

A. Volpin, B. Saia

Interazione tra solventi e rumore: stato dell'arte

Dipartimento Medicina Ambientale e Sanità Pubblica - Università degli Studi di Padova

RIASSUNTO. Molteplici sono gli scenari ambientali e occupazionali in cui si verifica una co-esposizione a rumore e solventi, quindi fra agenti neurotossici e un agente ototossico. Vengono analizzati gli studi epidemiologici e sperimentali con esposizione simultanea a rumore e a solventi come toluene, stirene e solfuro di carbonio che indagano eventuali effetti ototossici tramite audiometria, auditory brainstem response, potenziali evocati, reflex decay test. I dati attualmente disponibili indicano che ad alti livelli espositivi, che di per se stessi sono responsabili di danno tessutale, l'interazione tra rumore e solventi può aver luogo. Le conoscenze attuali non permettono nessuna conclusione relativa ai bassi livelli di esposizione.

Parole chiave: solventi, rumore.

ABSTRACT. *There are several environmental and occupational scenes where a co-exposure of noise and solvents occurs, therefore between a neurotoxic and a ototoxic agent. Epidemiological and experimental studies with simultaneous exposure to noise and solvents like toluene, styrene and carbon disulfide have been analysed. These studies investigate possible ototoxic effects through audiometry, auditory brainstem response, potential recall and reflex decay test. The current available data show that with high exposure levels, that are responsible for tissue damage by themselves, the interaction between noise and solvents could occur. The present knowledge can not permit a conclusion for low exposure levels.*

Key words: solvents, noise.

Da qualche anno si è diffuso l'interesse per un approccio di tipo olistico nello studio delle realtà lavorative cioè lo studio della combinazione di fattori fisici, chimici, biologici che interferiscono con la salute e il benessere del lavoratore.

Ci è sembrato interessante affrontare il problema dell'interazione fra rumori e solventi, agenti spesso presenti contemporaneamente in scenari industriali molteplici. Anche la popolazione generale può avere questo tipo di esposizione combinata, in quanto i solventi sono contenuti nel fumo di sigarette, ingeriti con acque e cibi contaminati.

L'ototossicità dei solventi e la possibile sinergia con il rumore pone quindi un problema per la prevenzione in ambito professionale e ambientale. L'ototossicità è un esempio di tossicità molto selettiva diretta verso un organo. Un agente ototossico viene definito come una sostanza che può dare alterazione funzionale o danno cellulare dell'orecchio interno, soprattutto coclea o neuroni acustici, e dell'ottavo nervo cranico o del sistema vestibolare. Le sostanze, invece, che alterano l'udito e l'equilibrio agendo principalmente a livello del tronco o lungo le vie uditive centrali sono considerate neurotossiche.

Dato l'effetto neurotossico dei solventi, sul SNC e sul SNP, è stato ipotizzato un danno delle cellule neurosensoriali e delle terminazioni nervose a livello della coclea; e, dal riscontro di lesioni sul SNC indotte da solventi, anche una alterazione più centrale. Un aspetto particolare delle sostanze ototossiche è che esse possono interagire quando utilizzate simultaneamente. È chiaro che gli effetti di molti agenti o farmaci, se somministrati contemporaneamente, non si possono necessariamente prevedere con la conoscenza dei loro effetti specifici. In un certo senso, il danno complessivo da più agenti può eccedere la semplice somma di danni che i singoli agenti producono.

Studi epidemiologici

Uno dei primi studi (1) sull'interazione è stato eseguito in Svezia su quattro verniciatori in cantieri navali esposti a solventi e rumore, che avevano presentato un perdita uditiva neurosensoriale maggiore dei controlli con singola esposizione a rumore o a solventi. Lo studio è stato ampliato a 30 verniciatori in ambiente navale tra i 22 e i 64 anni (42 anni di media) ma non è stato riscontrato nessun

caso di perdita uditiva neurosensoriale che non potesse essere adeguatamente spiegato con l'esposizione a rumore. È escluso quindi un effetto additivo dei due agenti perché il rumore nasconderebbe l'effetto dei solventi. Questo studio è stato criticato in quanto mancano i dati della popolazione di riferimento, presenta un numero esiguo di casi e le misure di esposizione sono approssimate.

