

Ewa Zamysłowska-Szmytke
Mariola Śliwińska-Kowalska

DZIAŁANIE WYBRANYCH ROZPUSZCZALNIKÓW ORGANICZNYCH NA NARZĄD SŁUCHU I UKŁAD RÓWNOWAGI

THE INFLUENCE OF ORGANIC SOLVENTS ON HEARING
AND BALANCE: A LITERATURE REVIEW

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Audiologii i Foniatrii / Audiology and Phoniatrics Clinic

STRESZCZENIE

Publikacja podsumowuje stan aktualnej wiedzy na temat ototoksycznego wpływu rozpuszczalników organicznych na narząd słuchu i układ równowagi. Przegląd danych literaturowych obejmuje wszystkie istotne badania u ludzi oraz najważniejsze badania na zwierzętach zawarte w bazie PubMed do połowy roku 2012. Ponadto w pracy przedstawiono zalecenia dla celów profilaktyki medycznej opracowane w oparciu o dane literaturowe i badania własne. Wyniki badań, w tym opublikowanych badań własnych, wykazały, że głębokość uszkodzenia słuchu przypisywana narażeniom na te substancje chemiczne może wynosić kilka, kilkanaście dB HL. Uszkodzenia słuchu obserwowano głównie w zakresie wysokich częstotliwości, choć mogą dotyczyć również częstotliwości średnich (0,5–4 kHz). Przy łącznym działaniu rozpuszczalników i hałasu dominuje efekt hałasu. Udokumentowany jest również wpływ rozpuszczalników organicznych na ośrodkową część układu równowagi oraz niewykluczony – na część obwodową (błędnik). Wynikiem uszkodzenia jest zmniejszenie pobudliwości układu przedsionkowego czy asymetria pobudliwości. Mimo że nie jest znana zależność typu dawka–odpowiedź, wyniki dotychczasowych badań wskazują na konieczność objęcia osób narażonych na rozpuszczalniki organiczne badaniami profilaktycznymi pod kątem wykrywania zaburzeń narządu słuchu i równowagi. Podstawowymi badaniami w tym zakresie powinny być, oprócz konsultacji laryngologa/audiologa, badania audiometrii mowy w szumie (hearing in noise test – HINT) oraz posturografii. Med. Pr. 2013;64(1):83–102

Słowa kluczowe: rozpuszczalniki, styren, ksylen, błędnik, słuch, równowaga posturalna

ABSTRACT

This manuscript presents an overview of current knowledge on the influence of organic solvents on the hearing and balance systems. The authors analyzed – the literature data concerning the results of all human and the most relevant animal studies, published until 2012. Moreover, the guidelines for occupational medicine specialists were proposed on the basis of literature review and the authors' own scientific experience. The literature data and our studies revealed the increased risk of hearing loss in workers exposed to organic solvents only, and well documented potentiation of harmful effects of combined exposure to organic solvents and noise. Hearing impairment is mainly observed in high frequencies, but lower frequencies can also be involved (0.5–4 kHz). The impairment induced by exposure to organic solvents is mild, up to several dBs. In the combined exposure to noise and solvents, the noise effect predominates. Organic solvents affect the central pathways of vestibular system although unilateral or bilateral vestibular hypofunction might also be a possible consequence of solvent exposure. Occupational exposure to organic solvents is a risk factor for hearing and balance impairments. Therefore, workers exposed to solvents should be covered by hearing loss prevention programs. Speech in noise test (HINT) and posturography seem to be the most suitable tests for hearing and balance prevention programme for organic solvent exposed workers. Med Pr 2013;64(1):83–102

Key words: organic solvents, styrene, xylene, vestibular, hearing, postural balance

Adres 1. autorki: Klinika Audiologii i Foniatrii, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera,
ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: zamysewa@imp.lodz.pl
Nadesłano: 21 grudnia 2012, zatwierdzono: 22 stycznia 2013

WPROWADZENIE

Cechą charakterystyczną środowiska pracy jest współwystępowanie szkodliwych dla zdrowia czynników fizycznych i chemicznych. Przykładem może być narażenie na rozpuszczalniki organiczne, któremu często towarzyszy hałas o wysokich poziomach. Przy tym rzadkością jest występowanie w środowisku pracy po-

jedynczej substancji chemicznej – najczęściej w procesach produkcyjnych stosowane są mieszaniny rozpuszczalników o bardzo zróżnicowanym składzie. Oddziaływanie na organizm człowieka jest wypadkową interakcji zachodzących między czynnikami szkodliwymi, które występują na danym stanowisku pracy – od prostego sumowania skutków do wzajemnego potęgowania (znacznie rzadziej osłabiania) działania poszczególnych

czynników. Obecnie interakcje między poszczególnymi składnikami środowiska pracy nie są uwzględniane w ocenie higienicznej stanowiska pracy.

Rozpuszczalniki organiczne, ze względu na swoje własności lipofilne mogą oddziaływać zarówno na obwodową, jak i ośrodkową część drogi słuchowej oraz układu przedsionkowego (równowagi). Istnieje dość liczna grupa rozpuszczalników o udowodnionym lub prawdopodobnym wpływie na słuch i układ równowagi, jednak aktualny przegląd piśmiennictwa obejmuje jedynie te związki, których ototoksyczność była przedmiotem wielośrodkowych badań prowadzonych szczególnie intensywnie w ostatnich kilku, kilkunastu latach przy znaczącym udziale Kliniki Audiologii i Foniatrii Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi. Do omawianej grupy należą mieszaniny rozpuszczalników z przeważającym udziałem toluenu i ksylenów oraz styren. Narażenie na wymienione rozpuszczalniki występuje m.in. u malarzy, pracowników zakładów farb i lakierów, zakładów chemicznych, stoczni (toluen, ksylen), rafinerii, a także osób pracujących w kontakcie z paliwami lotniczymi (benzen, ksylen), w procesie produkcji obuwia oraz przy jego naprawach (n-heksan), przy wytwarzaniu plastikowych elementów oraz w zakładach stosujących laminowanie w procesie produkcji, np. w przemyśle jachtowym (styren).

Izolowane narażenie na pojedynczy rozpuszczalnik o działaniu ototoksycznym występuje sporadycznie. Zwykle w procesie produkcji stosowane są mieszaniny o złożonym składzie (np. w przemyśle farbiarskim mieszaniny ksyleny, toluenu, metyloetyloketonu – MEK, metyloizobutyloketonu, octanu etylu, octanu butylu, etylobenzenu i innych). W bardzo licznych gałęziach przemysłu narażeniu na rozpuszczalniki towarzyszy narażenie na hałas, zazwyczaj o umiarkowanie wysokich poziomach (stocznie jachtowe, fabryki farb, fabryki laminatów), jednak czasem przekraczających wartość najwyższego dopuszczalnego natężenia (NDN) dla hałasu, która wynosi 85 dBA (np. stocznie morskie, w których narażenie na hałas sięga 96 dBA).

Przewlekłe narażenie na rozpuszczalniki organiczne, po wielu latach, może prowadzić do rozlanych zmian organicznych mózgu, powodując wiele dolegliwości i nieprawidłowości w badaniu neurologicznym i psychologicznym, określanym jako przewlekła toksyczna encefalopatia. Jednostka ta uznana jest za chorobę zawodową – w wykazie chorób zawodowych, opublikowanych w Rozporządzeniu Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych (1) znajduje się ona w punkcie 1: „Zatrucia ostre

albo przewlekłe lub ich następstwa wywołane przez substancje chemiczne”.

Przewlekłą toksyczną encefalopatię (chronic toxic encephalopathy – CTE) charakteryzuje wiele nieswoistych objawów, takich jak obniżenie sprawności intelektualnej, emocjonalnej, zaburzenia pamięci i koncentracji oraz zawroty głowy (typu nieukładowego). Podstawą rozpoznania jest przeprowadzenie testów poznawczych i behawioralnych oraz ocena poziomu intelektualnego i stanu emocjonalnego w oparciu o badania psychologiczne i neurologiczne. U osób z CTE uwagę zwracają zaburzenia koordynacji ruchowej oraz wydłużenie czasu reakcji na bodźce wzrokowe i słuchowe. Neurotoksyczne działanie rozpuszczalników organicznych, poza wpływem na ośrodkowy układ nerwowy, obejmuje również działanie na nerwy czaszkowe i obwodowe.

Ocena stanu słuchu, ośrodkowych procesów przetwarzania słuchowego czy zaburzeń równowagi nie jest obowiązkowym elementem profilaktyki medycznej u osób narażonych na rozpuszczalniki organiczne. W orzekaniu o chorobach zawodowych związanych z narażeniem na te substancje chemiczne diagnostyka słuchu i równowagi jest włączana przede wszystkim w celu wykluczenia chorób o etiologii pozazawodowej.

WPŁYW ROZPUSZCZALNIKÓW ORGANICZNYCH NA NARZĄD SŁUCHU

Badania na zwierzętach

Pierwsze badania nad ototoksycznością rozpuszczalników organicznych pochodzą z początku lat 80. ubiegłego stulecia. Początkowo działanie ototoksyczne zostało udowodnione dla toluenu, jednak w późniejszych badaniach potwierdzono toksyczne działanie na narząd słuchu również takich rozpuszczalników, jak izomery ksyleny, etylobenzen, propylobenzen, trójchloroetylen, styren, chlorobenzen i n-heksan. W ciągu prawie 30 lat badań wykazano, że rozpuszczalniki powodują trwałe uszkodzenie słuchu, wskazano ślimak jako miejsce powstawania uszkodzeń oraz określono możliwe patomechanizmy działania rozpuszczalników. Wyniki badań elektrofizjologicznych u szczurów wskazały na pierwotną lokalizację uszkodzeń w obszarze ślimaka, odpowiedzialnym za percepcję średnich częstotliwości (2). Badania histologiczne ujawniły jednak uszkodzenia nie tylko w zakręcie środkowym, odpowiedzialnych za percepcję takich tonów, lecz również w zakręcie szczytowym ślimaka (zakres częstotliwości niskich, 4–5 kHz) (2,3), potwierdzając zmiany czynnościowe w badaniu elektrokochleograficznym (4).

Rozpuszczalniki organiczne, podobnie jak hałas, działają uszkadzająco na narząd Cortiego, jednak zarówno mechanizm działania, jak i struktury uszkodzone wydają się być różne w przypadku obu tych narażeń. Hałas uszkadza pierwotnie rzęski komórek słuchowych zewnętrznych pierwszego rzędu, podczas gdy rozpuszczalniki powodują lizę błon komórkowych komórek słuchowych zewnętrznych, postępującą od III rzędu komórek słuchowych w kierunku rzędu II i I tych komórek (5). Uważa się, że rozpuszczalniki przenoszone są do ślimaka z krwią, przenikają przez prążek naczyniowy i przechodzą do komórek słuchowych zewnętrznych, uszkadzając strukturę błon komórkowych (2–5).

Pierwotnym miejscem uszkodzenia są prawdopodobnie komórki podporowe Deitersa i Hensena (3), a następnie komórki słuchowe (6). Uszkodzenia te rozpoczynają się w części podstawnej ślimaka, a wraz ze wzrostem narażenia obejmują bardziej szczytowe części ślimaka (2,3,7,8). Nawet znacznego stopnia uszkodzenia komórek słuchowych zewnętrznych u szczurów nie mają jednak pełnego odbicia w przesunięciu progu słuchu.

Ototoksyczność rozpuszczalników jest gatunkowo zależna, zależy również od rodzaju rozpuszczalnika. Istnieją doniesienia o ponad 2-krotnie silniejszym, uszkadzającym słuch, działaniu styrenu w porównaniu z działaniem toluenu (8). Działanie rozpuszczalników jest również zwiększane przez jednoczesne narażenie danej osoby na hałas – łączne działanie tych dwóch czynników może być nawet większe niż suma ich efektów (9). Co więcej, jednoczesne narażenie na hałas i toluen powoduje uszkodzenia ślimaka w przypadku stężeń toluenu, które w izolowanym narażeniu nie powodowały uszkodzeń (10).

Efekt synergistyczny działania u szczurów hałasu i toluenu potwierdzono w szerokim zakresie częstotliwości 2–32 kHz (9), w przypadku styrenu – 8–16 kHz, a powyżej 16 kHz efekt działania tych dwóch czynników był jedynie addytywny (5). Wydaje się, że rozpuszczalniki mogą modyfikować strukturę błony komórkowej komórek słuchowych zewnętrznych, czyniąc je bardziej podatnymi na działanie hałasu. Inna możliwa hipoteza dla synergistycznego działania rozpuszczalników i hałasu oparta jest na możliwości hamowania przez rozpuszczalniki mechanizmów ochronnych ucha (11).

Badania u ludzi

Badania u ludzi nad ototoksycznym działaniem rozpuszczalników organicznych dotyczą głównie populacji narażonej na mieszaniny tych związków oraz populacji

narażonych wybiórczo na styren lub toluen. Narażenie na mieszaniny rozpuszczalników występuje przede wszystkim u pracowników zakładów produkujących farby i lakiery, zakładów papierniczych, malarzy, pracowników narażonych na paliwa lotnicze oraz personelu obsługi samolotów. Wybiórcze narażenie na styren spotykane jest przy produkcji laminatów i tworzyw sztucznych a na toluen w drukarni rotograwiurowej.

