) (32). Natomiast u ludzi efekt działania ototoksycznego styrenu dotyczył w największym stopniu wyższych częstotliwości (8 kHz i powyżej), a wraz z wydłużeniem okresu ekspozycji posze-

rzał się w kierunku częstotliwości niższych (33,34,35). U pracowników narażonych na styren wykazano różnice między średnimi progami słuchu w audiometrii wysokoczęstotliwościowej między dwiema grupami narażonymi na jego stężenia w powietrzu wynoszące odpowiednio 61 mg/m^3 i 131 mg/m^3 (36). Znaczna grupa pracowników narażonych na styren wykazywała nieprawidłowe wyniki w teście mowy zniekształconej i/lub w testach słuchowych odpowiedzi korynych (36).

Badania epidemiologiczne, oceniające stan słuchu osób zawodowo narażonych na styren nie są jednoznaczne. Wydaje się, że bardzo istotnym czynnikiem przy analizie ototoksyczności styrenu jest szczegółowa ocena indywidualnego narażenia na hałas i rozpuszczalniki. Ważne jest też uwzględnienie hałasu jako podstawowego czynnika uszkadzającego słuch. Wyniki sugerują, że przy łącznej ekspozycji na hałas i styren działanie ototoksyczne styrenu jest pomijalne w porównaniu z hałasem (37). Sass-Kortsak i wsp. (37) stwierdziła u osób narażonych na styren w stężeniach poniżej 210 mg/m^3 i hałas o poziomie w zakresie między 85–90 dB-A, zależność jedynie między dawką hałasu a uszkodzeniem słuchu. Nie wykazała natomiast takiej zależności dla styrenu. Tak więc, dotychczasowe badania nie wykazały zależności między skutkami działania ototoksycznego styrenu a poziomami ekspozycji. Jednakże na ilość pochłoniętego związku wpływ ma duża ilość czynników modyfikujących wchłanianie i metabolizm tej substancji, stąd zależność ta nie jest w pełni wyjaśniona (38).

Izomery ksylenu

Izomery ksylenu to powszechnie stosowany składnik farb i lakierów. W środowisku pracy występują często w postaci mieszaniny z innymi węglowodorami.

Narażenie na mieszaninę izomerów ksylenu o poziomie rzędu 7740 mg/m^3 (8 h na dobę przez 5 kolejnych dni) powoduje średniczęstotliwościowy ubytek słuchu (u szczurów dla 8, 16 i 24 kHz) (7). Wykazano, iż ksylen posiada większe działanie ototoksyczne niż toluen (39). Izomery ksylenu wykazują działanie na układ przedsionkowy, nasilając odruch przedsionkowo-okulomotoryczny, podobnie jak kilkanaście pochodnych benzenu z podstawnikami alifatycznymi (m.in. toluen i styren) (20).

n-Heksan

n-Heksan, nierozgałęziony węglowodór alifatyczny, jest wykorzystywany w przemyśle przy produkcji kauczuku, klejów i olejów pochodzenia roślinnego (40,41). Jego metabolity (heksa-2,5-diol, heksa-2,5-dion) powodują występowanie zarówno obwodowej, jak i ośrodkowej aksonopatii wraz z wtórną mielinopatią (42). Takie działanie determinuje powstawanie charakterystycznego dla *n*-heksanu patologicznego spowolnienia prędkości przewodzenia impulsów we włóknach nerwowych. Stwierdzono to zarówno w badaniach doświadczalnych u zwierząt, jak i u narażonych pracowników (41,43). W badaniach ABR u ludzi stwierdzono

wydłużenie latencji fali V i odstępu między falami I–V (44). Badania ABR na zwierzętach dały wyniki zbliżone (45). Stwierdzono przy tym, że progi słuchu zależą od poziomu ekspozycji na ten związek. Przy stosunkowo niewysokich narażeniach na *n*-heksan progi słuchu nie ulegają zmianie. Działanie ototoksyczne pojawia się natomiast przy tych poziomach przy równoczesnej ekspozycji na węglowodory aromatyczne (toluen, izomery ksylenu).