In un secondo studio (2), sempre svedese, longitudinale in 20 anni che riguardava 319 lavoratori di industria chimica, il 23% degli esposti a solventi e rumore (tra 80 e 90 livello equivalente dBA) presentavano ipoacusia contro il 5-8% degli esposti solo a rumore (95-100 dBA).

Per quanto riguarda l'interazione rumore e solfuro di carbonio, è stato eseguito uno studio su lavoratori esposti a concentrazioni diverse di solfuro di carbonio che presentavano un aumento dei sintomi vestibolari e una diminuzione uditiva neurosensoriale rispetto al gruppo di controllo esposto solo a rumore (3). In un altro studio (4) sono stati investigati 205 lavoratori di un'industria brasiliana di viscosa rayon che venivano esposti simultaneamente a rumore e solfuro di carbonio. Il livello di rumore continuo nella fabbrica era tra gli 86 e gli 89 dBA e la concentrazione atmosferica di solfuro di carbonio era di 90 mg. I lavoratori erano uomini tra i 18 e i 60 anni e non erano stati esposti precedentemente a rumore né a solventi per lavoro. Il risultato dello studio fu una forte associazione tra la durata della esposizione combinata e la perdita di udito. Il confronto con i risultati che derivano da una popolazione esposta solo a rumore indica che la prevalenza complessiva di perdita uditiva era maggiore (dal 53% al 60%) e vi era una maggiore prevalenza del grado più grave di ipoacusia, ma non dava nessuna informazione sulle mansioni associate all'esposizione, la durata dell'impiego e l'età del soggetto durante l'esposizione. Pertanto non si può concludere che esista una significativa interazione tra rumore e solfuro di carbonio. Questo studio è stato criticato perché il gruppo di controllo esposto solo a rumore era esterno. L'esposizione contemporanea al rumore accentua la perdita uditiva e ne anticipa l'insorgenza. Gli studi condotti su operai esposti al solfuro di carbonio in una industria tessile del rayon hanno evidenziato un prolungamento della latenza interpicco dell'ABR (Auditory Brainstem Response) ad indicare una sede retrococleare e truncale del danno al sistema uditivo.

Sempre lo stesso autore ha eseguito un ottimo studio (5) su 190 lavoratori dell'industria grafica e verniciatura di manufatti brasiliana. Sono stati sottoposti a questionari sulla durata dell'esposizione, sulla storia clinica e sulle passate esposizioni. In base ai risultati sono stati inseriti in quattro categorie: esposti a rumore, esposti a solventi (toluene, xilene e chetoni), esposti a toluene e rumore e non esposti. Sono state effettuate audiometrie a tono puro e immitance. I risultati hanno evidenziato che i lavoratori esposti a rumore più toluene avevano una perdita uditiva maggiore di grado II rispetto agli altri gruppi. Il rischio relativo stimato era 4,0 (95% CI 1,4-12,2) per il gruppo esposto solo a rumore, 10,9 (95%, CI 4,1-28,9) per l'esposizione combinata a rumore e toluene, e 5,0 (95% CI 1,5-17,5) per il gruppo esposto a solventi. Questo studio riporta anche che il gruppo esposto a rumore e toluene ha una percen-

tuale maggiore di casi con anormale decadimento del riflesso uditivo che sta per un danno retrococleare non associato normalmente a danno neurosensoriale. È plausibile, comunque, che il danno retrococleare possa ridurre l'efficienza del riflesso acustico e quindi l'esposizione della coclea ad una energia sonora maggiore. Negli esposti a rumore si aveva un danno cocleare con recruitment e negli esposti a solventi si aveva un danno alle vie acustiche centrali con alterata discriminazione nel test del discorso interrotto e alterata risposta corticale. Il toluene da solo invece determinava un'alterazione del ABR e atrofia del ponte e cerebellare. A basse dosi agisce su regioni apicali ricche di lipidi del SNC come midollare, ponte, mesencefalo; ad alte dosi agisce su cervelletto e midollo allungato.