Wyniki badań oceniających wpływ narażenia na rozpuszczalniki organiczne na narząd słuchu u ludzi zostały przedstawione w tabeli 1.

W zależności od zastosowanego kryterium częstość występowania uszkodzeń słuchu związanych z narażeniem na mieszaniny rozpuszczalników organicznych z istotnym udziałem ksylenów i toluenu szacuje się od 18% (15) do 28% (33), a nawet do 49% (20) i 57% (25), natomiast narażenie na styren powodowało uszkodzenia słuchu u 63% osób (28). Jednoczesne narażenie na mieszaniny rozpuszczalników i hałas powodowało wzrost częstości występowania uszkodzeń słuchu do 42–50% (20), a nawet 55% (20) i 61% (30). Uszkodzenie słuchu w przypadku narażenia na wysokie stężenia toluenu i hałas obserwowano u 53–86%, a w grupie narażonych na styren i toluen oraz styren i hałas u 80% osób (28). W grupie narażonych na sam hałas uszkodzenia słuchu stwierdzano u 26–45%, a w grupie nienarażonych zaledwie u 5–8% (15).

Wydaje się, że ryzyko uszkodzenia słuchu w znacznym stopniu zależy od wielkości i rodzaju narażenia, choć zależność między uszkodzeniem słuchu a dawką (stężeniem) rozpuszczalników bądź składem chemicznym mieszanin nadal pozostaje niewyjaśniona. W badaniach Moraty i wsp. (20) oraz Kima i wsp. (33) u osób narażonych na mieszaniny rozpuszczalników organicznych zawierające ksyleny i toluen w niewielkich stężeniach nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka uszkodzenia słuchu. W badaniach Moraty i wsp. (20) stężenia toluenu i ksyleny wynosiły odpowiednio: 69,3 mg/m³ i 5,2 mg/m³, ryzyko względne – 1,9. W badaniach Kima i wsp. (33) stężenia toluenu i ksyleny wynosiły odpowiednio: 13,6 mg/m³ i 9,7 mg/m³, a ryzyko uszkodzenia słuchu – 2,6.

W badaniach własnych u pracowników fabryki farb i lakierów narażonych na rozpuszczalniki w stężeniach poniżej 100 mg/m³ ryzyko względne uszkodzenia słuchu wynosiło 2,4 i było istotne statystycznie (95% CI: 1,8–4,3). Podobne wyniki uzyskał Rabinitz (36), który stwierdził prawie 2-krotny wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu w ciągu 5-letniej obserwacji prowadzonej w dużej grupie pracowników narażonych

Tabela 1. Wpływ narażenia na rozpuszczalniki organiczne na narząd słuchu – przegląd badań u ludzi
Table 1. Organic solvents and hearing – the review of human studies

Piśmiennictwo References	Populacja badana Study population	Narażenie* Exposure*	Wyniki Study results
Bergström i Nyström, 1986 (12)	319 pracowników zakładów papierniczych / 319 workers of paper production plant	47 osób: mieszaniny rozpuszczalników + hałas 80–90 dBA; 164 osoby, hałas 95–100 dBA / 47 people: solvents mixture + noise 80–90 dBA; 164 people, noise 95–100 dBA	uszkodzenia słuchu w zakresie częstotliwości 4 kHz – częstsze w grupie osób narażonych na hałas i rozpuszczalniki niż narażonych, jedynie na hałas / hearing impairment at 4 kHz – more frequent in the group exposed to noise + solvents than in that exposed to noise-only
Muijser i wsp., 1988 (13)	59 pracowników zakładów włókien sztucznych, 94 osoby nienarażone / 59 workers of resin synthesis plant, 94 non-exposed workers	styren, średnie stężenia: narażenia bezpośrednio na 138 mg/m ³ , narażenia pośrednio na 61 mg/m ³ / styrene, mean concentrations: direct exposure to 138 mg/m ³ and indirect exposure to 61 mg/m ³	bez różnic progów słuchu między grupami osób narażonych a grupą kontrolną; różnice progów słuchu dla 8 kHz między grupami o różnym narażeniu na rozpuszczalniki / no differences in hearing thresholds between the exposed and non-exposed groups; differences in hearing thresholds for 8 kHz between the groups different in exposure to solvents
Möller i wsp., 1990 (14)	18 pracowników stoczni jachtowej / 18 workers of yacht yard	styren w stężeniach < 110 mg/m ³ / styrene exposure < 110 mg/m ³	u 7 osób nieprawidłowe wyniki testów mowy zniekształconej i CRA / in 7 workers abnormal results of the distorted speech test and cortical responses
Morata i wsp., 1993 (15)	50 pracowników oddziału wykończeniowego, 39 pracowników oddziału malarskiego, 51 drukarzy rotograwiurów / 50 maintenance workers, 39 paint manufacturing workers and 51 printing workers	hałas 88–97 dBA, mieszaniny rozpuszczalników (toluenu, ksylen, współczynnik łącznego narażenia: 0,59–1,59), hałas < 85 dBA; wysokie stężenia toluenu (do 1860 ppm = 7009 mg/m ³) + hałas (88–98 dBA) / noise 88–97 dBA, solvent mixture (toluene, xylene, exposure index: 0,59–1,59, noise < 85 dBA) and toluene + noise (toluene up to 1860 ppm, noise 88–98 dBA)	hałas – częstość uszkodzeń słuchu: 26%, RR = 4,1 (95% CI: 1,4–12,2); mieszaniny – częstość uszkodzeń słuchu: 18%, RR = 5,0 (95% CI: 1,5–17,5); toluen + hałas – częstość uszkodzeń słuchu: 53%, RR = 10,9 (95% CI: 4,1–28,9); większy odsetek osób z osłabieniem odruchów w audiometrii impedancyjnej dla stymulacji kontralateralnej w porównaniu z ipsilateralną w stosunku do pozostałych grup / noise – frequency of hearing loss: 26%, RR = 4,1 (95% CI: 1,4–12,2); solvent exposed – frequency of hearing loss: 18%, RR = 5,0 (95% CI: 1,5–17,5); toluene + noise exposed – frequency of hearing loss: 53%, RR = 10,9 (95% CI: 4,1–28,9); more contralateral than ipsilateral stimulation abnormalities in immittance audiometry in toluene + noise group comparig to others
Jacobsen i wsp., 1993 (16)	badanie kwestionariuszowe u 3284 osób / questionnaire study in a group of 3284 subjects	mieszaniny rozpuszczalników, staż > 5 lat; hałas; rozpuszczalniki + hałas / solvent mixtures, exposure for > 5 years; noise; solvents + noise	mieszaniny: RR = 1,4 (95% CI: 1,1–1,9), hałas: RR = 1,9 (95% CI: 1,7–2,1), rozpuszczalniki + hałas: RR = 1,8 (95% CI: 1,6–2,1), dominuje efekt hałasu / mixtures: RR = 1,4 (95% CI: 1,1–1,9); noise: RR = 1,9 (95% CI: 1,7–2,1); solvent + noise: RR = 1,8 (95% CI: 1,6–2,1); in solvent + noise group noise effect predominated
Abbate i wsp., 1993 (17)	40 pracowników drukarni rotograwiurów / 40 rotogravure printing workers	toluenu: 97 ppm = 368 mg/m ³ ; staż: 12–14 lat, kwas hippurowy: 2,7 g/l; grupa odniesienia dobrana wiekami i płcią, kwas hippurowy: 1,6 g/l / toluene: 97 ppm, tenure: 12–14 years, hippuric acid secretion: 2,7 g/l; age and gender adjusted controls, hippuric acid secretion: 1,6 g/l	ABR – istotnie dłuższe średnie latencje fal I, II, V oraz interlatencje w grupie o większym narażeniu / ABR – statistically significantly longer latencies of I, II and V waves and interwaves in a more exposed group of workers
Sass-Kortisak i wsp., 1995 (18)	299 pracowników zakładu produkcji plastiku / 299 workers of plastics plant	styren – średnie stężenia: 73,5 mg/m ³ , hałas (L _{eq} 87,2 dBA), 170 narażonych wprost, 86 pośrednio, 43 nienarażonych / styrene, mean concentration: 73.5 mg/m ³ , noise (L _{eq} 87.2 dBA), 170 workers directly, 86 indirectly exposed and 43 non-exposed	istotny wpływ wieku i narażenia na hałas na średnie proggi słuchu (3–8 kHz), silna korelacja między narażeniem na hałas a wielkością uszkodzeń słuchu, brak ww. zależności od skumulowanego narażenia na styren / age and noise exposure were positively associated with hearing loss; the detrimental effect of noise exposure on hearing acuity, strengthened with increased age, no evidence of chronic styrene-induced effect on hearing acuity

Vrca i wsp., 1996 (19)	49 pracowników zatrudnionych przy drukowaniu prasy, 59 osób nienarażonych / 49 workers employed in a printing press, 59 non-exposed subjects	niskie stężenia toluenu / toluene in low concentration	BAEP – obniżenie amplitudy fal P1–P5, wydłużona latencja fali P1, uszkodzenia ślimakowe, nerwu VIII oraz wyższych odcinków drogi słuchowej / BAEP – a significant decrease in P1–P5 wave amplitudes, prolongation of P1 wave latency, solvent exposure affected cochlea, extramedullary and high medullary part of the auditory pathway
Morata i wsp., 1997a (20)	124 pracowników drukarni rotogravurowej / 124 rotogravure printing workers	rozpuszczalniki organiczne (toluen, etanol i octan etylu) + hałas 71–93 dBA, u 60% osób narażenie na hałas >85 dBA / solvent mixture (toluene, ethyl acetate) + noise 71–93 dBA, 60% of subjects overexposed to noise	częstość obustronnego, wysłuchowalnościowego ubytku słuchu: 49,2%; wzrost RR o 1,76 na każdy gram wydzielenia kwasu hippurowego z moczem (95% CI: 1,00–2,98) / high frequency of binaural hearing loss more frequent in the exposed group; (49,2%) 1.76 times greater for each gram of hippuric acid per gram of creatinine (95% CI: 1.00–2.98)
Morata i wsp., 1997 (21)	438 pracowników rafinerii / 438 refinery workers	mieszany rozpuszczalników ze znacznym udziałem toluenu i benzenu + hałas – wydział utrzymania ruchu: > 85 dBA, wydział parafin: 85 dB, wydział stoczniowy: < 85 dBA / solvent mixture with toluene and benzene as predominant + noise: the maintenance section > 85 dBA, paraffin section 85 dBA and shipping section < 85 dBA	częstość uszkodzeń słuchu: 42–50%; ryzyko uszkodzenia słuchu – rozpuszczalniki + hałas > 85 dBA: RR = 3,0 (95% CI: 1,3–6,9), rozpuszczalniki + hałas 85 dBA: RR = 2,4 (95% CI: 1,0–5,7); rozpuszczalniki + hałas < 85 dBA: RR = 1,8 (95% CI: 0,6–4,9) / the prevalence of hearing loss 42 to 50%, the adjusted relative risk for solvents + noise > 85 dBA: RR = 3.0 (95% CI: 1.3–6.9), solvents + noise 85 dBA: RR = 2.4 (95% CI: 1.0–5.7); solvents + noise < 85 dBA: RR = 1.8 (95% CI: 0.6–4.9)
Niklasson i wsp., 1998 (22)	60 osób z podejrzeniem encefalopatii toksycznej, 18 nienarażonych / 60 CTE patients, 18 non-exposed subjects	mieszany rozpuszczalników (toluen, ksylen, benzyna lakowa) / solvent mixture (toluene, xylene, white spirit)	brak różnic między grupami w badaniu audiometrii tonalnej, nieprawidłowe wyniki w badaniu mowy zniekształconej oraz potencjałów korowych istotnie częściej w grupie narażonych / abnormal results of distorted speech and cortical responses more frequent in the exposed group, no differences in PTA between groups
Morioka i wsp., 1999 (23)	93 pracowników zakładów produkujących guziki (44 narażonych na styren, 49 na mieszany rozpuszczalników) / 93 workers of a factory producing plastic buttons (44 workers exposed to styrene and 49 to solvent mixture)	styren, toluen, metanol, aceton, większość osób w narażeniu na styren w granicach NDS (217 mg/m ³), hałas < 85 dBA / styrene, toluene, methanol, acetone, mostly within occupational exposure limits (styrene 217 mg/m ³) and noise < 85 dBA	częstość nieprawidłowych wyników ULH wzrasta liniowo między 5. a 10. rokiem pracy, u osób pracujących > 5 lat korelacja między częstością występowania nieprawidłowego ULH a stężeniem styrenu / the linear increase in the frequency of abnormal results of ULH and exposure between 5 and 10 years of work, the frequency was dose-dependent and related to styrene concentrations in breathing-zone air and mandelic acid concentrations in urine
Morioka i wsp., 2000 (24)	54 pracowników jw. / 54 workers employed as above	23 osoby – styren średnio 22 ppm (93 mg/m ³), toluen, metanol, aceton + hałas 69–76 dBA, 19 narażonych na sam hałas 82–86 dBA, 12 osób nienarażonych / 23 workers exposed to styrene – mean exposure 22 ppm + noise 69–76 dBA, 19 workers exposed to noise only 82–86 dBA, 12 non-exposed subjects	częstość nieprawidłowych wyników ULH – 60% w grupie narażonych na styren, 30% w grupie narażonych na hałas i 25% w grupie kontrolnej; hałas w przedziale 82–86 dBA nie wpływał na wyniki badania / the frequency of lowered ULH results: 60% of styrene exposed, 30% of noise exposed and 25% in control groups; noise exposure within the range of 82–86 dBA was not correlated with ULH results
Śliwińska-Kowalska i wsp., 2001 (25)	517 pracowników fabryki lakierów / 517 workers of paint and lacquer factory	mieszany rozpuszczalników, średni współczynnik łącznego narażenia: 0,8 (0,3–3,0); 207 osób – hałas ≤ 85 dBA; 96 osób – mieszany + hałas do 88 dBA / solvent mixture, mean exposure index 0.8 (0.3–3.0); noise ≤ 85 dBA (n = 207); solvents + noise ≤ 88 dBA (n = 96)	istotny wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu – narażeni na rozpuszczalniki: RR = 2,8 (95% CI: 1,8–4,3), narażenie na mieszany + hałas: RR = 2,8 (95% CI: 1,6–4,9); w podgrupie narażonych na same rozpuszczalniki (hałas < 80 dBA) ryzyko 4 razy większe niż w dobranej grupie kontrolnej; średnie progi słuchu istotnie wyższe w grupie narażonych na rozpuszczalniki + hałas niż na same rozpuszczalniki (2–4 kHz) / risk of hearing loss: in the solvent group RR = 2.8 (95% CI: 1.8–4.3), solvent + noise: RR = 2.8 (95% CI: 1.6–4.9); in the subgroup exposed to noise below 80 dBA risk of hearing loss four times higher than the values in the non-exposed group; mean values of hearing thresholds higher in the solvents + noise group than in the group exposed to solvents only (2–4 kHz)