Trójchloroetylen (1,1,2-trichloroetylen)

Trójchloroetylen jest powszechnie wykorzystywany do od tłuszczania i czyszczenia oraz w produkcji farb, pestycydów, wosków oraz lubrykantów (40).

U szczurów związek ten powoduje uszkodzenia słuchu w zakresie średnich i wysokich częstotliwości – 8, 16, 20 kHz (30,46,47,48). Również badania oceniające występowanie ubytków słuchu u pracowników narażonych na tę substancję potwierdzają jej ototoksyczność (49). Powoduje ona obustronne, symetryczne, odbiorcze uszkodzenia słuchu w zakresie wysokich częstotliwości – powyżej 2–3 kHz (49). Stwierdzono, że narażenie środowiskowe na trójchloroetylen (picie zanieczyszczonej wody) wiąże się ze wzrostem ryzyka uszkodzenia słuchu wśród dzieci do lat 9 (50). W badaniach histopatologicznych po ekspozycji na ten związek stwierdzono degenerację komórek zwoju spiralnego przy braku uszkodzenia komórek rzęsatych zewnętrznych. Zmiany były najbardziej wyraźne w zakresie środkowym ślimaka (47). Analiza porównawcza wzrokowych, somatosensorycznych i słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu wykazała, że trójchloroetylen posiada największy wpływ na czynność neuronów drogi słuchowej (51).

Dwusiarczek węgla

Dwusiarczek węgla jest związkiem wykorzystywanym przy produkcji włókien sztucznych oraz środków owadobójczych. Jest to substancja toksyczna, działająca przede wszystkim na układ nerwowy, krwionośny, krwiotwórczy i skórę.

U pracowników narażonych na dwusiarczek węgla stwierdza się wzrost częstości odbiorczych uszkodzeń słuchu. Większość przypadków ma charakter pozaślimakowy (potwierdzony badaniem audiometrii Bekesy'ego i testem SISI). Zmiany umiejscowione są typowo w obrębie nerwu ślimakowego i pnia mózgu – wydłużenie latencji fal I, III, V (52). W badaniach epidemiologicznych wykazano, że w populacji narażonej na hałas rzędu 84–88 dB SPL dwusiarczek węgla powodował pogorszenie słuchu średnio o 5 dB HL. Niedosłuch dotyczył częstotliwości 1 kHz i wyższych (53). Różnice między progami słuchu pomiędzy populacją narażoną i odniesienia w tym badaniu były niewielkie, jakkolwiek istotne statystycznie. Stwierdzono ponadto, że występujące przy narażeniu na dwusiarczek węgla i współlistniejący hałas o umiarkowanym poziomie uszkodzenia słuchu są głębsze i częstsze. Charakterystyczna dla patologii słuchu przy narażeniu na dwusiarczek węgla i hałas jest również większa dynamika i wcześniejszy moment ujawnienia się patologii w au-

diometrii tonalnej. Brak jest jednak danych, w jakim stopniu działanie to należy przypisać dwusiarczce węgla, a w jakim hałasowi.

Również w badaniach na zwierzętach stwierdzono po ekspozycji na dwusiarczek węgla zmiany w zapisie słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (54). Podobnie, jak u ludzi, substancja ta powodowała wydłużenie odstępów międzyszczytowych, sugerując pozaślimakowy mechanizm działania.

Mieszanie rozpuszczalników

W warunkach przemysłowych pracownicy narażeni są dość rzadko na pojedyncze rozpuszczalniki organiczne. Wynika to z dużego wykorzystania tych związków w charakterze substancji rozpuszczających, dla którego to procesu niewielkie różnice w budowie cząsteczki są często nieistotne. W ocenie działań mieszanin rozpuszczalników na narząd słuchu problem stanowi oszacowanie składu mieszaniny oraz rozdzielenie efektów działania poszczególnych związków.