In uno studio danese longitudinale (6) sono stati studiati 3284 uomini tra i 53 e i 74 anni lavoratori come verniciatori, meccanici e demolitori di parti metalliche in cui l'esposizione è stata ricavata da questionari. L'effetto dell'esposizione a solventi sulla perdita uditiva era chiaramente più debole dell'effetto del rumore (un rischio relativo di 1,4 (95% CI: 1.1-1.9) dopo esposizione a solventi per più di cinque anni senza esposizione a rumore e un RR di 1,9 (1,7-2,1) per esposizione a rumore più di 5 anni). L'esposizione a lungo termine concomitante a solventi e rumore era associata ad un RR di 1,8 (1,6-2,1) di perdita uditiva, lo stesso effetto dell'esposizione solo a rumore; quindi l'effetto del rumore sembra dominare sull'effetto dei solventi escludendo un rischio additivo.

In uno studio (7) in una raffineria di petrolio su lavoratori esposti a solventi e rumore divisi per mansione, i RR erano 2,4 (95% CI 1-5,7) per gli esposti a paraffina cioè a toluene, xilene e cicloesano e a 85 dBA; RR 1,8 (95% CI 0,6-4,9) per il lavoro di shipping esposti a toluene, xilene, cicloesano e a meno di 85 dBA di rumore; RR di 3,0 (95% CI 1,3-6,9) per i manutentori esposti a toluene, xilene, cicloesano e ad un rumore molto maggiore di 85 dBA. Il risultato dell'audiometria, del reflex decay, dell'audiometria vocale e dei potenziali evocati suggerisce un interessamento retrococleare o delle vie centrali. L'alterazione audiologica di più frequente riscontro è un anormale adattamento del reflex decay test, specie per stimolazione controlaterale. Il reflex decay test studia il fenomeno dell'adattamento delle fibre del nervo ottavo a stimolazioni acustiche ripetute; esso valuta infatti il tempo di esaurimento del riflesso ottenuto con stimoli di intensità superiore di 10 dB alla soglia riflessogena, presentati per 10 secondi. In casi di ipoacusia da lesione retrococleare, il riflesso presenta un decremento di ampiezza del 50% nei primi 5 secondi.

Un uno studio (8) sull'effetto combinato di solventi usati in una fabbrica di bottoni di plastica e rumore è stata misurata la soglia superiore uditiva in 48 lavoratori ottenendo un limite di soglia superiore maggiore negli esposti a rumore e solventi rispetto al gruppo esposto solo a solventi o rumore con un RR per toluene associato a rumore di 4,4 (95%, CI: 2,5-7,45).

In uno studio epidemiologico (9) su 299 esposti a stirene e rumore in una fabbrica di prodotti plastici veniva analizzata anamnesticamente l'esposizione pregressa a rumore e stirene ed eseguita una audiometria tonale per va-

lutare la perdita uditiva. Non è stata trovata nessuna evidenza di effetto cronico sulla perdita uditiva nell'associazione combinata dei due agenti.

Uno studio tedesco longitudinale (10) che ha seguito per 5 anni 333 operai maschi di industrie rotografiche esposti a rumore (con una media attorno a 81-82 dBA) e a concentrazioni di toluene < 50 ppm non ha evidenziato attraverso ripetute audiometrie alterazioni significative dell'udito suggerendo che i valori inferiori al valore limite di 50 ppm del toluene non interferiscono con il rumore a livello dell'udito.

