


Ototoxické látky - část 1

 17.10.2014

Ototoxic Substances - Part 1

Marián Schwarz¹, Miroslav Dado², Richard Hnilica²

¹Fakulta ekológie a environmentalistiky, Technická univerzita vo Zvolene, T. G. Masaryka 25, 960 53 Zvolen, Slovenská republika, schwarz@tuzvo.sk

²Fakulta environmentálnej a výrobnjej techniky, Technická univerzita vo Zvolene, Študentská 26, 960 53 Zvolen, Slovenská republika, dado@tuzvo.sk, hnilica@tuzvo.sk

ototoxicita

ototoxické látky

sluch

organická rozpouštedla

Abstrakt

Strata sluchu sa v súčasnosti celosvetovo považuje za jednu z najčastejších chorôb z povolania. Tento prehľadový článok sa zaoberá ototoxicitou ako vlastnosťou chemických látok, ktoré sú schopné vyvolať poškodenie a stratu sluchu. Ototoxické látky sú široko používané, napr. v celom rade priemyselných činností, v medicíne pri liečbe širokého spektra chorôb, sú súčasťou farieb a riedidiel atď. Cieľom článku je poukázať na synergické pôsobenie viacerých faktorov v pracovnom prostredí súčasne (hluk spolu s výskytom ototoxických látok) a priblížiť odbornej verejnosti možné spôsoby zníženia ototoxických účinkov. Článok podáva prehľad o najdôležitejších skupinách ototoxických látok, kde v prvej časti sú rozoberané priemyselné rozpúšťadlá a ostatným skupinám bude venovaná druhá časť článku.

Kľúčové slová: ototoxicita, strata sluchu, ototoxické látky, organické rozpúšťadlá

Abstract

Hearing loss is now regarded worldwide as one of the most common occupational diseases. This review deals with the ototoxicity as property of chemical substances capable of inducing damage and loss of hearing. Ototoxic substances are widely used, e.a. in a number of industrial activities, in medicine for the treatment of a wide range of diseases, and are part of the diluents, paints, etc. The aim of the article is to highlight the synergistic action of several factors in the working environment at the same time (along with the presence of noise and ototoxic substances) and bring to the professional community possible ways of the ototoxic effects reducing. The article gives an overview of the most important groups of ototoxic substances, which in the first part are discussed industrial solvents and other groups will be given in the second part of the article.

Key words: ototoxicity, hearing loss, ototoxic substances, organic solvents

1. Úvod

K jednej z najčastejších porúch zdravia v súvislosti s pracovným výkonom, ale aj expozíciou v životnom prostredí, patrí v súčasnosti strata sluchu, ktorá je najčastejšie vyvolaná účinkom nadmerného hluku. Strata sluchu je v Európe najbežnejšia choroba z povolania [1] a popri dermatologických problémoch a problémoch dýchacích ciest tvorí asi jednu tretinu zo všetkých chorôb z povolania. Ako vyplýva z lekárskeho správ za podstatnú príčinu tohto stavu je však treba okrem hluku ako fyzikálneho faktora prostredia považovať aj chemické faktory – látky s ototoxickým účinkom (otis = ucho). V literatúre bolo opísaných viac ako 800 látok vykazujúcich viac alebo menej potvrdené ototoxické účinky. Vďaka masovému používaniu (najmä v medicíne, priemysle a ďalších aplikáciách ako uvedieme ďalej) sa ototoxickým látkam venuje stále väčšia pozornosť.