Tabela 1. Wpływ narażenia na rozpuszczalniki organiczne na narząd słuchu – przegląd badań u ludzi – cd.
Table 1. Organic solvents and hearing – the review of human studies – cont.

Piśmiennictwo References	Populacja badana Study population	Narażenie* Exposure*	Wyniki Study results
Morata i wsp., 2002 (26)	313 pracowników zakładów tworzyw sztucznych i wyrobów metalowych (89 narażonych na styren + hałas, 65 na styren, 78 na hałas, 81 nienarażonych / 313 workers of fiberglass and metal products manufacturing plants	styren 2,8 ppm (12 mg/m ³) + hałas 89 dBA, styren 3,8 ppm (16 mg/m ³) + hałas 82 dBA; narażenie tylko na hałas / styrene (2.8 ppm) + noise 89 dBA; styrene only (3.8 ppm, noise 82 dBA), noise only	wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu o 1,19 z każdym rokiem życia (95% CI: 1,11–1,28), o 1,18 przy narażeniu na hałas na każdy dB > 85 dBA (95% CI: 1,01–1,34) i o 2,44 na każdy mmol kwasu migdałowego/g kreatyniny w moczu (95% CI: 1,01–5,89); wyższe proggi słuchu dla częstotliwości 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz i 6 kHz u narażonych na styren i hałas w stosunku do narażonych na sam hałas i nienarażonych / the odds ratios for hearing loss were 1.19 for each increment of 1 year of age (95% CI: 1.11–1.28), 1.18 for every decibel > 85 dBA of noise exposure (95% CI: 1.01–1.34), and 2.44 for each millimole of MA per gram of creatinine in urine (95% CI: 1.01–5.89); in the noise + styrene group worse hearing at 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, and 6 kHz when compared with noise-exposed or nonexposed workers
Sułkowski i wsp., 2002 (27)	61 pracowników fabryki farb / 61 workers of paint and lacquer factory	mieszany rozpuszczalników organicznych; 3 podgrupy o wzrastającym skumulowanym współczynniku łączącego narażenia: 0,94; 1,48; 3,73; hałas 60–75 dBA / solvents mixture; 3 subgroups with increasing exposure index 0.94; 1.48; 3.73; noise 60–75 dBA	nerwowo-czuciowe uszkodzenia słuchu powyżej 1 kHz oraz odpowiadające im wyniki TEOAE i DPOAE w grupie o największym narażeniu / sensori-neural hearing loss for thresholds above 1 kHz in the most exposed group as compared to less exposed, the results of TEOAE i DPOAE confirmed by audiometric findings
Sliwińska-Kowalska i wsp., 2003 (28)	290 osób pracujących przy laminowaniu, 223 osoby nienarażone / 290 laminators, 223 non-exposed subjects	styren (59,9 mg/m ³), styren + hałas (styren: 34,4 mg/m ³ , L _{eq} = 88,6 dBA), hałas (L _{eq} = 89,2 dBA) / styrene (59.9 mg/m ³), styrene + noise (34.4 mg/m ³ , L _{eq} = 88.6 dBA), noise only (L _{eq} = 89.2 dBA)	ryzyko uszkodzenia słuchu w grupie narażonych na styren: RR = 3,9 (95% CI: 2,4–6,2); 2–3-krotny wzrost ryzyka przy łącznym narażeniu na hałas i styren, w przypadku narażenia jedynie na styren lub jedynie na hałas; liniowa zależność między średnim całonocnym stężeniem styrenu a progami słuchu dla 8 kHz / odds ratios for hearing loss in the styrene exposed group RR = 3.9 (95% CI: 2.4–6.2); a 2–3-fold higher risk HL in the styrene + noise group as compared to styrene or only noise exposed group; the linear increase in styrene exposure and hearing levels at 8 kHz
Schaper i wsp., 2008 (29)	333 pracowników drukarni rotogravurowej badanych 3-krotnie w ciągu 5 lat / 333 rotogravure printing workers tested 3 times during a 5-year period	aktualne narażenie na toluen 25 ppm (94 mg/m ³) i hałas 82 dBA, całonocne narażenie na toluen 44,7 ppm (168 mg/m ³), 8 grup zależnie od stężenia toluenu, stażu pracy i hałasu / current toluene exposure of 25 ppm; noise 82 dBA, whole-life toluene exposure 44.7 ppm, workers divided into 8 groups depending on solvent concentration, duration of employment and noise	częstość występowania wysokoczęstotliwościowego ubytku słuchu: 36% (brak grupy kontrolnej); brak istotnego ryzyka uszkodzenia słuchu (RR = 1,00; 95% CI: 0,96–1,04) związanego z narażeniem na toluen / high frequency hearing loss in 36% of exposed workers; toluene exposure did not increase the risk of hearing loss (RR = 1.00; 95% CI: 0.96–1.04)
Sliwińska-Kowalska i wsp., 2004 (30)	701 pracowników stoczni morskich / 701 dockyard workers	517 osób – mieszaniny rozpuszczalników + hałas, średni współczynnik łączącego narażenia: 6,5 (0,03–15,7); 184 osoby – tylko hałas / 517 workers – solvents + noise, exposure index: 6.5 (0.03–15.7); 184 workers exposed to noise only	wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu – 3-krotny w grupie narażonych na hałas i ok. 5-krotny w grupie narażonych na rozpuszczalniki i hałas; wzrost progów słuchu w grupie narażonych na rozpuszczalniki i hałas w stosunku do narażonych na hałas jedynie dla 8 kHz; wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu o 1,12 na każdy rok życia, o 1,07 na każdy dB całonocnego narażenia na hałas (dB-A) i o 1,004 na każdą jednostkę całonocnego łącznego narażenia na rozpuszczalniki / a threefold increase in the risk of HL in noise-exposed workers, a fivefold increase risk of HL in the solvents + noise group; the effect of exposure observed at 8 kHz; RR – for hearing loss: 1.12 for each increment of 1 year of age, 1.07 for every decibel of noise exposure and 1.004 for each unit of exposure index

Prasher i wsp., 2005 (31)	pracownicy obsługi naziemnej samolotów / aircraft maintenance workers	174 osoby – mieszaniny rozpuszczalników (benzen, nafalen, ksyleny, toluen, trichloroetan, n-heksan) + hałas < 115 dB; 13 osób – tylko mieszaniny; 153 osoby – tylko hałas; 9 osób nienarażonych / 174 workers exposed to solvent mixture (benzene, xylene, naphthalene, toluene, trichloroethane, n-hexane) + noise up to 115 dBA; 13 workers exposed to mixture of solvents; 153 workers exposed to noise; 9 subjects non-exposed	mieszaniny + hałas: wzrost częstości nieobecnych odruchów strzemiączkowych w stymulacji kontralateralnej (41%) w stosunku do ipsilateralnej (25%), brak korelacji między stymulacją ipsi i kontralateralną w grupie narażonych na sam hałas; średnie progi słuchu wyższe w grupie narażonych na hałas; DPOAE: niższa amplituda odpowiedzi w grupie narażonych na rozpuszczalniki + hałas niż na sam hałas dla jednej częstotliwości z badanego zakresu; ABR – częściżej nieprawidłowa morfologia zapisu w grupie narażonych na rozpuszczalniki + hałas niż na sam hałas / solvents + noise: higher frequency of absent contralateral stapedial reflexes (41%) than ipsilateral (25%) in the solvents + noise group, no such pattern in the noise-exposed group; a significant effect on pure tone thresholds for both noise and solvents + noise groups; DP otoacoustic exhibited lower amplitude with noise compared to the solvents + noise group; abnormalities of ABR responses more frequent in the solvents + noise group, than in the only noise-exposed group
Kaufman i wsp., 2005 (32)	pracownicy obsługi samolotów narażeni na paliwa lotnicze / aircraft maintenance workers	mieszaniny rozpuszczalników (obliczone średnioroczne narażenia < 34% OSHA TLV), hałas / solvent mixture (mean exposure per year below 34% of OSHA TLV values), noise	narażenie 3-letnie – ryzyko uszkodzenia słuchu: RR = 1,7 (95% CI: 1,14–2,53); narażenie 12-letnie: RR = 2,41 (95% CI: 1,04–5,57) / subjects with a 3-year jet fuel exposure – odds ratios of hearing loss: RR = 1.7 (95% CI: 1.14–2.53), the odds ratios increased to 2.41 (95% CI: 1.04–5.57) for 12 years of noise and fuel exposure
Kim i wsp., 2005 (33)	pracownicy przemysłu lotniczego / aircraft workers	narażenie na mieszaniny: toluen < 3,6 ppm (13 mg/m ³), ksylen < 2,24 ppm (9 mg/m ³) – współczynnik łącznego narażenia < 1 / mixture of solvents: toluene < 3,6 ppm (13 mg/m ³), xylene < 2,24 ppm (9 mg/m ³), exposure index < 1	rozpuszczalniki: RR = 2,6 (95% CI: 0,6–10,3); rozpuszczalniki + hałas: RR = 8,1 (95% CI: 2,0–32,5); hałas: RR = 4,3 (95% CI: 1,7–10,8); częstość uszkodzenia słuchu – rozpuszczalniki: 27,8%, rozpuszczalniki + hałas: 54,9%; hałas: 17,1%, nienarażeni: 6% / HL the only noise-exposed group: RR = 4.3 (95% CI 1.7–10.8), the noise and solvents group: RR = 8.1 (95% CI: 2.0–32.5), the solvents-mixture group: RR = 2.6 (95% CI: 0.6–10.3); the prevalence of hearing loss: for noise + solvents: 54.9%, in the solvents exposed group: 27.8 %, in the only noise-exposed group: 17.1%, in the unexposed groups: 6%
Chang i wsp., 2006 (34)	pracownicy zakładów materiałów adhezyjnych, 58 narażonych na toluen + hałas; 58 na hałas; 60 pracowników administracji / 58 workers of an adhesive materials manufacturing plant (toluene+noise), 58 noise only; 60 clerks	toluen + hałas < 87 dBA (średnio 85 dBA): podział na 3 podgrupy ze względu na stężenie toluenu: 164 ppm (617 mg/m ³), 108 ppm (407 mg/m ³), 33 ppm (124 mg/m ³); tylko hałas 85 dBA, maks. < 90 dBA / toluene + noise divided into 3 subgroups: 164 ppm (617 mg/m ³), 108 ppm (407 mg/m ³) and 33 ppm (124 mg/m ³); noise up to 87 dBA, mean 85 dBA; noise only – 85 dBA, max 90 dBA	średnie progi słuchu – toluen + hałas: 29,8 dB HL, hałas: 26,2 dB HL, grupa kontrolna: 14,6 dB HL; częstość uszkodzenia słuchu odpowiednio w ww. grupach: 86,2%, 44,8% i 5%; ryzyko uszkodzenia słuchu – RR = 140 (95% CI: 32,1–608) i RR = 12,8 (95% CI: 3,4–47,6); ryzyko uszkodzenia słuchu po wykluczeniu częstotliwości audiometrycznej 500 Hz odpowiednio: toluen + hałas: RR=29,1, hałas: RR = 5,0; różnica progów słuchu między narażonymi na toluen i hałas a sam hałas jedynie dla 1000 Hz / mean values of HL – toluene + noise group: RR = 29.8, only noise exposed group: RR = 26.2, clerks: RR = 14.6; the prevalence of HL: 86.2%, 44.8%, 5.0%, respectively; risk for hearing loss – the toluene + noise group: RR = 140 (95% CI: 32.1–608) and RR = 12.8 (95% CI: 3.4–47.6); the risk ratio dropped to RR = 29.1 i RR = 5.0 when 0.5 kHz was excluded from estimation; hearing impairment was greater for the pure-tone frequency of 1 kHz
Hoffman i wsp., 2006 (35)	16 osób narażonych, 16 nienarażonych / 16 exposed and 16 non-exposed workers	styren, ocena MA i PGA w moczu, brak oceny stężeń styrenu w powietrzu i poziomów hałasu / styrene, MA and PGA excretion assessment, no data on exposure	zależność między progami słuchu dla częstotliwości 1 kHz a czasem narażenia na rozpuszczalniki oraz sumą oznaczonych metabolitów w moczu; w badaniu TEOAE brak różnic między grupami / the relation between hearing thresholds at 1 kHz and exposure years, sum of metabolite excretion; no differences in TEOAE between groups

Tabela 1. Wpływ narażenia na rozpuszczalniki organiczne na narząd słuchu – przegląd badań u ludzi – cd.
Table 1. Organic solvents and hearing – the review of human studies – cont.