La simultanea esposizione a disolfuro di carbonio e rumore è stata studiata in 131 lavoratori maschi in una fabbrica di viscosa rayon esposti a rumore (80-91 dBA) e CS₂ (1.6-20,1 ppm) che sono stati confrontati con 105 operai esposti solo a rumore e 110 amministrativi (11). L'odds ratio della perdita uditiva > 25 dB ottenuto è stato di 3.8 (95% CI, 1,5-9,4) per le esposizioni con 37-214 anno-ppm, 14,2 (95% CI 4,4-45,9) per le esposizioni con 215-453 anno-ppm e 70,3 (95% CI 8,7-569,7) per le esposizioni con > di 453 anno-ppm. Lo studio suggerisce quindi che l'esposizione a CS₂ aumenti il deficit uditivo da rumore ambientale.

In un recente lavoro (12) sono stati studiati 701 lavoratori dei cantieri navali, di cui 517 esposti a rumore e diversi solventi organici misti e 184 solo a rumore, confrontati con 205 controlli non esposti né a rumore né a solventi. L'odds ratio del deficit uditivo analizzato con audiometria era circa 3 nel gruppo esposto solo a rumore e saliva a 5 nel gruppo in cui il rumore si associava ad una esposizione a solventi. Il maggior effetto ototossico dei solventi è stato osservato a 8000 Hz. L'odds ratio per il deficit uditivo era 1.12 per anno di anzianità lavorativa, 1.07 per decibel di esposizione complessiva, e 1,004 per esposizione a solventi. Il risultato quindi suggerirebbe un effetto additivo di co-esposizione a rumore e solventi organici sull'organo dell'udito.

Nella Figura 1 sono schematicamente riassunti i risultati dei principali studi epidemiologici.

Studi sperimentali in vivo

Sono stati eseguiti diversi studi sull'effetto combinato tra esposizione a rumore e toluene o stirene. Sono stati eseguiti soprattutto su ratti il cui range di frequenze uditive va da 0,25 a 80 KHz con una sensibilità massima attorno a 8 KHz. L'uomo come sappiamo presenta un range uditivo tra i 20 Hz e i 20 KHz con massima sensibilità tra 1-4 KHz; pertanto il range uditivo dei ratti supera quello umano.

Toluene e rumore

Alcuni studi sui ratti in laboratorio non hanno trovato sinergia tra rumore e toluene (13, 14, 15).

È stato eseguito uno studio (16) interessante che valutava le diverse esposizioni. I ratti erano esposti a toluene 1000 ppm, 16 ore al giorno, 5 giorni alla settimana per due settimane. L'esposizione a rumore era ad una ampia banda a 2kHz che spaziava tra 3 e 30 kHz con un massimo di intensità attorno ai 105 dBA per 10 giorni, sette ore al giorno per quattro settimane con pause randomizzate di due ore con un tempo di esposizione complessivo di dodici ore. L'alterazione uditiva era stata valutata con gli ABR (Auditory Brainstem Responses cioè potenziali uditivi evocati del tronco). I risultati hanno evidenziato che l'esposizione cumulativa a toluene seguita temporalmente da esposizione a rumore ha mostrato il massimo aumento del valore limite rilevato con l'ABR 2-5 giorni dopo l'esposizione. La massima perdita uditiva è stata rilevata a 3,15 e 6,3 KHz. L'aumento della latenza dell'ABR e nessun cambiamento di intervallo tra i picchi suggeriscono un danno cocleare e la diminuzione d'ampiezza del DPOE suggerisce una lesione delle cellule ciliari esterne.

L'azione combinata rumore-toluene è potenziata se il toluene viene somministrato prima del rumore come se l'esposizione a toluene rendesse la coclea più suscettibile al rumore. È il contrario invece da quanto avviene nell'interazione rumore e farmaci dove l'esposizione iniziale a rumore aumenta la tossicità dei farmaci successivamente somministrati o aumentandone l'uptake o rendendo le cellule cigliate più sensibili.