Zależności pomiędzy ubytkami słuchu i narażeniem zawodowym na mieszaniny rozpuszczalników oceniano za pomocą skal samooceny na dużej populacji pracowników – 3284 mężczyzn w wieku 53–74 lat (55). Narażenie na rozpuszczalniki (bez narażenia na hałas) przez 5 lub więcej lat powodowało wzrost względnego ryzyka uszkodzenia słuchu do wartości 1,4 (95% przedział ufności: 1,1–1,9) w porównaniu do grupy nienarażonej. Wyselekcjonowaną podgrupę 51 mężczyzn narażonych na rozpuszczalniki i zgłaszających upośledzenie słuchu zbadano za pomocą audiometrii tonalnej. W podgrupie tej 20 osób spełniało w pełni kryteria zawodowego uszkodzenia słuchu, co potwierdza ototoksyczne działanie mieszanin rozpuszczalników organicznych. Jako obiektywne kryterium określające uszkodzenie słuchu przyjęto średni ubytek słuchu dla częstotliwości 0,5, 1, 2, 3 i 4 kHz wyższy od 20 dB HL (audiometria tonalna). Natomiast ryzyko względne dla osób narażonych wyłącznie na hałas przez co najmniej 5 lat wynosiło w tym badaniu 1,9 (95% przedział ufności: 1,7–2,1). U mężczyzn narażonych zarówno na hałas jak i rozpuszczalniki stwierdzono efekt późniejszy i nieaddycyjny. Do badań autorzy włączyli osoby zawodowo narażone na rozpuszczalniki, farby, lakiery, przy czym ocena narażenia na te związki oparta była na wywiadzie.

W dwudziestoletnich badaniach nad stanem słuchu u 319 pracowników różnych gałęzi przemysłu stwierdzono, że w sektorze chemicznym odsetek osób z ubytkiem słuchu wynosił 23% w porównaniu do 5–8% w grupach bez narażenia na substancje chemiczne (56). Efekty te stwierdzano mimo występowania niższych poziomów hałasu w przemyśle chemicznym (80–90 dB-A) w porównaniu do innych działów (95–100 dB-A). Podobnie wykazano, że u pracowników narażonych na mieszaninę rozpuszczalników (toluen, ksylen, metyloetyloketon i metyloizobutyloketon) występuje większe ryzyko uszkodzenia słuchu w porównaniu z grupą narażoną wyłącznie na hałas (57). Badanie te wskazują nie tylko na ototoksyczne działanie mieszanin rozpuszczalników, lecz

również na ich potencjalnie większy wpływ na narząd słuchu niż w przypadku izolowanej ekspozycji na hałas.

W szerokich badaniach klinicznych, obejmujących audiometrię tonalną, audiometrię słowną, w tym testy mowy zniekształconej, audiometrię impedancyjną, progi odruchów strzemiączkowych i test decay, a także słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu i korowe potencjały wywołane, przeprowadzanych wśród pracowników narażonych na mieszaniny alkoholi i aromatyczne rozpuszczalniki, nie stwierdzono (w audiometrii tonalnej i testach dyskryminacji mowy) mierzalnego uszkodzenia słuchu (przesunięcia progu słuchu). Nieprawidłowości pojawiły się natomiast w badaniach oceniających centralne odcinki drogi słuchowej – w szczególności w testach mowy przerywanej oraz korowych potencjałach wywołanych (36,58).