Piśmiennictwo References	Populacja badana Study population	Narażenie* Exposure*	Wyniki Study results
Johnson i wsp., 2006 (6)	313 pracowników zakładów tworzyw sztucznych i zakładów metalowych / 313 workers of fiberglass and metal – plants	styren < 22 ppm (93 mg/m ³), 4 grupy: styren, styren + hałas, hałas, grupa kontrolna / exposure to styrene < 22 ppm (93 mg/m ³), 4 groups: styrene only, styrene + noise, noise only, controls	pogorszenie progów słuchu o ponad 40 dB dla min. 1 częstotliwości w odstępie 4 lat; średnie progi PTMF; istotne różnice między grupami styren + hałas a kontrola i styren + hałas a hałas; wyniki badania Grow Rate 55–70 dB skorelowane z programi słuchu 4 kHz w grupach kontrolnej i hałasu; styren i styren + hałas – brak zależności; latencje CRA skorelowane z poziomem hałasu / significantly poorer pure-tone thresholds at more than 1 during 4 years; mean PTMF thresholds: significant inter-group differences: styrene + noise vs. control, styrene + noise vs. noise; Grow Rate results (55–70 dB) correlate with PTA at 4 kHz in control and noise groups; CRA depends on noise level
Rabinowitz i wsp., 2008 (36)	1319 osób – pracowników 5 zakładów produkcji aluminium; w wieku < 35 lat / 1319 workers, aged 35 years or less, of 5 aluminum production plants	116 osób – mieszaniny rozpuszczalników, średni współczynnik łącznego narażenia: 0,26 (0,01–1,34), hałas u 55% < 85 dBA / 116 workers, solvent mixture, mean exposure index 0.26 (0.01–1.34); noise in 55% of the study group < 85 dBA	narażenie na mieszaniny rozpuszczalników powoduje wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu o min. 5 dB w ciągu 5 lat (średnia: 3–6 kHz) o 1,87 (95% CI: 1,22–2,89); wpływ na ryzyko uszkodzenia słuchu: wiek, hałas pozazawodowy (hobby, strzelanie), wartości średnich progów słuchu na początku obserwacji / risk for high frequency hearing loss (no < 5 dB during 5 years) of 1.87 (95% CI: 1.22–2.89); significant associations between high frequency hearing loss and age, hunting or shooting, noisy hobbies, and baseline hearing
Zamysłowska-Szmytka i wsp., 2008 (37)	59 laminatorów narażonych na styren, 50 nienarażonych / 59 workers exposed to styrene in the lamination process, 50 non-exposed subjects	styren średnio 38 mg/m ³ , hałas u 85% osób < 80 dBA, u 15%: 80–85 dBA / styrene, mean value: 38 mg/m ³ , noise in 85% of workers was below 80 dBA, 15%: 80–85 dBA	pogorszenie słuchu w audiometrii tonalnej dla 500 Hz – 8 kHz w uchu prawym i dla 250 Hz – 8 kHz w uchu lewym; grupa narażonych – istotnie gorsze wyniki testów FPT i DPT / lower audiometric thresholds at frequency range of 500 Hz – 8 kHz in the right ear and 250 Hz – 8 kHz in the left ear; FPT and DPT values lower in the exposed than in non-exposed group
Fuente i wsp., 2009 (38)	110 osób z zakładów tworzyw / 110 workers of a coating plant	mieszaniny rozpuszczalników, 3 podgrupy ze względu na wzrastające narażenie; hałas 74–84 dBA / solvent mixture, subjects divided according to increasing exposure; noise 74–84 dBA	istotny związek między narażeniem na rozpuszczalniki a wynikami testu Dichotic Digit w całej badanej grupie i podgrupach z prawidłowym słuchem; progi słuchu dla 12–16 kHz istotnie różne jedynie między najmniej i najbardziej narażonymi, brak różnic wyników testów między podgrupami z prawidłowym słuchem / significant associations between solvent exposure and DD test results in the exposed group and in the subgroup with normal hearing; high frequency hearing thresholds difference between the groups at the lowest and highest exposure
Fuente i wsp., 2011 (39)	46 osób narażonych, 46 dobranych wiekiem i pięciu osób nienarażonych / 46 normal-hearing, solvent-exposed subjects and 46 age and gender matched controls	mieszaniny rozpuszczalników (warunek włączenia do badań – prawidłowy słuch) / solvent mixture (normal hearing as inclusion criterion)	różnice między grupami dla testów DD, FPT, FS, RGD / significant differences in DD, FPT, FS, and RGD results were found between groups

* W części publikacji nie podano wielkości narażenia na rozpuszczalniki / The exposure was not quantified in some papers.

RR – ryzyko względne / relative risk; CRA – audiometria odpowiedzi korowych / cortical response audiometry; ABR (BAEP) – potencjały wywołane z pnia mózgu / auditory brainstem responses; ULH – audiometria progowa statobonowa, badany zakres słyszalnych częstotliwości / Upper Limit of Hearing; DPOAE – emisje produktów zniekształceń nieliniowych / Distortion Product Otoacoustic Emissions; TEOAE – emisje przejściowe / transient evoked otoacoustic emissions; otoemisje akustyczne; OSHA – Agencja Bezpieczeństwa Pracy i Zdrowia Publicznego / Occupational Safety and Health Administration; TIV – najwyższa wartość progowa / the threshold limit value;

HL – ubytek słuchu / hearing loss; PTMF – ocena czynności komórek słuchowych zewnętrznych / psychoacoustical modulation transfer function; PTA – audiometria tonalna / pure tone audiometry; FPT – test różnicowania sekwencji tonów o różnej częstotliwości / frequency pattern test; DPT – test różnicowania sekwencji tonów o różnym czasie trwania / duration pattern test; MLD – test różnicy słyszenia tonu zagłuszanego / masking level difference; FS – test mowy filtrowanej / filtered speech; DD – test rozdzielnoszy rozróżniania liczb jednocyfrowych / Dichotic Digit test; RGD – test wykrywania przerw w szumie / Random Gap Detection; GIN – gaps in noise;

MA – kwas migałowy / malic acid; PGA – kwas fenylgloksyowy / phenyl glyoxylic acid.

na mieszaniny rozpuszczalników w niewielkich stężeniach. Przy tym ryzyko zależne było od średnich wartości progów słuchu mierzonych na początku obserwacji, a niezależne od poziomu hałasu.

Z danych literaturowych wynika, że izolowane narażenie na hałas występujący w przemyśle zwiększa 3–4-krotnie ryzyko uszkodzenia słuchu w stosunku do grupy osób nienarażonych (15,30). Jednoczesne narażenie na niskie stężenia rozpuszczalników powodowało 2,4-krotny (istotny statystycznie) wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu przy narażeniu na hałas równy 85 dBA i 3-krotny wzrost przy narażeniu na hałas poniżej 85 dBA (20). Przy narażeniach na wysokie stężenia rozpuszczalników i hałas > 85 dBA ryzyko uszkodzenia słuchu wzrastało 5 (30), a nawet 8 razy (33). Izolowane narażenie na wysokie stężenia toluenu i hałas powodowało prawie 11-krotny, a nawet 29-krotny wzrost ryzyka uszkodzenia (15,34).

Kwestią dyskusyjną w analizie ryzyka uszkodzenia słuchu jest kryterium ekspozycji na hałas. Najczęściej przyjmowanym punktem odcięcia jest wartość 85 dBA (normatyw higieniczny), jednak ze względu na możliwe uszkadzające działanie hałasu z zakresu poziomów 80–85 dBA punkty odcięcia przez niektórych autorów przyjmowane są na poziomie 80 dBA lub 82 dBA. Ocena ryzyka uszkodzenia słuchu wskazuje, że nawet niewielkie narażenie na hałas z zakresu 80–85 dBA może istotnie zwiększać ryzyko uszkodzenia słuchu w przypadku narażeń łącznych na hałas i mieszaniny rozpuszczalników organicznych (25).

Na podstawie zarówno wyników własnych, jak i danych literaturowych trudno jest ocenić, czy wpływ łącznego narażenia na hałas i rozpuszczalniki na narząd słuchu ma charakter prostego sumowania skutków działania tych czynników (addytywny) czy potęgowania ich działania (synergistyczny), jak to wykazano w badaniach na zwierzętach. Jest bardzo prawdopodobne, że obserwowane interakcje zależą od rodzaju rozpuszczalnika czy składu mieszaniny, czego przykładem może być znaczny, bo aż 21-krotny wzrost ryzyka w przypadku oddziaływania styrenu, toluenu i hałasu, czyli kilku czynników ototoksycznych jednocześnie (28).

Wpływ rozpuszczalników na prógi słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (8 kHz) po raz pierwszy opisali Mujiser i wsp. (13), którzy znaleźli różnice między progami słuchu osób mniej i bardziej narażonych na styren (stężenia 138 mg/m³ vs 61 mg/m³, progi słuchu odpowiednio: 35,6 dB SPL vs 27,7 dB SPL). Wysokoczęstotliwościowe ubytki słuchu potwierdzili w 2 pracach Morioka i wsp. (23,24) w oparciu o pomiary tzw. górne-

go progu słyszenia (upper limit of hearing – ULH), wyznaczane dla tonu o stałym natężeniu (75 dB) i zmieniającej się częstotliwości z zakresu 0,5–25 kHz. Częstość występowania nieprawidłowych wyników ULH wynosiła 60% w grupie narażonych na styren, 30% w grupie narażonych na sam hałas rzędu 82–86 dBA i 25% w grupie osób nienarażonych (23).

Zależność uszkodzeń słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (high frequency audiometry – HFA, 12–16 kHz) od wielkości narażenia na mieszaniny rozpuszczalników organicznych wykazano również w pracy Fuentego i wsp. (38). W badaniach własnych wpływ rozpuszczalników na głębokość uszkodzenia słuchu widoczny był zarówno w grupie osób narażonych na mieszaniny rozpuszczalników, jak i narażonych na styren, w całym zakresie badanych częstotliwości 1–8 kHz (25,30). Podobnie Sułkowski i wsp. (27) obserwowali występowanie nerwowo-czuciowych uszkodzeń słuchu w szerokim zakresie częstotliwości powyżej 1 kHz. Wpływ narażenia na rozpuszczalniki organiczne na progi słuchu w zakresie niskich częstotliwości widoczny był natomiast w badaniu Chang i wsp. (34) – częstsze ubytki słuchu w grupach narażonych na toluen i hałas w porównaniu z grupami osób narażonych na sam hałas obserwowano jedynie dla częstotliwości 1000 Hz.

Mimo znaczącego ryzyka uszkodzenia słuchu wielkość ubytków słuchu spowodowanych narażeniem na rozpuszczalniki organiczne wydaje się być niewielka, średnio rzędu kilku decybeli progu słyszenia (decibels hearing level – dB HL). W badaniu Mohhamaiego i wsp. (40) uszkodzenia słuchu powodowane przez narażenie na rozpuszczalniki i hałas wynosiły średnio 33 dB w grupie o wyższym narażeniu na rozpuszczalniki i 26 dB w grupie osób mniej narażonych, a 24 dB w grupie narażonych jedynie na hałas (kontrolnej). Johnson i wsp. (6) obserwując pracowników przez 4 lata, stwierdzili pogorszenie progów słuchu przekraczające 10 dB dla minimum jednej częstotliwości u 20% osób. W przypadku łącznego narażenia na duże poziomy hałasu efekt działania rozpuszczalników był widoczny jako niewielkie (ok. 7 dB HL) pogorszenie słuchu dla częstotliwości 8 kHz (30).

ZALEŻNOŚĆ OD NARAŻENIA

Zależność między uszkodzeniem słuchu a wielkością narażenia próbowano ustalić w kategoriach wzrostu ryzyka oraz wielkości tych uszkodzeń. Morioka i wsp. (23) stwierdzili liniowy wzrost częstości nieprawidłowych wyników ULH między 5. a 10. rokiem pracy oraz korelację

między występowaniem nieprawidłowego ULH a stężeniem styrenu u osób pracujących powyżej 5 lat w grupie narażonej na styren, toluen, metanol, aceton w granicach wartości dopuszczalnych (w Japonii) oraz na hałas poniżej 85 dBA. Pogorszenie średnich progów słuchu zależne od wielkości narażenia obserwowali również Chang i wsp. (34). Hoffman i wsp. (35) wykazali zależność między progami słuchu dla częstotliwości 1 kHz a okresem narażenia na rozpuszczalniki, a także wynikami monitoringu biologicznego (wydzielanie łącznie kwasu migdałowego i fenyloglioksyłowego z moczem).