È stato ripetuto lo studio con una esposizione a toluene di sette giorni invece che cinque. Anche in questo studio (17) l'effetto sequenziale dell'esposizione a rumore e a toluene determinava un aumento del limite di intensità sono-

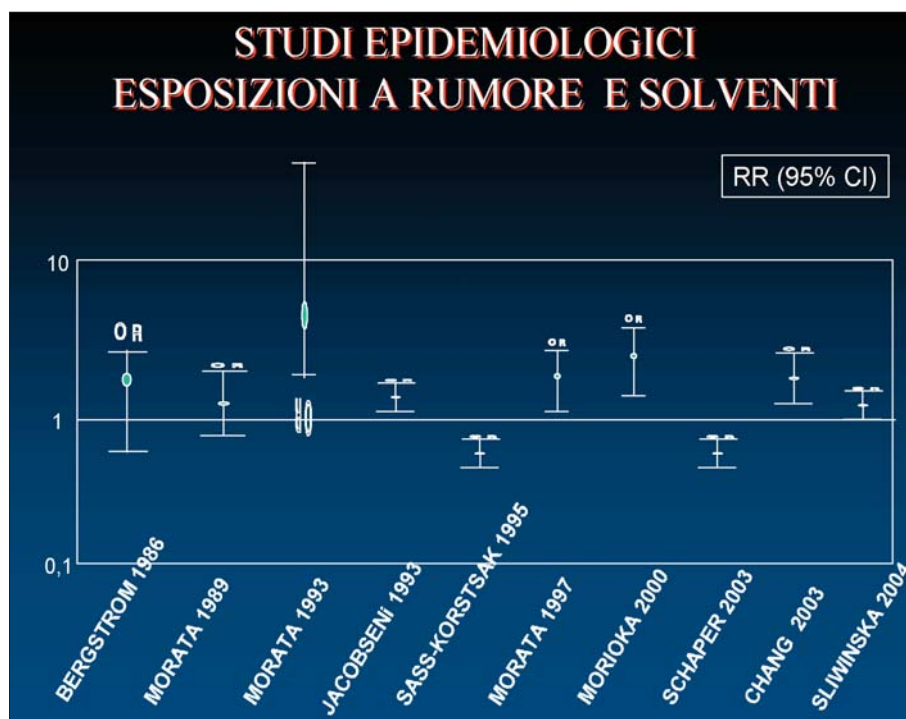


Figura 1. Principali studi epidemiologici di esposizione combinata a rumore e solventi e rischi relativi (RR) di associazione a danno uditivo

ra a tutte le frequenze ed era maggiore della somma dell'esposizione separata a rumore e toluene a 6,3, 12,5 e 20 kHz. La perdita uditiva invece non superava l'effetto additivo delle due esposizioni singole. Maggiori effetti si avevano quando il toluene seguiva il rumore.

Il limite di questi studi sugli animali è che non viene rispettato l'ambiente industriale. Infatti il periodo di esposizione totale era di due o quattro settimane che è particolarmente breve rispetto ad una vita lavorativa. Inoltre vengono indagate esposizioni elevate che non danno indicazione sui valori limiti di legge (TWA toluene 50 ppm 8-h, 85 dBA per rumore). Inoltre gli stimoli sono stati somministrati sequenzialmente e non contemporaneamente come succede negli ambienti lavorativi. In conclusione se l'esposizione al solo rumore causa una ipoacusia a sede cocleare con interessamento prevalente delle CCE del giro basale della coclea, l'esposizione a toluene e rumore sembra danneggiare prevalentemente il tratto troncale del sistema uditivo mentre l'esposizione a miscele di solventi agirebbe a livelli corticali. Questi dati suggeriscono che i meccanismi fisiopatologici implicati sono diversi.

Stirene e Rumore

Sono stati esposti dei porcellini d'india a rumore (95 dBA) e stirene (500 o 1200 ppm per 7 ore) da soli o combinati ed è stato osservato un aumento della soglia uditiva negli animali esposti a rumore o a rumore più stirene mentre nessun effetto se esposti solo a stirene (18).