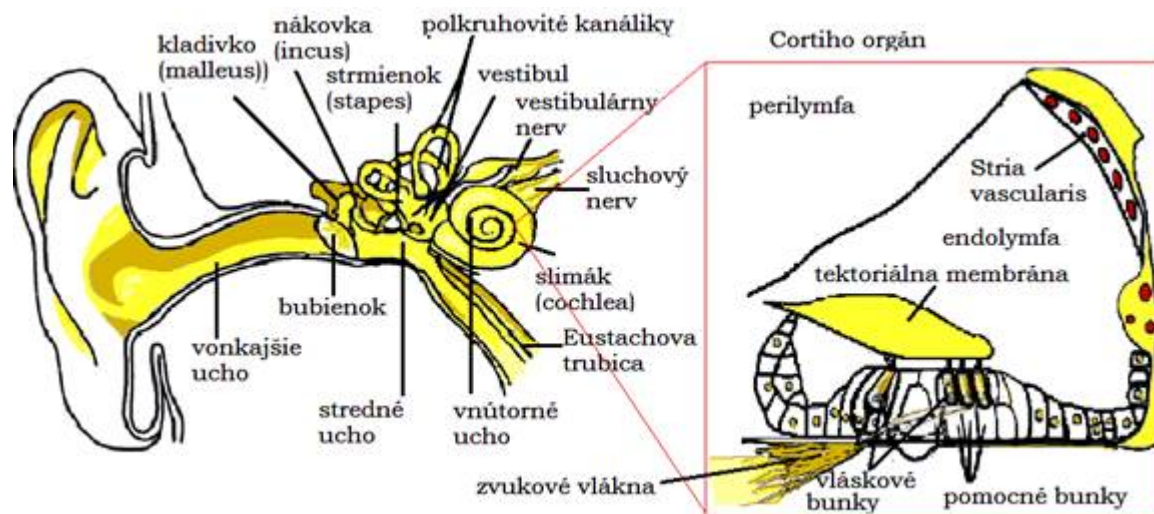
Na účinky látok poškodzujúcich sluchový orgán asi ako prvý upozornil už perzský filozof a lekár Avicenna vo svojom diele Kánon medicíny (Canon Medicinæ) napísanom pred takmer 1000 rokmi, kde varoval pred bezhlavým používaním ortuťových pár, ktoré mali zbaviť vši u svojho hostiteľa, ale zároveň uňho spôsobovali stratu sluchu. V 19. storočí sa po rozsiahlom zavedení antibiotickej liečby (najmä streptomycín a gentamycín) ako aj chinínových farmák na liečbu malárie a salicylátov s protizápalovým účinkom (aspirin) množia dôkazy o strate sluchu v súvislosti s ototoxicitou týchto liečiv [2, 3].

Cieľom článku je podať charakteristiku a prehľad chemických látok, ktoré môžu byť toxické pre sluchový orgán a poukázať na známe kombinované účinky na zdravie vyplývajúce z expozície viacerým ototoxickým látkam súčasne a tiež pri vzájomnej interakcii ototoxických látok a hluku [4]. Článok o ototoxických látkach je rozdelený na dve časti, kde v prvej časti sú prezentované súčasné nástroje pre diagnostiku sluchových poškodení, mechanizmus účinku a patofyziológie vrátane všeobecného prehľadu a charakteristiky prvej skupiny ototoxických látok (priemyselné rozpúšťadlá). Druhá časť, ktorá obsahuje záverečné zhrnutie celého článku, je venovaná charakteristike ostatných skupín ototoxických látok a možnostiam riešenia rizikových situácií ako v pracovnom, tak aj v životnom prostredí. V roku 2005 bolo v rámci EÚ-27 exponovaných približne 30 % pracovníkov hluku (aspoň štvrtinu pracovnej doby) a 11,2 % bolo exponovaných plynom a parám rozpúšťadiel a riedidiel [5, 6].

2. Mechanizmus účinku a patofyziológia ototoxických látok

Nepriaznivý účinok hluku ako fyzikálneho faktora na sluchové orgány bol už v minulosti veľmi dobre zdokumentovaný [7]. Počutie (sluch) predstavuje zložitý mechanizmus, ktorý zahŕňa periférne receptory (ucho ako sluchový orgán) a integrujúce centrum v mozgu (sluchová kôra). Zvukový rozruch (kolísanie tlaku - vibrácia) sa cez vonkajšie ucho (ušnicu) prenáša zvukovodom na bubienok, z ktorého sa v strednom uchu za bubienkom vibrácia ďalej prenáša na reťazec troch kostičiek: kladivko (malleus), nákovka (incus) a strmienok (stapes) (obr. 1).