W warunkach narażenia zawodowego dość często występuje ekspozycja na kilka rozpuszczalników organicznych równocześnie. Często również w procesach technologicznych, w których stosowane są rozpuszczalniki, występuje jednoczesna ekspozycja na hałas. Wzajemne zależności działań ototoksycznych kilku czynników mogą być charakteryzowane jako (59):

A. Addycja (proste sumowanie efektów działania),

B. Synergizm (nasilenie działania w przypadku łącznego działania:

■ działanie koalicyjne – oznacza pojawienie się efektu po ekspozycji łącznej, przy jego braku w stosunku do ekspozycji izolowanych,

■ potencjacja – nasilone działanie dwóch substancji, z których jedna oddzielnie ma mniejsze działanie, a druga takiego nie posiada,

■ kosynergizm – nasilone działanie dwóch substancji, z których każda ma takowe działanie oddzielnie.

C. Antagonizm – jedna spośród dwóch substancji znosi efekty działania drugiej.

Do wzajemnych interakcji między rozpuszczalnikami organicznymi, które mogą mieć potencjalny wpływ na ich działanie ototoksyczne, dochodzić może zarówno na poziomie samego narządu słuchu, jak również na poziomie metabolizowania tych związków. Przykładem mogą być interakcje między toluenem, izomerami ksylenu i *n*-heksanem. Każdy z tych rozpuszczalników może powodować uszkodzenie w obrębie innego odcinka drogi słuchowej. Na każdym szczeblu drogi słuchowej dochodzić może również do odmiennych efektów ich łącznego działania. W przypadku łącznej ekspozycji na izomery ksylenu i *n*-heksan, wykazywano działanie synergistyczne tych substancji w odniesieniu do ubytku słuchu, przy jednoczesnym działaniu antagonistycznym na przewodzenie impulsu nerwowego w nerwie słuchowym. Poprzez wpływ na metabolizm *n*-heksanu zarówno ksylen, jak i toluen powodują spadek stężenia neurotoksycznego heksa-2,5-dionu. Działając w taki sposób, toluen wywiera znaczne działanie hamujące na powstawanie neuropatii obwodowej podczas narażenia na *n*-heksan, ale jednocześnie tylko w niewielkim stopniu zmniejsza patologiczne

zmiany w centralnej składowej ABR (43). Z drugiej zaś strony n-heksan nie wykazuje wpływu na obwodowe uszkodzenie słuchu powodowane przez toluen (60).

W badaniach wykorzystujących technikę słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (64) określono modele łącznego działania najczęściej występujących w przemyśle mieszanin. I tak, w przypadku trójchloroetylenu i toluenu dochodziło do efektu sumowania dawki (addycji) przy stężeniu trójchloroetylenu 14 040 mg/m³ i toluenu 2438–9750 mg/m³. W przypadku łącznych narażeń na ksylen i trójchloroetylen, ksylen i chlorobenzen, chlorobenzen i toluen efekty przy wybranych poziomach stężeń były nieaddytywne (61).

Przy próbach oceny ototoksyczności rozpuszczalników organicznych u ludzi należy zawsze uwzględnić działanie hałasu, który jest podstawowym czynnikiem powodującym zawodowe uszkodzenie słuchu. Jednakże ściśle rozdzielenie wpływu obu tych czynników jest dość trudne, gdyż często występują one łącznie w środowisku pracy. Dodatkowo komplikacje przy ocenie ototoksyczności wprowadza istnienie potencjalnych interakcji między hałasem a rozpuszczalnikami (62). Dlatego kontrolowane badania na zwierzętach wydają się bardziej właściwymi przy wyciąganiu wniosków:

A. Badania na zwierzętach. Badania nad wpływem łącznego działania najpowszechniej wykorzystywanego związku tej grupy – toluenu oraz hałasu wykazały większe uszkodzenia słuchu, niż przy narażeniu na oba te czynniki oddzielnie. Szczególnie interesujące są zależności między kolejnością narażeń na hałas i rozpuszczalniki. Stwierdzono, że działanie uszkadzające słuch u szczurów jest większe, gdy ekspozycja na toluen poprzedza narażenie na hałas (62,63). Mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony, choć można go tłumaczyć zmniejszoną wrażliwością komórek słuchowych na stres mechaniczny po ekspozycji na toluen (64). Uszkodzenie słuchu, gdy ekspozycja na toluen poprzedza działanie hałasu jest większe niż łączny ubytek powodowany przez toluen i hałas działające oddzielnie – dla częstotliwości 3,15 oraz 6,3 kHz (62).