Z kolei w badaniu Moraty i wsp. (26) stwierdzono wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu u osób narażonych na styren o 2,44 na każdy milimol kwasu migdałowego wydzielanego z moczem na gram kreatyniny (95% CI: 1,01–5,89). Również w badaniach własnych obserwowano 1,12-krotny wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu wraz z każdym rokiem życia osoby narażonej, 1,07-krotny wzrost na każdy decybel narażenia na hałas (dawki całodziwowej) oraz 1,004-krotny wzrost ryzyka wraz ze wzrostem całodziwowej narażenia na rozpuszczalniki (30).

Negatywne wyniki dotyczące działania rozpuszczalników organicznych stwierdzono jedynie w dwóch pracach. Sass-Kortsak i wsp. (18) nie obserwowali wpływu całodziwowej narażenia na styren na pogorszenie słuchu w zakresie 3–8 kHz, jeżeli w analizie uwzględniano jako zmienne zakłócające wiek oraz całodziwowe narażenie na hałas. Podobnie Schäper i wsp. (29) w populacji pracowników drukarni, narażonych na niskie stężenia toluenu (poniżej dopuszczalnej w Niemczech wartości 50 ppm) nie obserwowali wzrostu progów słuchu zależnego od wskaźników narażenia w ciągu 5-letniej obserwacji. Wyniki ostatniego badania mogą sugerować brak ototoksycznego działania toluenu poniżej stężeń 50 ppm bądź występowanie uszkodzeń słuchu po dłuższym niż 5-letni okresie obserwacji.

LOKALIZACJA USZKODZENIA DROGI SŁUCHOWEJ PRZEZ ROZPUSZCZALNIKI ORGANICZNE

Większość badań u ludzi wskazuje, że rozpuszczalniki organiczne mogą uszkadzać ośrodkową część drogi słuchowej (6,14,17,22,27,36,38). Jedynie pojedyncze prace wskazują na uszkodzenia narządu obwodowego – ślimaka (6,17,19,36).

Wpływ rozpuszczalników organicznych na ośrodkową część drogi słuchowej zauważyli już Möller i wsp. (14), którzy opisali nieprawidłowe wyniki mowy zniekształconej u 7 osób narażonych na niskie stęże-

nia styrenu. W 1998 r. Niklasson i wsp. (22) stwierdzili istotnie częstsze występowanie nieprawidłowych wyników mowy zniekształconej i potencjałów korowych, przy braku różnic progów słuchu w audiometrii tonalnej, u osób z podejrzeniem przewlekłej toksycznej encefalopatii. Na występowanie zaburzeń o lokalizacji ośrodkowej wskazują również badania:

- Prashera i wsp. (31) – wydłużenie interwału I–V oraz brak powtarzalności pomiarów w ABR (potencjały wywołane z pnia mózgu – auditory brainstem response) w grupie narażonych na rozpuszczalniki i hałas;
- Abbate'a i wsp. (17) – wydłużenie latencji fal I, II i V u narażonych na toluen;
- Vrcy i wsp. (19) – nieprawidłowe wyniki amplitudy fal P1–P5, wydłużone interwały;

Johnson i wsp. (6) – większy odsetek osób z nieprawidłowymi wynikami mowy przerywanej i mowy w szumie oraz nieprawidłowych wyników CRA (cortical response audiometry – audiometria odpowiedzi korowych) w grupach narażonych na styren oraz styren i hałas w stosunku do nienarażonych; w tym badaniu istotne wydłużenie latencji skorelowane było również z wielkością narażenia na hałas.

W grupie osób dobrze słyszących (progi słuchu poniżej 25 dB) narażonych na mieszaniny rozpuszczalników organicznych wykazano istotnie gorsze wyniki w HINT (hearing in noise test – teście słyszenia w szumie), RGD (random gap detection – teście odpowiadającym), GIN (gaps in noise – teście wykrywania przerw w szumie), oraz FS (filtered speech – teście mowy filtrowanej; filtr low-pass – filtr wysokoczęstotliwościowy) w stosunku do dobranej pod względem wieku, płci i poziomu wykształcenia grupy kontrolnej (39). W badaniach własnych (37) potwierdzono występowanie zaburzeń ośrodkowych procesów przetwarzania słuchowego w grupie pracowników narażonych na stosunkowo niewielkie stężenia styrenu.

Za najbardziej istotny test w ocenie zaburzeń procesów przetwarzania słuchowego u pracowników narażonych na rozpuszczalniki uznano test Dichotic Digit (DD) – test rozdzielności rozróżniania liczb jednocyfrowych (38). W badaniu 110 osób narażonych na mieszaniny rozpuszczalników (metyloetyloketon – MEK, toluen), bez narażenia na hałas (74–84 dBA) wykazano zależność między wynikami testu DD a wielkością narażenia na rozpuszczalniki. Wyniki testu DD ulegały istotnemu pogorszeniu wraz ze wzrostem narażenia również w podgrupach osób z prawidłowym słuchem, co wskazuje na możliwość zastosowania tego testu w monitoro-

waniu wczesnych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Jednym z prostych technicznie do wykonania testów do oceny (C)APD ((central) auditory processing disorder – (ośrodkowe) procesy przetwarzania słuchowego)), stosowanym w profilaktyce badań słuchu, może być audiometria mowy, zwłaszcza mowy w szumie (HINT).

Znacznie mniej badań wskazuje na możliwość uszkodzenia słuchu na poziomie ślimaka przez rozpuszczalniki organiczne. Efekt ten sugerowany był w oparciu o wyniki emisji otoakustycznych (27,31) oraz słuchowych potencjałów wywołanych (6,17,19). Wyniki tych badań nie są jednak jednoznaczne.

WPLYW ROZPUSZCZALNIKÓW ORGANICZNYCH NA UKŁAD RÓWNOWAGI

Badania nad wpływem rozpuszczalników na układ równowagi można podzielić na badania podstawowe dotyczące lokalizacji miejsca działania (prowadzone na zwierzętach), badania u ludzi prowadzone na większych grupach pracowników w oparciu przede wszystkim o wyniki stabilogramów (posturografii) oraz badania na mniejszych grupach, w których przeprowadzono badania nystagmograficzne. Wyniki badań u ludzi przedstawione zostały w tabeli 2.

Badania na zwierzętach

Pierwsze badania nad toksycznym działaniem rozpuszczalników na układ przedsionkowy u zwierząt pochodzą z lat 80. Tham i wsp. (54) wykazali zróżnicowany wpływ na odruch przedsionkowo-okoruchowy (vestibulo-ocular reflex – VOR) rozpuszczalników występujących w stężeniach niższych od stężeń toksycznych dla ośrodkowego układu nerwowego. Niektóre rozpuszczalniki (heksan) nie wpływały na odruch VOR, inne działały pobudzająco (benzen, toluen) lub hamująco (trójchlorometan), co obserwowano jako wydłużenie lub skrócenie czasu trwania oczopląsu wywołanego bodźcem kinetycznym. Osłabienie VOR związane jest z hamowaniem przez niektóre rozpuszczalniki czynności tworzącego siatkowatego. Larsby i wsp. (55) wykazali u szczurów, że rozpuszczalniki poprzez oddziaływanie na regulację mózdkową powodowały wzrost prędkości fazy wolnej oczopląsu (slow phase velocity – SPV) wywołanego bodźcem kinetycznym, wydłużenie czasu trwania oczopląsu poobrotowego, a także osłabienie oczopląsu optokinetycznego. Badania nad wpływem baklofenu (agonista receptorów GABA-ergicznymi) (56) wskazują na oddziaływanie toluenu na poziomie receptorowym komórek mózdku.

Wpływ inhalacji toluenu ($375 \text{ mg/m}^3 = 100 \text{ ppm}$ przez 4 godz. dziennie) na oczopląs optokinetyczny szczurów badali Hogie i wsp. (57). Zarówno pojedyncze, jak i powtarzane ekspozycje wywoływały oczopląs samoistny, a po pobudzeniu optokinetycznym (dla różnych szybkości bodźca) stwierdzono wolniejsze i bardziej nieregularne ruchy oka niż w grupie kontrolnej. Przy tym zwolnienie oczopląsu trwało, a nawet ulegało nasileniu jeszcze do 8 dni po powtarzanej ekspozycji. Zmiany takie są charakterystyczne dla uszkodzeń jądra poprzedzającego nerwu podjęzykowego (*nucleus prepositus hypoglossi*) odpowiedzialnego za kumulowanie szybkości fazy wolnej oczopląsu optokinetycznego. Oczopląs samoistny może wynikać z zaburzeń wyłączenia spoczynkowych integratora neuralnego (tworzącego siatkowatego) po porażeniu synaps w dwóch przeciwnych populacjach komórek.

W dostępnym źródle (Pubmed) nie znaleziono publikacji dotyczących oceny morfologii uszkodzeń błędnika spowodowanych działaniem rozpuszczalników organicznych u zwierząt.

Badania u ludzi

Badania u ochotników

W badaniach eksperymentalnych u zdrowych ochotników poddanych narażeniu na ksylen w stężeniu średnio 200 ppm (869 mg/m^3) i 400 ppm (1737 mg/m^3) stwierdzono wydłużenie czasu reakcji wzrokowej i wzrost wielkości wychyleń w badaniu posturografii oraz wzrost ilorazu Romberga (41). W doświadczeniu tym nie odnotowano wpływu ksyleny w stężeniu 135 ppm (586 mg/m^3) na wyniki posturografii, jeżeli badani wykonywali ćwiczenia fizyczne, jednakże taki efekt był widoczny dla stężenia ksyleny równego 400 ppm .

Badania u osób z CTE

W przypadku przewlekłej toksycznej encefalopatii (chronic toxic encephalopathy – CTE) stwierdzono nieprawidłowe wyniki w testach śledzenia sinusoidalnego i randomizowanego oraz w teście supresji wzrokowej (visual suppression – VS) w badaniach kinetycznych (42). W grupach pracowników z podejrzeniem CTE (objawy neurastenii przy prawidłowych testach psychologicznych) nieprawidłowe wyniki dotyczyły jedynie pseudo-randomizowanego testu śledzenia (42). W badaniach posturograficznych osób z rozpoznaniem CTE oraz osób narażonych na rozpuszczalniki w zakresie normatywów higienicznych, lecz bez rozpoznania CTE, stwierdzono istotnie większe średnie wartości pola powierzchni wyznaczonego przez wychylenia środka

Tabela 2. Wpływ narażenia na rozpuszczalniki organiczne na narząd równowagi – przegląd badań u ludzi
Table 2. The influence of organic solvents on vestibular and balance system – the review of human studies