Posuv stúpadla na strmienku vnútri oválneho okienka slimáka (cochleus - sluchová časť vnútorného ucha) prenáša kmitanie (hlasitosť) do kochleárnych kvapalín (perilymfa a endolympa) Cortiho orgánu umiestneného vnútri slimáka. Mechanické deformácie Cortiho orgánu v skutočnosti predstavujú neurosenzorický proces počutia. Cortiho orgán obsahuje mechanocitlivé vláskové bunky (stereocilie), ktorých posunutie o niekoľko nanometrov vyvoláva na styčnej ploche sluchových vlákien uvoľňovanie neurotransmitérov. Nervové impulzy sú dopravované pomocou sluchového nervu (tzv. aferentné sluchové vlákna) až do sluchovej kôry nachádzajúcej sa v spánkovom laloku mozgu, kde sú po spárovaní signálu z oboch uší dekodované a interpretované v mozgu ako sluchové správy. Pre normálnu funkciu vláskových buniek je nevyhnutný tzv. endokochleárny potenciál, ktorý je generovaný vrstvou vysokocitlivých cievnych buniek na vonkajšej stene kochleárneho kanála (Stria vascularis).



Obr. 1 Anatómia sluchového orgánu (upravené podľa [4])

Zatiaľ čo účinok hluku ako fyzikálneho faktora spočíva takmer výhradne v mechanickom narušení citlivých kochleárných buniek, účinok ototoxických látok sa okrem chemického poškodenia týchto buniek môže prejavovať aj v poškodení vestibulo-kochleárneho aparátu, ôsmeho hlavového nervu alebo v poškodení centrálnej nervovej sústavy. Z neurotoxických látok ovplyvňujúcich ako centrálny, tak aj periférny nervový systém, môžu byť viaceré látky ototoxické [8], napr. niektoré organické rozpúšťadlá, ťažké kovy alebo ich zlúčeniny (ortuť [9], trimetylcín [10], olovo [11]) alebo oxid uhoľnatý [12], ktorého neurotoxicita je vyvolaná hypoxiou. Podľa miesta účinku (anatómie cieľového orgánu) sa ototoxické látky ďalej členia na kochleotoxické a vestibulotoxické.

Pri kochleotoxických látkach sa ich prechodom z krvi do kochleárných tekutín vnútorného ucha narúšajú najmä vláskové bunky slimáka, ale aj špirálovité gangliové bunky vystupujúceho sluchového nervu. Príznakmi kochleárneho poškodenia sú hučanie v ušiach (tinnitus) a rôzne stupne straty vnímania sluchu, ktorá môže byť dočasná alebo aj permanentná (podľa stupňa poškodenia). Prvé príznaky sa najskôr prejavujú na vonkajších vláskových bunkách Cortiho orgánu a znamenajú stratu vnímania najskôr vysokých tónov, čo sa neskôr prejaví aj pri nižších frekvenciách. K závažnejším poškodeniam dochádza pri strate vnímania sluchu pri bežnej konverzácii. Medzi typické kochleotoxikanty patria protinádorové lieky [13, 14] a aminoglykozidy [15] ale aj diuretiká [16] a kyselina salicylová [17].

Vestibulotoxická látka ovplyvňuje štruktúru a/alebo funkciu vestibulárneho orgánu vnútorného ucha, čo sa najčastejšie prejavuje stratou priestorovej orientácie, rovnováhy tela a pohybu (vertigo), ale súčasne môže dôjsť aj k poškodeniu zrakového orgánu (nystagmus -rýchle mimovoľné pohyby očí). Medzi takéto látky patria niektoré antibiotiká (napr. streptomycín a gentamycín [18]) alebo nitrily [19].

Ototoxický účinok možno posúdiť lekárske vyšetrením, ktoré často odhalí omnoho vyššiu incidenciu poškodenia sluchu. K subjektívnym vyšetrovacím metódam patrí tónová audiometria (PTA - Pure Tone Audiometry) a jej modifikácia na vyššie frekvencie (HFA - High Frequency Audiometry) alebo stanovenie prahovej frekvencie v hovorenej reči (SRT - Speech Reception Threshold). Medzi striktno objektívne vyšetrovacie metódy patrí stanovenie otoakustických emisií (OAEs - Otoacoustic emissions) elektronystagmografiou.