In uno studio (19) su ratti Long Evans adulti maschi esposti a stirene 750 ppm e/o rumore a 97 dB SPL di ottava banda a 8 Hz per 6 ore\die per 5 giorni\ settimana per 4 settimane. Entrambi davano una diminuzione della soglia permanente ma il meccanismo di danno cocleare era diverso perché il rumore danneggiava le stereociglia mentre lo stirene le cellule cigliate esterne. La combinazione risultava più dannosa per il range 8-16 kHz ma l'effetto sinergico è per dosi molto elevate.

In un altro studio (20) sulla co-esposizione di rumore e stirene in ratti maschi Wistar sono state studiate esposizioni a 600 ppm, 300 ppm e 100 ppm di stirene (12 ore al giorno, 5 giorni alla settimana per quattro settimane) da sole o in combinazione con livelli di rumore di 100-105 dBA. Esposizioni a 600 ppm di stirene provocavano da sole una perdita di 3 dBA alle alte frequenze (8000 Hz) e una estesa perdita di cellule neurosensoriali esterne soprattutto nel terzo giro dell'elica sovrabasale e sotto mediana osservato con l'analisi morfologica quantitativa delle cellule capellute cocleari (citococleogramma). L'esposizione al solo rumore determinava soltanto una perdita di udito tra i 2 e 9 dBA e solo una occasionale perdita delle cellule capellute esterne (<1%). L'esposizione combinata di rumore e stirene (600 ppm) causava una perdita moderata di udito tra i 23-27 dBA e un maggiore danno alle cellule capellute esterne rispetto alla semplice esposizione a stirene e in alcuni animali anche un danno alle cellule capellute interne nel più alto giro basale. Le concentrazioni più basse di stirene (100 e 300 ppm) producevano un danno uditivo solo in combinazione con il rumore senza aggravare l'effetto che determinava l'esposizione solo a rumore.

Studi in vitro

Si è visto come sia il toluene che il rumore sembrano alterare l'omeostasi del calcio nelle cellule cigliate esterne della coclea (21, 22). Si potrebbe ipotizzare quindi un possibile effetto sinergico di azione sul rilascio di calcio dalle cisterne endoplasmatiche delle cellule cigliate anche se non è stato ancora dimostrato in vitro. Un altro meccanismo di interazione dei due agenti potrebbe essere a livello delle membrane. I solventi diminuendo la stabilità di membrana delle cellule cigliate potrebbero aumentare la vulnerabilità allo stress meccanico dell'esposizione a rumore facilitandone l'azione lesiva sulle stereociglia (23). Un altro possibile punto di sinergia tra rumore e solventi è l'alterazione del ambiente ionico attorno all'organo di Corti per un eccesso di ioni potassio con intossicazione delle cellule che è presente nell'intossicazione da solventi e potrebbe implementare il danno da rumore. Altro sistema alterato è a livello delle cellule di sostegno che vengono interessate nel danno da solventi e risultano ipertrofiche nel danno da rumore (24).

Conclusione

Gli studi che hanno esaminato l'interazione tra rumore e solventi sono ancora pochi e non coerenti tra loro per cui non si può ottenere una conclusione esaustiva.

Gli studi epidemiologici riportano dati contrastanti ma in alcuni casi confermerebbero l'interazione solventi e rumore con un rischio relativo medio calcolato degli studi attorno a 3. Rimangono dei dubbi sulla significatività di questi studi per i limiti sui dati anamnestici e per la mancanza di esposizione comparativa tra gruppi.