Fechter i wsp. (64), narażając krótkotrwale świnki morskie na hałas i styren o wysokich poziomach, stwierdził podwyższenie progów słuchu dla częstotliwości 8, 12 i 16 kHz. Narażenie na sam styren w tym eksperymencie nie powodowało uchwytanych zmian w stanie słuchu.

W badaniach morfologicznych przy użyciu mikroskopu skaningowego u szczurów narażonych na hałas i rozpuszczalniki organiczne stwierdzono, iż oba te czynniki wywołują nieco odmienne zmiany w narządzie Cortiego (65). Bardziej wrażliwe, zarówno na hałas, jak i na rozpuszczalniki, wydają się komórki słuchowe zewnętrzne. Stwierdzono, że łączne działanie toluenu i hałasu zwiększa uszkodzenia w następującej kolejności: trzeci, drugi i pierwszy rząd komórek słuchowych zewnętrznych (65). Zgodnie z mechaniczną teorią uszkodzenia słuchu powodowanego przez hałas wykazano, że krótkotrwale narażenie powoduje zmiany w obrębie rzęsek komórek słuchowych – ugięcie, przerwanie wiązań mię-

dzy nimi (66,67,68,69). Toluenu nie wpływa na rzęski, powoduje natomiast bezpośrednio niszczenie komórek słuchowych (70).

B. Badania u ludzi. Morata i wsp. (71) oceniała ryzyko wystąpienia uszkodzeń słuchu za pomocą audiometrii tonalnej, impedancyjnej i oceny odruchów strzemiączkowych przy narażeniu pracowników na dość wysokie poziomy hałasu (88–98 dB-A) i toluenu (375–1369 mg/m³). Ekspozycja taka powodowała w grupie narażonej wyłącznie na hałas ryzyko względne uszkodzenia słuchu 4 razy większe (95% przedział ufności: 1,4–12,2) niż w grupie kontrolnej, w grupie narażonej na mieszaniny rozpuszczalników 5 razy większe (1,4–17,5) i aż 11 razy większe (4,1–28,9) u pracowników narażonych na oba te czynniki łącznie. Za nieprawidłowy audiogram uznawano taki, w którym próg dla którejkolwiek z analizowanych częstotliwości (0,5–8 kHz) był równy lub wyższy od 25 dB HL.

Przedstawione dane sugerują, że szczegółowej oceny wpływu rozpuszczalników organicznych na narząd słuchu konieczne są dalsze szerokie i szczegółowe badania na terenie wielu zakładów pracy, w których stosowane są różne technologie produkcyjne z narażeniem na różne lotne związki organiczne. Bardzo istotna wydaje się ocena, czy bezpieczne dla narządu słuchu są warunki pracy na stanowiskach, na których nie dochodzi do wystąpienia przekroczeń wartości NDS. Równie ważna jest także analiza skutków łącznego narażenia na hałas i rozpuszczalniki organiczne w porównaniu z izolowanymi ekspozycjami na te szkodliwości.