Za ototoxické látky sa považujú tie, ktoré podľa štatistík spôsobujú poškodenie sluchu od 3 prípadov na 1000. Najdôležitejším faktorom možného poškodenia vnútorného ucha je koncentrácia ototoxického látky v ňom, ktorá závisí od dĺžky, spôsobu a opakovania expozície, veľkosti dávky, rýchlosti vylučovania a zdravotného stavu exponovanej osoby (najmä stav vylučovacej sústavy a pečene), vek, genetické predispozície, predchádzajúce ochorenia obličiek,

dehydratácia, septikémia a pod. Podľa noriem ASHA (American Speech-Language-Hearing Association) bola ototoxicita definovaná ako zníženie prahu počuteľnosti čistých tónov pri jednej frekvencii o viac ako 20 dB (pri dvoch susedných frekvenciách o viac ako 10 dB) alebo straty sluchovej reakcie pri troch po sebe nasledujúcich skúšobných frekvenciách. Veľkosť sluchového poškodenia možno kategorizovať do štyroch stupňov, podľa ktorých sa potom indikuje terapeutický zásah (napr. kochleárny implantát).

3. Prehľad a charakteristika ototoxických látok

Mnoho chemických látok má potenciál spôsobiť toxické reakcie na štruktúre vnútorného ucha, čoho dôsledkom je často ireverzibilná strata sluchu. Ototoxické zlúčeniny tvoria širokú skupinu látok, ktoré môžu byť anorganického i organického pôvodu a môžu sa vyskytovať vo všetkých troch skupenstvách. Mnohé z týchto látok sa široko používajú ako priemyselné chemikálie a vyrábajú sa v obrovských množstvách (napr. organické rozpúšťadlá), iné zas majú široké využitie ako farmaká (napr. antibiotiká, diuretiká, antineoplastiká, anestetiká a i.). Prehľad najvýznamnejších skupín látok s ototoxickým účinkom podáva tabuľka I.

Skupina	Príklady látok	
Rozpúšťadlá	toluén, p-xylén, styrén, metylstyrén, trichlóretylén, etylbenzén, n-propylbenzén, allylbenzén, n-hexán, sírouhlík	
Kovy	ortuť (CH_3HgCl , HgS), olovo a jeho zlúčeniny, cín (organické zlúčeniny Sn), germánium (GeO_2), arzén, kadmium (CdCl_2), mangán, kobalt	
Plyny (asfyxianty)	kyanovodík, oxid uhoľnatý, oxid dusnatý	
Soli	kyanidy, bromičnany (bromáty)	
Antibiotiká	Aminoglykozidové	amikacín, kanamycín, gentamicín, tobramycín, capreomycín, dihydrostreptomycín, framycetín, vankomycín, neomycin, paromomycín, viomycín, polymixín (B a E), ristocetín, netilmicín, streptomycin , neomycín, arbakacín , rhodostreptomycin , apramycin
	Makrolidové	azitromycín, erytromycín, claritromycín, clindamycín, lincomycín
	Glykopeptidové	vancomycín, teicoplamin
	Iné	doxycyklín, minocyklín, metronizadol, chloramfenikol, furalozidon, sulfónamid, kyselina nalidixová, ampicilín, cefalexín, cotrimoxazol
Diuretiká	furosemid, kyselina etakrynová, bumetanid, piretanid, torasemid	
Anxiolytiká, hypnotiká a antidepresíva	diazepam, flurazepam, lorazepam, triazolam, brotizolam, imipramín, doxepin, amitriptylín, lítium, mianserín, nortriptylín, tranlylcipromín	
Antiepileptiká	karbamazepín, tiagabín, kyselina avalproová, vigabatrín, zonisamid	
Salicyláty	kyselina acetylsalicylová, indometacín,	
Antimalariká	chinín, chlorochín, hydroxychlorochín, pirimetamín, primachín	