Gli studi in vivo propongono conclusioni dubbie suggerendo una azione combinata solo a dosi elevate di solventi (molto superiori a quelle riscontrabili in ambiente lavorativo) e con effetto solo alle altissime frequenze di rumore. Alcuni studi su animali hanno evidenziato che a relativamente alti livelli ototossici di toluene e rumore, si può vedere una interazione che è almeno additiva a seconda della sequenza della somministrazione in termini di alterazione della funzione uditiva; non si hanno però indicazioni se questi effetti possano presentarsi o meno a livelli bassi di esposizione ai due agenti o alla concomitante esposizione. Dal punto di vista fisiopatologico si suggerisce un effetto retrococleare per i solventi e per il toluene un effetto cocleare. Comunque è certo che se l'esposizione a rumore mette il sistema uditivo sotto stress, sembra plausibile assumere che il rumore può facilitare l'avverarsi della perdita uditiva indotta da toluene.

In conclusione, i dati attualmente disponibili indicano che ad alti livelli espositivi, che di per se stessi sono responsabili di danno tessutale, l'interazione tra rumore e solventi può aver luogo. Le informazioni a nostra disposizione, tuttavia, non permettono nessuna conclusione relativa ai bassi livelli di esposizione.

Un problema sono i valore limite per i solventi proposti dalle diverse agenzie internazionali che appaiono ade-

guati a prevenire diversi effetti patologici ma non l'ipoacusia. Il toluene infatti sembra produrre danni sul sistema uditivo anche a concentrazioni inferiori al TLV dell'AC-GIH. Inoltre nella valutazione dei valori limite non si tiene conto dei possibili effetti sinergici degli agenti a cui il lavoratore potrebbe essere esposto. Non sono ancora definiti le soglie per l'effetto ototossico nell'uomo e i diversi Autori concordano sulla necessità di intraprendere ulteriori studi allo scopo di acquisire le informazioni necessarie per definire un nuovo limite espositivo efficace.

Appare quindi urgente definire le caratteristiche di ototossicità dei solventi e chiarirne i rapporti con il danno da rumore per ottimizzare i programmi di conservazione dell'udito. Attualmente infatti i programmi di conservazione dell'udito in ambiente di lavoro non prendono in considerazione il ruolo dell'esposizione ad agenti chimici e limitano il controllo periodico della soglia audiometrica agli esposti al rumore.

Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare il test audiologico più idoneo a evidenziare i danni precoci: alcuni autori propongono l'audiometria ad alta frequenza altri l'acoustic reflex decay o le otoemissioni acustiche. L'interesse per l'audiometria ad alta frequenza, che indaga la soglia uditiva con toni puri da 0,25 a 20-50 kHz, è legato al fatto che molti agenti ototossici ledono inizialmente le cellule cigliate del giro basale della coclea, deputate alla percezione appunto delle alte frequenze. Infatti è stato riscontrato un significativo aumento della soglia per le frequenze tra 12 e 16 kHz in lavoratori esposti a solventi quando l'audiometria tonale tradizionale mostrava una normoacusia. I problemi che restano da risolvere per questo tipo di audiometria sono: la definizione della soglia normale per le alte frequenze dell'orecchio umano per le diverse classi di età e la standardizzazione del metodo di esecuzione. Il riscontro di un interessamento retrococleare e del sistema uditivo centrale suggerisce invece l'esecuzione dell'acoustic reflex decay test e di test psicoacustici per il monitoraggio negli esposti a miscele di solventi. Se i test psicoacustici sono lunghi da eseguire e richiedono un ambiente specialistico, lo studio dei riflessi stapediai, che sono parte dell'impedenziometria potrebbe essere usato anche dal medico competente per identificare i lavoratori più suscettibili e gli effetti ototossici o neurotossici precoci dei solventi valutando eventuali confondimenti come alterazioni del SNC o recruitment. Anche le otoemissioni acustiche (DPOE cioè distortion product otoacoustic emission), semplici e veloci da eseguire possono essere utilmente usate per valutare gli effetti del rumore e di sostanze chimiche inclusi i solventi, sulle CEE della coclea.