Autorzy Authors	Populacja badana Study population	Narażenie* Exposure*	Wyniki Study results
Savolainen i wsp., 1985 (41)	ochotnicy narażeni na ksylen / male volunteers exposed to m-xylene	ostre narażenie na ksylen w stężeniu 200 ppm (869 mg/m ³), bądź od 135 ppm (585 mg/m ³) do 400 ppm (1737 mg/m ³) / acute xylene exposure of 200 ppm (869 mg/m ³) and 135–400 ppm (585–1737 mg/m ³)	posturografia statyczna – wzrost poziomu wychylenia w zależności od dawki ksylenu zarówno z oczami otwartymi, jak i zamkniętymi (wzrost Romberg quotient) / changes in the eyes closed/open ratios of both average and maximal body sway correlated positively with blood m-xylene concentrations
Ödqvist i wsp., 1987 (42)	osoby kierowane z podejrzeniem CTE / CTE-suspected patients	16 osób z CTE (mieszany rozpuszczalników: > 10 lat), 7 osób z podejrzeniem CTE, 8 osób bez rozpoznania, narażenie – paliwa lotnicze / 16 CTE subjects (exposed to solvent mixture for > 10 years); 7 patients suspected of CTE, 8 subjects without CTE, exposure to jet fuels	ENG – w grupach z rozpoznaniem lub podejrzeniem CTE osłabione wzmocnienie w testach śledzenia sinusoidalnego i randomizowanego, VS – nieprawidłowe wyniki w badaniach kinetycznych (u osób z podejrzeniem CTE jedynie w teście pseudorandomizowanym) / ENG – CTE subjects revealed lowered gain in sinusoidal and randomized smooth pursuit and lowered fixation index in kinetic tests (in subjects with CTE suspected abnormalities were in pseudo-randomized test only)
Antti-Poika i wsp., 1989 (43)	48 pracowników fabryki farb i malarzy / 48 lacquer factory workers and painters	mieszany rozpuszczalników, współczynnik łączonego narażenia: 8,0–11,8 / solvent mixture, exposure index: 8,0–11,8	ENG i posturografia – w badaniach oczopląsu samoistnego, spojrzeniowego, położeniowego, teście śledzenia, kinetycznym sinusoidalnym oraz próbie kalorycznej i badaniu posturografii statycznej) częstość nieprawidłowych wyników bez różnic w stosunku do grupy kontrolnej / ENG and posturography – no differences in the frequency of abnormal results between exposed and control subjects in the following tests: nystagmus assessment, SP, sinusoidal kinetic test, caloritic test, static posturography
Ledin i wsp., 1991 (44)	18 osób narażonych, z podejrzeniem CTE, 52 osoby nienarażone / 18 CTE-suspected patients, 52 non-exposed subjects (control group)	9 osób z CTE – narażenie na rozpuszczalniki organiczne: 8–30 lat, 9 osób narażonych na rozpuszczalniki bez CTE (brak oceny narażenia) / 9 CTE patients exposed to solvents for 8–30 years, 9 CTE free patients exposed to solvents (no exposure assessment)	posturografia statyczna – wzrost obszaru wychylenia w grupach narażonych na rozpuszczalniki w testach z oczami otwartymi i zamkniętymi / static posturography – increased sway area (eyes open and closed) in both exposed groups
Möller i wsp., 1990 (14)	18 pracowników stoczni jachtowej / 18 yacht yard workers	styren w stężeniach < 110 mg/m ³ / styrene concentrations < 110 mg/m ³	u 16 osób zaburzenia posturografii i nieprawidłowe wyniki supresji wzrokowej w testach kinetycznych / abnormal posturography and visual supression in kinetic tests in 16 subjects
Calabrese i wsp., 1996 (45)	20 pracowników narażonych na styren / 20 styrene-exposed workers	styren w stężeniach średnio 156 mg/m ³ , acetone w stężeniach średnio 157 mg/m ³ / styrene mean concentration of 156 mg/m ³ , acetone mean concentration 157 mg/m ³	u 17 z 20 osób nieprawidłowe wyniki w próbie kalorycznej – hiporefleksja (41%), dysrytmia (35%), jedностronny deficyt powyżej 20% (29%); bez nieprawidłowych wyników w posturografii statycznej i próbie kinetycznej przy stymulacji sinusoidalnej / 17/20 workers revealed abnormal results of caloritic test, including hypo-reactivity (41%), dysrhythmia (35%), asymmetry > 20% (29%); static posturography and sinusoidal rotation did not reveal abnormalities
Niklasson i wsp., 1997 (46)	60 osób narażonych na rozpuszczalniki organiczne, skierowanych w celu diagnostyki CTE / 60 workers exposed to solvents and referred for CTE diagnosis	3 grupy: z CTE, prawdopodobnie z CTE, z objawami neuroastenicznymi bez rozpoznania / 3 groups: recognized CTE, CTE suspected, with neuroastenic symptoms	ENG – w obu narażonych grupach częstsze występowanie nadreaktywności kalorycznej, fal kwadratowych, wydłużonej latencji sakkad; nieprawidłowa supresja wzrokowa w teście kinetycznym, nieprawidłowe wyniki posturografii dynamicznej z oczami otwartymi i zamkniętymi na niestabilnym podłożu i testy koordynacji ruchowej; ostateczna diagnoza CTE nie koreluje z wynikami badań otoneurologicznych / ENG – caloritic hyperactivity, square waves, higher saccadic latency, lowered visual suppression in kinetic test and abnormal posturographic results with eyes open and closed more frequent in the exposed group than in controls; CTE diagnosis – not correlated with neurootological examination findings

Yokoyama i wsp., 1997 (47)	29 pracowników zakładów obuwniczych / 29 shoe makers	ksylen, toluen, n-heksan / xylene, toluene, n-hexane	posturografia statyczna – wzrost ilorazu Romberga, wielkość wychyleń przy oczach otwartych wprost proporcjonalna do wydzielania 2,5-hexandionu z moczem, a odwrotnie proporcjonalna do wydzielania kwasu metylohippurowego; interakcje między oddziaływaniem n-heksanu a ksylenu / static posturography – increased Romberg quotient in the study group, sway velocities positively correlated with urinal excretion of 2,5-hexandione, negatively correlated with methylhippuric acid level; combined exposure to xylene and n-hexane increased the balance abnormalities
Smith i wsp., 1997 (48)	27 osób narażonych na paliwa lotnicze / 27 aircraft maintenance personnel exposed to jet fuel	stężenia benzenu: 21,2 ppm (68 mg/m ³), toluenu: 23,8 ppm (90 mg/m ³), ksylenu: 22,7 ppm (100 mg/m ³), brak grupy nienarażonych / benzene concentration: 21.2 ppm (68 mg/m ³), toluene: 23.8 ppm (90 mg/m ³), xylene: 22.7 ppm (100 mg/m ³)	posturografia statyczna – zależność między narażeniem a skumulowaną wielkością wychyleń dla wszystkich testów; zależność pola powierzchni od narażenia dla próby z zamkniętymi oczami; liniowa zależność między stężeniem benzenu a skumulowana długością wychyleń w próbie z oczami zamkniętymi, na pianie / static posturography – statistically significant association between exposure to solvents (benzene, toluene, and xylene) and the increased cumulated sway length; for all solvent exposures, the test with eyes closed, on foam provided the strongest association between sway length and JP-8 benzene
Sułkowski i wsp., 2002 (27)	61 pracowników fabryki farb / 61 paint and lacquer factory workers	mieszanki rozpuszczalników organicznych; 3 podgrupy o wzrastającym skumulowanym współczynniku łącznego narażenia: 0,94; 1,48; 3,73; hałas: 60–75 dBA / organic solvent mixture; 3 subgroups with increasing exposure index: 0.94; 1.48; 3.73; noise exposure: 60–75 dBA	ENG – częstość nieprawidłowych wyników: 7,5% pracowników narażonych; testy OKN – 25%, śledzenia – 13%, próba kaloryczna – 13%; liczba osób z nieprawidłowymi wynikami wzrasta wraz ze wzrostem narażeniem w grupach / ENG – abnormal results in 7.5% of the exposed group, frequency of abnormal results in ENG tests – 25% of OKN, 13% of SP, 13% of caloric test; the frequency of abnormal results correlated with exposure to solvents
Prascher i wsp., 2005 (31)	pracownicy obsługi naziemnej samolotów / aircraft maintenance workers	174 osoby narażone na mieszanki rozpuszczalników + hałas ≤ 115 dB, 153 osoby na hałas, 9 osób nienarażonych / 174 workers exposed to solvent mixture + noise ≤ 115 dBA, 153 workers exposed to noise, 9 non-exposed subjects	nieprawidłowe wyniki – OKN: 45% narażonych rozpuszczalniki + hałas, test śledzenia: 56%, sakkady: 74%; posturografia: 32% osób / ENG: abnormal results of OKN in 45% of subjects exposed to solvent + noise; SP in 56%; saccadic results in 74%; in static posturography abnormal results in 32% of workers exposed to solvent + noise
Iwata i wsp., 2005 (49)	62 pracowników manufaktur, 35 osób z grupy kontrolnej, dobranej wiekiem / 62 solvent workers of 4 altar manufacturing factories, 35 matched controls	mieszanki – toluen: 0,02–8,7 ppm, ksylen: 0,02–7,7 ppm, styren: 0,02–5,5 ppm, n-heksan: 0,02–40,5 ppm / solvent mixtures – toluene: 0.02–8.7 ppm, xylene: 0.02–7.7 ppm, styrene: 0.02–5.5 ppm, n-hexane: 0.02–40.5 ppm	posturografia statyczna – wzrost wielkości i pola powierzchni oraz ilorazu Romberga wychyleń w płaszczynie strzałkowej przy oczach zamkniętych; korelacja między wielkością wychyleń w płaszczynach poprzecznej i strzałkowej w badaniu przy oczach otwartych a stężeniem toluenu / sagittal sway area with eyes closed significantly larger in the solvent workers than in controls, significant difference in Romberg quotient of sagittal sway between the two groups, transversal and sagittal sways with eyes open significantly related to toluene exposure
Topilla i wsp., 2006 (50)	257 mężczyzn zakładów produkcji plastiku / 257 workers of fiberglass-reinforced plastic boat manufacturers	podgrupy po 88 osób o różniącym się narażeniu na styren – laminatorzy: 116 mg/m ³ , nielaminatorzy: 17 mg/m ³ / subgroups of 88 workers matched according to lower-higher exposure (116 mg/m ³ vs. 17 mg/m ³)	posturografia dynamiczna – różnice szybkości wychyleń oraz liczby korekcy przy ruchach otoczenia i platformy (SOT 6) między badanymi grupami / dynamic posturography – sway velocity and corrections number in SOT 6 test differed between groups
Herpin i wsp., 2009 (51)	18 zatrudnionych w fabryce kleju, 32 osób nienarażonych / 18 workers of a plant manufacturing adhesive materials, 32 controls	n-heksan (średnio: 261 mg/m ³), aceton (średnio: 188 mg/m ³), MEK (średnio: 61 mg/m ³), toluen (średnio: 126 mg/m ³) / n-hexane (mean, 261 mg/m ³), acetone (mean, 188 mg/m ³), MEK (mean; 61 mg/m ³), toluene (mean, 126 mg/m ³)	posturografia statyczna – istotne pogorszenie wyników w grupie narażonych dla prób z oczami otwartymi, na stabilnym podłożu oraz na gąbce (ocena wielkości wychyleń), lub jedynie z oczami otwartymi, na stabilnej podstawie (ocena pola powierzchni) / static posturography – in the exposed group higher sway values in the tests with eyes open on the firm and foam surface and a larger sway area in the test with eyes open on the surface

Tabela 2. Wpływ narażenia na rozpuszczalniki organiczne na narząd równowagi – przegląd badań u ludzi – cd.
Table 2. The influence of organic solvents on vestibular and balance system – the review of human studies – cont.

Autorzy Authors	Populacja badana Study population	Narażenie* Exposure*	Wyniki Study results
Zamysłowska-Szmytke i wsp., 2011 (52)	60 pracowników fabryki farb, 110 osób nienarażonych / 60 paint and lacquer factory workers, 110 non-exposed subjects	mieszaniny – średni całonocny współczynnik łącznego narażenia: 0,6; 22% osób > NDS; średni poziom hałas: 81,6 dBA, 15% osób: > NDS / mixtures, mean wholelife combined exposure index: 0,6; 22% of workers exposed > MAC values; mean noise exposure: 81.6, 15% of workers exposed > MAC values	posturografia statyczna – wydłużony czas reakcji i nieprawidłowe wyniki testów psychokinetycznych w grupie osób narażonych na rozpuszczalniki; ENG – osłabiona reaktywność i skrócony czas reakcji oczopląsowej w próbie kalorycznej; SP i OKN – częstsze nieprawidłowe wyniki w grupie narażonych / static posturography – in the exposed group longer reaction time and worse psychokinetic tests results; ENG – lower reactivity, shorter caloric nystagmus; SP and OKN – more frequent abnormal test results
Zamysłowska-Szmytke, Śliwińska-Kowalska 2011 (53)	128 pracowników fabryki plastiku / 128 workers of a fiberglass factory	74 laminatorów: styren (36,8 mg/m ³), aceton, dichlorometan / 74 laminators exposed to styrene (36.8 mg/m ³), acetone, dichloromethane	posturografia statyczna – wydłużony czas reakcji i wyniki testów psychokinetycznych w grupie osób narażonych; większe prędkości wychyleń w próbie na piance z zamkniętymi oczami; VNG – nieprawidłowe u 64% osób narażonych i 28% z grupy kontrolnej; częściej osłabiona reaktywność w próbie kalorycznej przy prawidłowej fiksacji wzrokowej, SP i OKN – nieprawidłowe wyniki / static posturography – in the exposed group longer reaction time and worse psychokinetic tests results; higher sway velocities in 4 test with eyes closed on foam; VNG – abnormal results in 64% of subjects exposed and in 28% of controls; in the exposed group more frequent lowered caloric reactivity, abnormal SP and OKN tests results

* W części publikacji nie podano wielkości narażenia na rozpuszczalniki / The exposure was not quantified in some papers.
 ENG – elektrownystagmografia / electronystagmography; VNG – wideonystagmografia / videonystagmography, CTE – przewlekła toksyczna encefalopatia / chronic toxic encephalopathy; SP – test śledzenia wolnego / smooth pursuit;
 OKN – badanie optokinety / optokinetic test, MEK – metyloetyloketon / methyl ethyl ketone.

ciężkości w testach z oczami otwartymi i zamkniętymi (46). Stosunek wyników w tych dwóch próbach (iloraz Romberga – Romberg quotient) nie wykazywał różnic między grupami. W badaniu tym wykazano również negatywną korelację testu supresji wzrokowej i wyniku posturografii dla próby z oczami otwartymi (44). Badania posturografii dynamicznej wykazały gorsze wyniki jedynie w części badania dotyczącej integracji sensorycznej oraz brak różnic w testach koordynacji ruchowej w grupie osób z CTE w stosunku do grupy osób nienarażonych (44).