PIŚMIENNICTWO

1. Taniowski J.: Badania doświadczalne nad działaniem CS₂ na narząd słuchu i równowagi. *Otolaryngol. Pol.* 1955, 11, 2.
2. Lehnhardt E.: Die Berufsschaden des Ohres. *Arch. Ohren Nasen Kehlkopfheilk.* 1965, 185, 11–242.
3. Spencer P.S., Schaumburg H.: Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs [Review]. *Scan. J. Work Environ. Health* 1985, 11, supl. 1, 53–60.
4. Honma T., Sudo A., Miyagawa M., Sato M., Hasegawa H.: Significant changes in the amounts of neurotransmitter and related substances in rat brain induced by sub-acute exposure to low levels of toluene and xylene. *Ind. Health* 1983, 21, 143–151.
5. Kyrkud T., Kjellstrand P., Haglid K.: Brain lipid changes in rats exposed to xylene and toluene. *Toxicology* 1987, 45, 123–133.
6. Von Euler G., Fuxe K., Bondy S.C.: Ganglioside GM1 prevents and reverses toluene-induced increases in membrane fluidity and calcium levels in rat brain synaptosomes. *Brain Res.* 1990, 508, 210–214.
7. Crofton K.M., Lassiter T.L., Rebert C.S.: Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. *Hear. Res.* 1994, 80, 25–30.
8. Johnson A.C.: The ototoxic effect of toluene and the influence of noise, acetyl salicylic acid, or genotype. A study in rats and mice. *Scand. Audiol. (Supl.)* 1993, 39, 1–40.
9. Johnson A.C., Canlon B.: Toluene exposure effects the functional activity of the outer hair cells. *Hear. Res.* 1994, 72, 189–196.