Antineoplastiká cytostatiká	bleomycín, platina, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, vincristín, nitrogenmustard, misonidazol, cyklofosamid, ifosamid, metotrexát, dactinomycín, droloxifén, vinblastín, bromokryptín
Adrenergické betablokátory	propranolol, practolol
Antivirotiká	cidofovir, didanosin, estavudin, lamivudin, zidovudin
Ostatné farmaká	desferoxiamin, dextropropoxifén, naproxén, nortriptilín, imipramín, propylthioracil, bromokryptín, chinidín, dantrolén, sulfametoxazol, ticlopidín, flekainid, lidokaín, kolistín, norfloxacín, sulfametizol, ketokonazol, kyselina aminokaproová, mesalazín, indometacín, diklofenak, fenylobutazon, flurbiprofén, ibuprofén, ketoprofén, keto-rolak, nabumeton, naproxén, piroxikam, sulindak, tolmetín, dapsón, atovaquon, acitretín, carbimazol, kapreomycín, famotidín, omepra-zol, diclofenamid, homatropín, sildenafil, tadalafil, vardenafil, etidronát, clomifén, danazol, takrolimus, baclofen, ciproheptadín, atropín, bupropion, cinarizín, deferipron, deferoxamin, interferon, manitol, oxazepam, tietylperazín, amlodipín, cilazapril, diltiazem, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nitrendipin, verapamil, enalapril, lisinopril, chlórhexidín
Anestetiká (epidurálne, lokálne, lumbálne)	bupivakaín, mechanická ventilácia s pozitívnym tlakom, kyslíková terapia v hyperbarickej komore

Tabuľka I. Prehľad najvýznamnejších skupín ototoxických látok (upravené podľa [20])

V tabuľke I sú zahrnuté najmä látky s dobrými dôkazmi o ototoxicite, ktoré boli získané najmenej z dvoch zdokumentovaných štúdií na zvieratách vo viacerých výskumných centrách, pričom humánne toxikologické údaje majú prednosť pred animálnymi. Ak chýbajú humánne údaje, nemala by druhová špecificita pri extrapolácii údajov zo zvierat na človeka vykazovať výrazné rozdiely. Okrem látok s potvrdeným ototoxickým účinkom, ako uvedieme nižšie, je v tabuľke zaradený aj celý rad látok, ktoré sú iba suspektné z ototoxicity najmä v prípadoch s rozporuplnými výsledkami alebo pri nedostatku spoľahlivých informácií. Do tejto skupiny patria niektoré kovy a metaloidy (napr. Cd, As a ich zlúčeniny), bromičnany alkalických kovov, tabakový dym alebo niektoré pesticídy (PCB, HCB, hexabromocyklohexán, tetrabromobisfenol a i.). Poslednú skupinu tvoria látky, u ktorých je iba slabá evidencia ototoxicity, napr. pri indikácii obmedzenej iba na nízky počet pozorovaní (prípadových štúdií), pri nedostatočnom počte údajov, resp. keď nemožno vylúčiť vedľajšie faktory. Do tejto skupiny patria niektoré insekticídy (pyretroidy, organofosfáty), alkylované látky (4-*terc*-butyltoluén, butylinitrit, n-heptán) a mangán.

3.1 Priemyselné rozpúšťadlá

V štúdiách na zvieratách bolo získaných mnoho presvedčivých dôkazov o ototoxicite aromatických rozpúšťadiel uvedených v tab. I. Rozpúšťadlá vyvolávajú najmä kochleárne poškodenie sluchu, ktoré býva zväčša ireverzibilné. Zaujímavé je zistenie, že v prípade xylénov vykazuje ototoxicitu iba p-xylén, zatiaľčo o- a m-xylén nie sú ototoxické [21-23]. Pozornosť zasluhujú aj významné rozdiely zistené v druhej špecificite ototoxického účinku, napr. kochlea potkana je vysoko citlivá na aromatické rozpúšťadlá na rozdiel od morčťa alebo činčily [24, 25], čo autori vysvetľujú rozdielnymi metabolickými a toxikokinetickými pochodmi prebiehajúcimi v testovaných zvieratách [26]. Z uvedených dôvodov sa potkany považujú za dobré zvieracie modely pre vyšetovanie ototoxických vlastností aromatických