Na szersze omówienie zasługuje badanie Niklassona i wsp. (46), przeprowadzone w dość dużej grupie (60 osób) narażonych na rozpuszczalniki organiczne. Wszystkie osoby włączone do badania zgłaszały dolegliwości takie, jak zmęczenie, osłabienie pamięci, zmiany osobowości, bóle głowy oraz ograniczenie aktywności seksualnej. Na podstawie diagnostyki psychologicznej wyodrębniono 3 grupy: CTE, prawdopodobnie CTE oraz bez CTE. Podobnie jak w poprzednio omawianych badaniach w całej grupie obserwowano częstsze występowanie nieprawidłowej supresji wzrokowej oczopląsu kinetycznego, a także nieprawidłowe wyniki testów w badaniu posturografii dynamicznej z oczami otwartymi i zamkniętymi na niestabilnym podłożu. Ponadto stwierdzono częstsze występowanie nadreaktywności kalorycznej, fal kwadratowych, wydłużonej latencji sakkad oraz nieprawidłowe testy koordynacji ruchowej w testach psychomotorycznych. Wykazano jednak brak korelacji między wynikami testu supresji wzrokowej oraz koordynacji ruchowej w posturografii a wynikami badań psychologicznych. Badaniami skorelowanymi z diagnozą CTE były natomiast test śledzenia oraz testy w posturografii dynamicznej na niestabilnym podłożu z oczami otwartymi, zamkniętymi i przy ruchomym otoczeniu (Sensory Organisation Test – SOT 4, 5, 6).

Badania u osób bez CTE

Badania posturografii

Wykazana wyżej nierównoległość rozwoju zaburzeń psychologicznych/neurologicznych oraz zaburzeń układu równowagi spowodowała rosnące zainteresowanie grupą pacjentów bez istotnych objawów, zdolnych do pracy w ocenie lekarza medycyny pracy. Większość badań prowadzonych w tych grupach osób dotyczyła układu równowagi ocenianego na podstawie posturografii statycznej lub dynamicznej.

U pracowników narażonych na mieszaniny rozpuszczalników organicznych stwierdzono większe skumulowane wychylenia środka ciężkości z położenia równo-

wagi zarówno w badaniu z oczami otwartymi, jak i z zamkniętymi na stabilnej podstawie (47), a także w próbach na niestabilnym, gąbkowym podłożu (48,51). W pojedynczych pracach wykazano, że ocena pola powierzchni wyznaczonego przez środek ciężkości różniła się między grupami narażonymi a nienarażonymi jedynie w testach z zamkniętymi oczami (48,49) lub z oczami otwartymi na stabilnej podstawie (51). Iwata i wsp. (49) obserwowali również wzrost ilorazu Romberga przy ocenie wielkości wychyleń w płaszczyźnie strzałkowej, jednak badania te przeprowadzono w grupie narażonej nie tylko na toluen, ksylen i styren, lecz również nan-heksan, który powoduje uszkodzenia nerwów obwodowych, a tym samym może nasilać zaburzenia równowagi.

W badaniach własnych, z wykorzystaniem posturografii statycznej, u pracowników narażonych na działanie mieszanin rozpuszczalników organicznych (52) i styrenu (53) nieprawidłowe wyniki obserwowano jedynie w części LOS (limit of stability) obejmującej testy psychokinetyczne. W grupach osób narażonych stwierdzono wydłużony czas reakcji oraz zaburzenia innych parametrów aktywnego ruchu, takich jak szybkość wychyleń, kontrola kierunku oraz zdolność do utrzymania wychyleń. W grupie osób narażonych na styren obserwowano również wzrost szybkości wychyleń środka ciężkości w pierwszej części badań (mCTSIB – Modified Clinical Test of Sensory interaction on Balance) – podczas próby na gąbce z zamkniętymi oczami. W próbie tej badany nie ma informacji wzrokowych, zaburzona jest również informacja somatosensoryczna. Dla utrzymania równowagi konieczna jest prawidłowa czynność układu przedsionkowego.

W niektórych pracach wskazywano większą czułość posturografii dynamicznej w porównaniu z posturografią statyczną w ocenie ototoksycznego działania rozpuszczalników organicznych. W badaniu Topilla i wsp. (50) w części testu wykonanej na stabilnej podstawie z oczami otwartymi i zamkniętymi (SOT 1 i 2) autorzy nie uzyskali różnic między badanymi grupami o wzrastającym narażeniu na styren. Obserwowali je natomiast w ostatnim teście posturografii dynamicznej SOT 6, gdy zaburzone były informacje somatosensoryczne, koordynacja ruchowa oraz odruch VOR (zaburzone, nieprawdziwe bodźce wzrokowe).

Badania nystagmograficzne

W nielicznych badaniach nystagmograficznych wykazano nieprawidłowe wyniki w teście optokinezy u 25–58% osób i teście śledzenia u 13–56% osób (27,31,52,53) oraz

w badaniu sakkad u 74% osób (31). Ponadto Sułkowski i wsp. (27) u 13% osób obserwowali asymetrię kaloryczną. Analiza wyników nystagmograficznych ENG/VNG w badaniach własnych (52,53) wykazała osłabienie pobudliwości błędników w próbie kalorycznej, wskazywane również w badaniu Calabrese i wsp. (45). Wzrost liczby nieprawidłowych wyników badań układu równowagi u osób narażonych na rozpuszczalniki organiczne obserwowali Antti-Poika i wsp. (43), jednak różnice w tym badaniu nie były istotne statystycznie.

Zależność od narażenia

Wyznaczenie zależności między stwierdzonymi w układzie równowagi zaburzeniami a wielkością narażenia na rozpuszczalniki organiczne jest trudne. Problemy związane są z możliwością występowania zaburzeń na różnych poziomach obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, przy braku jednego testu dla oceny układu równowagi jako całości. Badaniem najszerszymi w ocenie układu równowagi jest badanie posturografii.

W dotychczasowych badaniach stwierdzono:

- liniową zależność między skumulowanym stężeniem benzenu a skumulowaną długością wychyleń w próbie z oczami zamkniętymi na piance (48),
- zależność między wielkością wychyleń w płaszczyznach poprzecznej i sagittalnej a stężeniem toluenu (49),
- zależność między wynikami skumulowanych wychyleń środka ciężkości a wydzielaniem 2,5-heksandionu z moczem (proporcjonalną) oraz wydzielaniem kwasu metylohipurowego (odwrotnie proporcjonalną) (47),
- zależność między wydłużeniem czasu reakcji a wzrostem średniego współczynnika łącznego narażenia na rozpuszczalniki organiczne (53,53),
- różnice w szybkości wychyleń środka ciężkości między grupami o niskim i wysokim narażeniu na styren ($17 \pm 33 \text{ mg/m}^3$ vs $116 \pm 119 \text{ mg/m}^3$) (50).

W badaniach z zastosowaniem ENG (electronystagmography – elektronystagmografia) czy VNG (videonystagmography – wideonystagmografia) nie udało się dotychczas potwierdzić zależności między parametrami testów a narażeniem na styren. Nieprawidłowe wyniki poszczególnych testów obserwowano u osób pracujących w zróżnicowanych narażeniach z zakresu od $36,8 \text{ mg/m}^3$ do 156 mg/m^3 (14,45,52). U osób narażonych na mieszaniny rozpuszczalników stwierdzono jedynie zależność między osłabieniem reaktywności próby kalorycznej a skumulowanym, całodziennym stężeniem toluenu (52).

Badania lokalizacji miejsca uszkodzenia (zaburzenia funkcji) układu równowagi

Nieliczne badania, w których próbowano zlokalizować obszary szczególnie wrażliwe na działanie rozpuszczalników organicznych w obrębie ośrodkowej części układu równowagi, wskazują na powstawanie zaburzeń na poziomie okołoośrodkowego tworów siatkowatego mostu (paramedian pontine reticular formation – PPRF) (14,46) lub/i kompleksu jąder przedśionkowych (52,53). Wydaje się, że zaburzenia funkcji PPRF powstają na znacznie późniejszym etapie intoksykacji ośrodkowego układu nerwowego, podobnie jak zaburzenia funkcji śródmózgowia (bieguna rostralnego wzgórków górnych, tzw. strefy fiksacyjnej), widoczne w postaci nieprawidłowego testu fiksacji wzrokowej u osób z CTE.

Wyniki 5 badań sugerują zaburzenia obwodowej części układu przedśionkowego w postaci osłabienia odpowiedzi przedśionkowych (45,52), asymetrii w próbach kalorycznych (27) lub nadreaktywności przedśionkowej (46). Uwzględniając budowę anatomiczną układu przedśionkowego, należy pamiętać, że zaburzenia widoczne w badaniach czynnościowych jako obwodowe mogą dotyczyć zarówno komórek słuchowych typu I lub II, jak i włókien aferentnych nerwu przedśionkowego, a nawet synaps I i II neuronu przedśionkowego (56) na poziomie pnia mózgu. Zgodnie z naszą wiedzą nie przeprowadzono dotąd badań morfologicznych dotyczących uszkodzeń błędnika u zwierząt narażonych na rozpuszczalniki organiczne, dlatego trudno jest wskazać pierwotną lokalizację tych zaburzeń.

PODSUMOWANIE AKTUALNEJ WIEDZY

W podsumowaniu dotychczasowych badań nad ototoksycznym działaniem rozpuszczalników organicznych należy podkreślić dobrze udokumentowany wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu w przypadku izolowanego narażenia na rozpuszczalniki i potęgowania tego efektu w przypadku łącznego narażenia na rozpuszczalniki i hałas. Uszkodzenia słuchu dotyczą głównie wysokich częstotliwości, choć również obejmować częstotliwości mowy (0,5–4 kHz). Wielkość uszkodzenia słuchu przypisywana narażeniom na te substancje chemiczne może wynosić kilka, kilkanaście dB HL. Przy łącznym działaniu rozpuszczalników i hałasu dominuje efekt hałasu.

Wykazano również wpływ rozpuszczalników organicznych na ośrodkową część układu równowagi, jednak możliwy jest również wpływ na jego część obwodo-

wą – błędnik. Wynikiem uszkodzenia jest zmniejszenie pobudliwości układu przedsionkowego, niewykluczona jest również asymetria pobudliwości.

Żadne z przeprowadzonych badań nie upoważnia do wyznaczenia zależności typu dawka–odpowiedź ani określenia stężeń rozpuszczalników całkowicie bezpiecznych dla narządu słuchu i równowagi. Wynika to najprawdopodobniej z trudności z retrospektywnym określeniem indywidualnego narażenia pracowników, zarówno na rozpuszczalniki, jak i na hałas, który często jest współobecny. Obserwowano jednak pogorszenie wyników badań wraz ze wzrostem narażenia – dotyczyło to audiometrii tonalnej, audiometrii wysokich częstotliwości, testu Dichotic Digit oraz wyników reaktywności błędników na bodziec kaloryczny.

OTOTOKSYCZNE DZIAŁANIE ROZPUSZCZALNIKÓW ORGANICZNYCH A REGULACJE PRAWNE

Stosunkowo dobrze udokumentowana wiedza dotycząca ototoksycznego działania rozpuszczalników organicznych sprawia, że wiele krajów rozważa wprowadzenie uregulowań prawnych ochrony słuchu w przypadku występowania takich narażeń w miejscu pracy. Pierwszym europejskim aktem prawnym, w którym zwrócono uwagę na łączne działanie rozpuszczalników i hałasu oraz hałasu i wibracji na narząd słuchu, jest Dyrektywa Unijna 2003/10/EC z 6 lutego 2003 r. (58). W jej artykule 4. dotyczącym obowiązków pracodawcy wskazano, że przy szacowaniu ryzyka zawodowego w związku z narażeniem na hałas powinny zostać uwzględnione również interakcje zachodzące między hałasem a innymi czynnikami ototoksycznymi, w tym zwłaszcza rozpuszczalnikami organicznymi. Uznając wagę problemu, Unia Europejska finansowała programy naukowo-badawcze – program NOPHER (Noise Pollution Health Effects Reduction) w latach 2001–2003, NoiseChem (Interaction Effects on Hearing and Balance) w latach 1998–2003 oraz Noise-Hear w latach 2004–2008, których rezultatem są liczne publikacje autorki niniejszego artykułu w tej dziedzinie (25,28,30,37,52,53).

Dyrektywa Unii Europejskiej stanowi jedynie podstawę dla krajów członkowskich do ustalenia własnych uregulowań prawnych. W Polsce zalecenia unijne zostały uwzględnione w Rozporządzeniu Ministra Gospodarki i Pracy z dnia 19 sierpnia 2005 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy pracach związanych z narażeniem na hałas lub drgania mechaniczne (59). We Francji obniżono wartości najwyższego dopuszczal-

nego stężenia (NSD) dla styrenu z 50 mg/m³ do 30 mg/m³ oraz wprowadzono stosowanie ochron słuchu u osób pracujących w narażeniu na rozpuszczalniki i hałas powyżej 80 dB(A). Również w Niemczech popierane jest ograniczenie narażenia na rozpuszczalniki organiczne, zaleca się uwzględnianie rozpuszczalników w historii zawodowych narażeń, edukację pracowników i pracodawców, szczególnie dla narażeń przekraczających normatywy higieniczne. Z kolei w Hiszpanii proponowane jest włączenie badań audiometrycznych (rekomendowana jest audiometria wysokich częstotliwości i emisje otoakustyczne) niezależnie od poziomu hałasu, ze względu na sam fakt narażenia na rozpuszczalniki organiczne. Ototoksyczność rozpuszczalników organicznych uwzględniono wcześniej w zaleceniach Centrum Promocji Zdrowia i Medycyny Zapobiegawczej Armii USA (US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine), obejmujących monitoringiem audiometrycznym osoby narażone na wysokie stężenia rozpuszczalników, niezależnie od poziomu hałasu (60). We wszystkich rekomendacjach i regulacjach prawnych podkreślana jest konieczność prowadzenia dalszych badań ukierunkowanych na wyznaczenie zależności efektów zdrowotnych od narażenia na rozpuszczalniki organiczne.