10. Pryor G.T., Dickinson J., Feeney E., Rebert C.S.: Hearing loss in rats first exposed to toluene as weanlings or as young adults. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1984, 6, 111–119.
11. Sullivan M.J., Rarey K.E., Conolly R.B.: Ototoxicity of toluene in rats. *Nerotoxicol. Teratol.* 1988, 10, 525–530.
12. Masaki N., Kyle M.E., Serroni A., Farber J.L.: Mitochondrial damage as a mechanism of cell injury in the killing of cultured hepatocytes by tert-butyl hydroperoxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989, 270, 672–680.
13. Nicotera P., Bellomo G., Orrenius S.: The role of Ca^{2+} in cell killing [Review]. *Chem. Res. Toxicol.* 1990, 3, 484–494.
14. Gunther T.E., Pfeiffer D.R.: Mechanism by which mitochondria transport calcium [Review]. *Am. J. Physiol.* 1990, 358, 755–786.
15. Bellomo G., Fulceri R., Albano E., Gamberucci A., Pompella A., Parola M., Benedetti A.: Ca^{2+} – dependent and independent mitochondrial damage in hepatocellular injury. *Cell Calcium* 1991, 12, 335–341.
16. Engelke M., Diehi H., Tahti H.: Effects of toluene and n-hexane on rat synaptosomal membrane fluidity and integral enzyme activities. *Pharmacol. Toxicol.* 1992, 71, 343–347.
17. Lim D.J., Dunn D.E.: Anatomic correlates of noise induced hearing loss. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1979, 12, 493–513.
18. Liu Y., Fechter L.D.: Toluene disrupts outer hair cell morphometry and intracellular calcium homeostasis in cochlear cells of guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997, 142, 270–277.
19. LeBel C.P., Schatz R.A.: Effect of toluene on rat synaptosomal phospholipid methylation and membrane fluidity. *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 4005–4011.
20. Tham R., Bunnfors I., Eriksson B., Larsby B., Lindgren S., Odkvist L.M.: Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1984, 54, 58–63.
21. Boekelheide K.: 2,5-Hexanedione alters microtubule assembly. II. Enhanced polymerization of crosslinked tubulin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987, 88, 3, 383–396.
22. Grzesik J., Rzymelka S.: Czynniki ototoksyczne wymagające uwzględnienia w diagnostyce zawodowego uszkodzenia słuchu. *Med. Pr.* 1985, 36, 123–130.
23. Kryteria Zdrowotne Środowiska: Toluen. Tom 52. Łódź, IMP, 1994.
24. Pryor G.T., Howd R.A.: Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1986, 8, 103–104.
25. Pryor G.T., Rebert C.S., Kassay K., Kuiper H., Gordon R.: The hearing loss associated with exposure to toluene is not caused by a metabolite. *Brain Res. Bull.* 1991, 27, 109–113.
26. Lataye R., Campo P., Loquet G.: Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicol. Teratol.* 1999, 21, 267–276.
27. Johnson A.C., Canlon B.: Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear. Res.* 1994, 75, 201–208.
28. Liberman M., Doodds L.: Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear. Res.* 1987, 26, 45–64.
29. Morata T.C., Fiorini A.C., Fischer F.M., Colacioppo S., Wallingford K.M., Krieg E. i wsp.: Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 1997, 23, 4, 289–298.
30. Gospe S.M., Calaban M.J.: Central nervous system distribution of inhaled toluene. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988, 11, 540–545.
31. Bond J.A.: Review of the toxicology of styrene. *Crit. Rev. Toxicol.* 1989, 19, 227–249.
32. Yano B.L., Dittenber D.A., Albee L.R., Mattsson J.L.: Abnormal auditory brain stem responses and cochlear pathology in rats induced by an exaggerated styrene exposure regimen. *Toxicol. Pathol.* 1992, 20, 1–6.
33. Dreschler A.W., Hulst R.J., Tange R.A., Urbanus N.A.M.: The role of high-frequency audiometry in early detection of ototoxicity. *Audiology* 1985, 24, 387–395.
34. Morioka I., Kuroda M., Miyashita K., Takeda S.: Evaluation of organic solvent ototoxicity by the upper limit of hearing. *Arch. Environ. Health* 1999, 54, 341–346.
35. Muijser H., Hoogendijk E., Hooisma J.: The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicol.* 1988, 49, 331–340.
36. Möller C., Odkvist L., Larsby B., Tham R., Ledin T., Bergholtz L.: Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 1990, 16, 189–194.
37. Sass-Kortsak A.M., Corey P.N., Robertson J.M.: An investigation between exposure to styrene and hearing loss. *Ann. Epidemiol.* 1995, 5, 1, 15–24.
38. Brygiert H., Adamski J., Buszewski B.: Zastosowanie monitoringu biologicznego do oceny zawodowego narażenia na styren w przemyśle tworzyw sztucznych. *Med. Pr.* 1998, 5, 439–448.
39. Pryor G.T., Rebert C.S., Howd R.A.: Hearing loss in rat caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J. App. Toxicol.* 1987, 7, 1, 55–61.
40. Rybak L.P.: Hearing: The effects of chemicals. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1992, 106, 677–685.
41. Takeuchi Y., Hisanga N., Ono Y., Shibata E., Saito I., Iwata M.: Modification of metabolism and neurotoxicity of hexane by co-exposure of toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1993, 65, 227–230.
42. Spencer P.S., Schaumburg H.: Pathobiology and neurotoxic axonal degeneration. W: Waxman S.G., red. *Physiology and Pathobiology of Axons*. New York, Raven Press 1978, 265–282.
43. Pryor G.T., Rebert C.S.: Interactive effects of toluene and hexane on behavior and neurophysiologic responses in Fischer-344 rats. *Neurotoxicol.* 1992, 13, 1, 225–234.
44. Chang Y.C.: Neurotoxic effects of n-hexane on the human central nervous system: evoked potential abnormalities in n-hexane polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1987, 50, 269–274.
45. Rebert C.S., Sorenson S.S.: Concentration-related effects of hexane on evoked responses from brain and peripheral nerve of the rat. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1983, 5, 69–76.
46. Crofton K.M., Zhao X.: The ototoxicity of trichloroethylene: extrapolation and relevance of high concentration, short duration animals exposure data. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1997, 38, 101–106.
47. Fechter L.D., Liu Y., Herr D.W., Crofton K.M.: Trichloroethylene ototoxicity: evidence for a cochlear origin. *Toxicol. Sci.* 1998, 42, 28–35.
48. Jaspers R.M.A., Muijser H., Lammers J., Kulig B.M.: Mid-frequency hearing loss and reduction of acoustic startle responding in rats following trichloroethylene exposure. *Neurotoxicol. Teratol.* 1993, 15, 407–412.
49. Szulc-Kuberska J., Tronczyńska J., Latkowski B.: Otoneurological investigations of chronic trichloroethylene poisoning. *Minerva Otorinolaryngol.* 1976, 26, 108–112.
50. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Health Studies: National Exposure Registry – Trichloroethylene (TCE) Subre-