Bibliografia

- 1) Barregard L, Axelsson A. Is there an ototraumatic interaction between noise and solvents? *Scand Audiol* 1984; 13(3): 151-5.
- 2) Bergstrom B, Nystrom B. Development of hearing loss during long-term exposure to occupational noise. A 20-year follow-up study. *Scand Audiol* 1986; 15(4): 227-34.
- 3) Sulkowski W. Studies on clinical usefulness of audiometry and electronystagmography in the diagnosis of chronic carbon disulfide poisoning. *Med Pr*. 1979; 30(2): 135-45.
- 4) Morata TC. Study of the effects of simultaneous exposure to noise and carbon disulfide on workers' hearing. *Scand Audiol*. 1989; 18(1): 53-8.
- 5) Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, Lemasters GK, Keith RW. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health*. 1993 Aug; 19(4): 245-54.
- 6) Jacobsen P, Hein HO, 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 Nov; 43(4): 180-4.
- 7) Morata TC, Engel T, Durao A, Costa TRS, Krieg EF. Hearing Loss from combined exposures among petroleum refinery workers. *Scand Audiol* 1997; 26: 1419.
- 8) Morioka I, Miyai N. Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing. *Ind Health* 2000 Apr; 38(2): 252-7.
- 9) Sass-Korstsak AM, Corey PN. An Investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. *Ann Epidemiol* 1995 Jan; 5 (1): 15-24.
- 10) Schäper M, Demes P, Zupanic M, Blaszkewicz M, Seeber A. Occupational Toluene Exposure and Auditory Function: Results from a Follow-up Study. *Ann. occup. Hyg.* 2003; Vol. 47, No. 6, pp. 493-502.
- 11) Chang SJ, Shih TS, Chou TC, Chen CJ, Chang HY, Sung FC. Hearing Loss in Workers Exposed to Carbon Disulfide and Noise. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1620-1624.
- 12) Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szymyte E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszler M, Wesolowski W, Pawlaczky-Luszczynska M, Bak M, Gajda-Szadkowska A. Effects of coexposure to noise and mixture of organic solvents on hearing in dockyard workers. *J Occup Environ Med*. 2004 Jan; 46(1): 30-8.
- 13) Pryor GT, Howd RA. Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1986 Jan-Feb; 8(1): 103-4.
- 14) Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB. Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1988 Nov-Dec; 10(6): 525-30.
- 15) Johnson AC. The ototoxic effect of toluene and the influence of noise, acetyl salicylic acid, or genotype. A study in rats and mice. *Scand Audiol Suppl*. 1993; 39: 1-40.
- 16) Johnson AC, Juntunen L, Nylén P, Borg E, Hoglund G. Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol*. 1988 Jan-Feb; 105(1-2): 56-63.
- 17) Johnson AC, Nylén P, Borg E, Hoglund G. Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol*. 1990 Jan-Feb; 109(1-2): 34-40.
- 18) Fechter LD. Effects of acute styrene and simultaneous noise exposure on auditory function in the guinea pig. *Neurotoxicol Teratol*. 1993 May; 15(3): 151-5.
- 19) Lataye R, Campo P, Loquet G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hear Res* 2000 Jan; 139 (1-2): 86-96.
- 20) Makitie AA, Pirvola U, Pyykko I, Sakakibara H, Riihimäki V, Ylikoski J. The ototoxic interaction of styrene and noise. *Hear Res*. 2003 May; 179(1-2): 9-20.
- 21) Boettcher FA, Spongr VP, Salvi RJ. Physiological and histological changes associated with the reduction in threshold shift during interrupted noise exposure. *Hear Res*. 1992 Oct; 62(2): 217-36.
- 22) Abatte C, Giorgianni C, Munao F. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 389-392.
- 23) Campo P, Lataye R, Loquet G, Bonnet P. Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hear Res*. 2001 Apr; 154(1-2): 170-80
- 24) Lataye R, Campo P. Cochlear pathology induced by styrene. *Neurotoxicol Teratol* 2001 Jan, 23 (1): 71-79.