Chociaż w przypadku niektórych rozpuszczalników organicznych działanie ototoksyczne jest uwzględniane jako efekt krytyczny, w przypadku żadnego nich nie było ono podstawą do ustalenia wartości NDS. Należy jednak podkreślić, że w Polsce wartości te należą do najniższych na świecie (dla toluenu – 100 mg/m³, a dla styrenu – 50 mg/m³) i w świetle aktualnej wiedzy nie wymagają redukcji.

Ważnym aspektem profilaktyki są badania lekarskie mające na celu określenie objawów i zaburzeń charakterystycznych dla danego narażenia na etapie na tyle wczesnym, aby móc zapobiec poważnym skutkom zdrowotnym. W Polsce aktem prawnym wskazującym minimalny zakres diagnostyki u pracowników w ramach badań wstępnych, okresowych i końcowych jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy (61). Zgodnie z jego zapisami narażenie na hałas powyżej 85 dBA obliuguje do oceny stanu słuchu przez otolaryngologa oraz wykonania badania audiometrycznego. W przypadku ksyłenu i toluenu konieczne jest przeprowadzenie badania ogólnolekarskie-

go ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy oraz wykonie morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Dla styrenu zalecenia obejmują ponadto monitorowanie stanu układu oddechowego, skóry i wątroby. Nie ma natomiast ustaleń dotyczących badań ukierunkowanych na narząd słuchu i równowagi. W świetle dotychczasowej wiedzy ww. rozporządzenie powinno uwzględnić poniższe zalecenia.

ZALECENIA DLA CELÓW PROFILAKTYKI MEDYCZNEJ

Ze względu na udowodniony wpływ izolowanego narażenia na rozpuszczalniki organiczne na wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu, a także na częstość występowania zaburzeń równowagi wskazane jest wprowadzenie do działań profilaktycznych konsultacji laryngologa wraz z oceną narządu słuchu i równowagi. Podstawowym testem w tej ocenie powinna być audiometria mowy w szumie (HINT) oraz posturografia.

Wykazana w literaturze przedmiotu zależność ryzyka uszkodzenia słuchu od audiogramu początkowego wskazuje, że zasadne jest wprowadzenie kryterium prawidłowego stanu słuchu do badań profilaktycznych u osób rozpoczynających pracę w narażaniu na rozpuszczalniki organiczne, pomimo, że aktualne przepisy nie wymagają oceny stanu słuchu w tej grupie osób.

PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych. Dz.U. 2009 r. nr 105, poz. 869
2. Campo P., Lataye R., Cossec B., Placidi V.: Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997;19(2):129–140
3. Campo P., Lataye R., Loquet G., Bonnet P.: Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hear. Res.* 2001;154(1–2):170–180
4. Lataye R., Campo P., Loquet G.: Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicol. Teratol.* 1999;21(3):267–276
5. Lataye R., Campo P., Loquet G.: Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hear. Res.* 2000;139(1–2):86–96
6. Johnson A.C., Morata T.C., Lindblad A.C., Nylén P.R., Svensson E.B., Krieg E. i wsp.: Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise Health* 2006;8(30):45–57
7. Johnson A.C., Canlon B.: Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear. Res.* 1994;75(1–2):201–208
8. Loquet G., Campo P., Lataye R.: Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. *Neurotoxicol. Teratol.* 1999;21(6):689–697
9. Lataye R., Campo P.: Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997;19(5):373–382
10. Brandt-Lassen R., Lund S.P., Jepsen G.B.: Rats exposed to Toluene and Noise may develop Loss of Auditory Sensitivity due to Synergistic Interaction. *Noise Health* 2000;3(9):33–44
11. Lataye R., Maguin K., Campo P.: Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration. *Hear. Res.* 2007;230(1–2):34–42
12. Bergström B., Nyström 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
13. Muijser H., Hoogendijk E.M., Hooisma J.: The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988;49(2–3):331–340
14. 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(3):189–194
15. 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. *Scand. J. Work Environ. Health* 1993;19(4):245–254
16. 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. (Lond.)* 1993;43(4):180–184
17. Abbate C., Giorgianni C., Munaò F., Brecciaroli R.: Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1993;64(6):389–392
18. Sass-Kortsak A.M., Corey P.N., Robertson J.M.: An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. *Ann. Epidemiol.* 1995;5(1):15–24
19. Vrca A., Karacić V., Bozicević D., Bozikov V., Malinar M.: Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am. J. Ind. Med.* 1996;30(1):62–66
20. Morata T.C., Fiorini A.C., Fischer F.M., Colacioppo S., Wallingford K.M., Krieg E.F. i wsp.: Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 1997;23(4):289–298

21. Morata T.C., Engel T., Durão A., Costa T.R., Krieg E.F., Dunn D.E. i wsp.: Hearing loss from combined exposures among petroleum refinery workers. *Scand. Audiol.* 1997;26(3):141–149
22. Niklasson M., Arlinger S., Ledin T., Möller C., Odqvist L., Flodin U. i wsp.: Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. *Scand. Audiol.* 1998;27(3):131–136
23. Morioka I., Kuroda M., Miyashita K., Takeda S.: Evaluation of organic solvent ototoxicity by the upper limit of hearing. *Arch. Environ. Health* 1999;54(5):341–346
24. Morioka I., Miyai N., Yamamoto H., Miyashita K.: Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. *Ind. Health* 2000;38(2):252–257
25. Śliwińska-Kowalska M., Zamysłowska-Szmytko E., Szymczak W., Kotyło P., Fiszer M., Dudarewicz A. i wsp.: Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 2001;27(5):335–342
26. Morata T.C., Johnson A.C., Nylén P., Svensson E.B., Cheng J., Krieg E.F. i wsp.: Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J. Occup. Environ. Med.* 2002;44(9):806–814
27. Sułkowski W.J., Kowalska S., Matyja W.: Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2002;15:247–256
28. Śliwińska-Kowalska M., Zamysłowska-Szmytko E., Szymczak W., Kotyło P., Fiszer M., Wesołowski W. i wsp.: Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *J. Occup. Environ. Med.* 2003;45(1):15–24
29. Schäper M., Seeber A., van Thriel C.: The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2008;21(3):191–200
30. Śliwińska-Kowalska M., Zamysłowska-Szmytko E., Szymczak W., Kotyło P., Fiszer M., Wesołowski W. i wsp.: Effects of coexposure to noise and mixture of organic solvents on hearing in dockyard workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2004;46(1):30–38
31. Prasher D., Al-Hajjaj H., Aylott S., Aksentijevic A.: Effect of exposure to a mixture of solvents and noise on hearing and balance in aircraft maintenance workers. *Noise Health* 2005;7(29):31–39
32. Kaufman L.R., LeMasters G.K., Olsen D.M., Succop P.: Effects of concurrent noise and jet fuel exposure on hearing loss. *J. Occup. Environ. Med.* 2005;47(3):212–218
33. Kim J., Park H., Ha E., Jung T., Paik N., Yang S.: Combined effects of noise and mixed solvents exposure on the hearing function among workers in the aviation industry. *Ind. Health* 2005;43(3):567–573
34. Chang S.J., Chen C.J., Lien C.H., Sung F.C.: Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ. Health Perspect.* 2006;114(8):1283–1286
35. Hoffmann J., Ihrig A., Hoth S., Triebig G.: Field study to explore possible effects of styrene on auditory function in exposed workers. *Ind. Health* 2006;44(2):283–286
36. Rabinowitz P.M., Galusha D., Slade M.D., Dixon-Ernst C., O'Neill A., Fiellin M. i wsp.: Organic solvent exposure and hearing loss in a cohort of aluminum workers. *Occup. Environ. Med.* 2008;65(4):230–235
37. Zamysłowska-Szmytko E., Fuente A., Niebudek-Bogusz E., Śliwińska-Kowalska M.: Temporal processing disorder associated with styrene exposure. *Audiol. Neurootol.* 2009;14(5):296–302
38. Fuente A., Slade M.D., Taylor T., Morata T.C., Keith R.W., Sparer J. i wsp.: Peripheral and central auditory dysfunction induced by occupational exposure to organic solvents. *J. Occup. Environ. Med.* 2009;51(10):1202–1211
39. Fuente A., McPherson B., Hickson L.: Central auditory dysfunction associated with exposure to a mixture of solvents. *Int. J. Audiol.* 2011;50(12):857–865
40. Mohammadi S., Labbafnejad Y., Attarchi M.: Combined effects of ototoxic solvents and noise on hearing in automobile plant workers in Iran. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2010 1;61(3):267–274
41. Savolainen K., Riihimäki V., Luukkonen R., Muona O.: Changes in the sense of balance correlate with concentrations of m-xylene in venous blood. *Br. J. Ind. Med.* 1985;42(11):765–769
42. Ödkvist L.M., Arlinger S.D., Edling C., Larsby B., Bergholtz L.M.: Audiological and vestibulo-oculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel. *Scand. Audiol.* 1987;16:75–81
43. Antti-Poika M., Ojala M., Matikainen E., Vaheri E., Jun-tunen J.: Occupational exposure to solvents and cerebellar, brainstem, and vestibular functions. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1989;61:397–401
44. Ledin T., Jansson E., Möller C., Odqvist L.M.: Chronic toxic encephalopathy investigated using dynamic posturography. *Am. J. Otolaryngol.* 1991;12(2):96–100
45. Calabrese G.: Otoneurological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1996;68(4):219–223
46. Niklasson M., Möller C., Odqvist L.M., Ekberg K., Flodin U., Dige N. i wsp.: Are deficits in the equilibrium system relevant to the clinical investigation of

- solvent-induced neurotoxicity? *Scand. J. Work Environ. Health* 1997;23(3):206–213
47. Yokoyama K., Araki S., Murata K., Nishikitani M., Nakaaki K., Yokota J. i wsp.: Postural sway frequency analysis in workers exposed to n-hexane, xylene, and toluene: assessment of subclinical cerebellar dysfunction. *Environ. Res.* 1997;74(2):110–115
48. Smith L.B., Bhattacharya A., Lemasters G., Succop P., Puhala E., Medvedovic M. i wsp.: Effect of chronic low-level exposure to jet fuel on postural balance of US Air Force personnel. *J. Occup. Environ. Med.* 1997;39(7):623–632
49. Iwata T., Mori H., Dakeishi M., Murata K.: Effects of mixed organic solvents on neuromotor functions among workers in Buddhist altar manufacturing factories. *J. Occup. Health* 2005;47:145–148
50. Toppila E., Forsman P., Pyykkö I., Starck J., Tossavainen T.: Effect of styrene on postural stability among reinforced plastic boat plant workers in Finland. *J. Occup. Environ. Med.* 2006;48(2):175–180
51. Herpin G., Gargouri I., Gauchard G.C., Nisse C., Khadhraoui M.: Effect of chronic and subchronic organic solvents exposure on vestibular and balance control of workers in plant manufacturing adhesive materials. *Neurotox. Res.* 2009;15(2):179–186
52. Zamysłowska-Szmytke E., Politański P., Śliwińska-Kowalska M.: Balance system assessment in workers exposed to organic solvent mixture. *J. Occup. Environ. Med.* 2011;53(4):441–447
53. Zamysłowska-Szmytke E., Śliwińska-Kowalska M.: Oto-neurological assessment in workers exposed to styrene and dichloromethane. *Int. J. Audiol.* 2011;50(11): 815–822. DOI: 10.3109/14992027.2011.599872
54. 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. (Copenh.)* 1984;54(1):58–63
55. Larsby B., Tham R., Eriksson B., Odkvist L.M.: The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats. A computerized nystagmographic study. *Acta Otolaryngol.* 1986;101(5–6):422–428
56. Tham R., Larsby B., Eriksson B., Niklasson M.: The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats, pretreated with GABAergic drugs. *Neurotoxicol. Teratol.* 1990;12(4):307–311
57. Hogie M., Guerbet M., Reber A.: The toxic effects of toluene on the optokinetic nystagmus in pigmented rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2009;72(3):872–878
58. Dyrektywa 2003/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 lutego 2003 r. w sprawie minimalnych wymagań w zakresie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa dotyczących narażenia pracowników na ryzyko spowodowane czynnikami fizycznymi (hałasem) (siedemnasta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16, ust. 1 dyrektywy 89/391/EWG)
59. Rozporządzenie Ministra Gospodarki i Pracy z dnia 5 sierpnia 2005 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy pracach związanych z narażeniem na hałas lub drgania mechaniczne. DzU z 2005 r. nr 157, poz. 1318
60. United States Army Public Health Command: Medical Safety Federal Laws and Regulations [cytowany 1 grudnia 2012]. Adres: <http://phc.amedd.army.mil/topics/workplacehealth/ms/Pages/FederalLawsandRegulations.aspx>
61. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy. DzU z 1996 r. nr 69, poz. 332