- gistry – baseline – technical report. Washington D. C., US Department of Health and Human Services, 1993
51. Rebert C.S., Day V.L., Matteucci M.J., Pryor G.T.: Sensory-evoked potentials in rats chronically exposed to trichloroethylene: predominant auditory disfunction. *Neurotoxicol. Teratol.* 1991, 13, 83–90.
 52. Sulkowski W.: Audiometria i elektronystagmografia w zatruciach CS₂. Łódź, Studia Mat. Monograf. IMP, 1982.
 53. Sulkowski W.: Badania nad przydatnością kliniczną audiometrii i elektronystagmografii w diagnostyce przewlekłych zatruc dwusiarczkiem węgla. *Med. Pr.* 1979, 30, 135–145.
 54. Rebert C.S., Sorenson S.S., Pryor G.T. Effects of intraperitoneal carbon disulfide on sensory evoked potentials of Fischer 344 rats. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1986, 8, 543–549.
 55. Jacobsen P., Hein H. O., Suadicani P., Parving A., Gyntelberg F.: Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occup. Med. Oxf.* 1993, 43, 180–184.
 56. Bergstrom B., Nystrom B.: Development of hearing loss during long-term exposure to occupational noise. A 20-year follow-up study. *Scand. Audiol.* 1986, 15, 4, 227–234.
 57. Morata T.C., Dunn D.E., Kretschmer L.W., Lemasters G.K., Keith R.W.: Effects of occupational exposure to organic solvent and noise on hearing. *Scan. J. Work Environ. Health* 1993, 19, 4, 245–254.
 58. Odqvist L.M., Arlinger S.D., Edling C., Larsby B., Bergholm L.M.: Audiological and vestibulo-oculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel. *Scand. Audiol.* 1987, 16, 75–81.
 59. Nylen P.: Differing non-additive alterations in different parts of the nervous system of the rat. *Food Chem. Toxicol.* 1996, 34, 1121–1125.
 60. Nylen P.: Organic solvents toxicity in the rat; with emphasis on combined exposure interaction in the nervous system. *Arbete Hals* 1994, 3, 1–50.
 61. Rebert C.S., Schwartz R.W., Svendsgaard D.J., Pryor G.T., Boyes W.K.: Combined effects of paired solvents on the rat's auditory system. *Toxicol.* 1995, 105, 2–3, 345–354.
 62. Johnson A.C., Juntunen L., Nylen P., Borg E., Hoglund G.: Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol. Stockh.* 1988, 105, 56–63.
 63. 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.
 64. Fechter L.D.: Effects of acute styrene and simultaneous noise exposure on auditory function in the guinea pig. *Neurotoxicol. Teratol.* 1993, 15, 151–155.
 65. Lataye R., Campo P.: Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997, 19, 373–382.
 66. 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.
 67. Liberman C.M., Mulroy M.J.: Acute and chronic effects of acoustic trauma: Cochlear pathology and auditory nerve pathophysiology. W: Hamernik R.P., Henderson D., Salvi R., red. *New Perspectives on Noise-induced Hearing Loss.* New York, Raven Press, 1982.
 68. Lim D.J., Dunn D.E.: Anatomic correlates of noise induced hearing loss. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1979, 12, 493–513.
 69. 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.
 70. Lataye R., Campo P.: Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997, 19, 373–382.
 71. 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.
- Adres autora: Dąbrowskiego 79, 60-529 Poznań
Nadesłano: 6.02.2001
Zatwierdzono: 12.03.2001