rozpúšťadiel aj u človeka [27]. Ako najpravdepodobnejší scenár toxického účinku aromatických rozpúšťadiel sa javí chemická otrava membránových štruktúr vláskových buniek, čo vedie k ich zničeniu. Pretože Cortiho orgán nie je schopný nahradiť stratu neurosenzorických vláskových buniek, ktoré sú považované za cieľové tkanivá ototoxických rozpúšťadiel, je aj strata sluchu vzniknutá týmto poškodením nezvratná [19]. Takýto mechanizmus poškodenia sluchu prebieha aj pri tzv. stareckej nedoslýchavosti (presbycusis), ktorá sa prejavuje vo vyššom veku alebo u ľudí so zvýšenou expozíciou škodlivým faktorom.

Pri nearomatických rozpúšťadlách, napr. trichlóretylén, dochádza okrem narušenia vláskových kochleárných buniek aj k narušeniu špirálových gangliových buniek umiestnených vo vestibulárnom systéme vnútorného ucha (pozri obr. 1) a rovnako aj k narušeniu sluchových nervových dráh [28, 29]. Na rozdiel od aromatických rozpúšťadiel bolo pri expozícii sírouhľíku a n-hexánu preukázané, že ich vplyv na sluchové nervové dráhy sa uskutočňuje mimo slimáka (retrokochleárna dysfunkcia) [30,31].

Úplne zrejмый vzťah medzi expozíciou priemyselným rozpúšťadlám a sluchovým postihnutím je z epidemiologických štúdií ťažko posúditelný vzhľadom na zložitosť pracovného prostredia, kde môžu byť prítomné viaceré látky súčasne alebo dochádza aj k vzájomnému účinku chemického faktora s hlukom [32, 33]. Od polovice osemdesiatych rokov minulého storočia bolo vykonaných viacero prierezových štúdií, zameraných predovšetkým na pracovnú expozíciu zmesným rozpúšťadlám styrénu [34], toluénu [35, 36] a sírouhľíka [37]. Tieto štúdie priniesli v rôznych odvetviach priemyslu značne nekonzistentné výsledky - chýbajú jednoznačné údaje o vzťahu dávka-odpoveď a nejednoznačné sú aj účinky na sluchové prahy u ľudí (kritické hodnotenie pozri [38-40]).

Rozpúšťadlá sa vyrábajú vo veľkých množstvách - patria medzi veľkoobjemové látky a nachádzajú široké použitie v rozsiahlom spektre aplikácií. Stručný prehľad najpoužívanejších ototoxických rozpúšťadiel s uvedenou ročnou produkciou v rámci EÚ a príkladmi priemyselného použitia je uvedený v tabuľke II.

rozpúšťadlo	výrobná kapacita* [kt.r ⁻¹]	príklady priemyselného použitia
toluén	2635	výroba farieb, lepidiel, riedidiel, výbušnín, polygrafický priemysel, činenie koží, široké priemyselné aplikácie (výroba kyseliny benzoovej, benzaldehydu), rozpúšťadlo pre farby, laky, gumy, extrakčné činidlo, aditívum
etylbenzén	4881	väčšina na výrobu styrénu a kaučuku, polygrafický priemysel výroba riedidiel, farieb, lepidiel, rozpúšťadlo
xylény (zmes)	2872	odmasťovacie prípravky, rozpúšťadlo pre farby, živice, gumu lepidlá, fenoxalkanové herbicidy; výroba epoxidových živíc, parfumov, repelentov, liečiv a oscilátorov z kryštalického kremeňa, rozpúšťadlo v polygrafickom a kožiarskom priemysle, syntéza organických chemikálií
styrén	4155	výroba polystyrénu, kaučuku a iných plastov, latexové farby a povlaky, polyestery, obalový priemysel (spevnené plasty), zložka poľnohospodárskych produktov a stabilizačné agens
metylstyrén	61	výroba modifikovaného polyesteru a alkydových živíc, zmäkčovadlá pre polyméry, farby a vosky

sírouhlík	510	výroba viskózy, pesticídov, fumigantov, pôdnych dezinfekčných prostriedkov (rodanidy, tiokyanáty, pesticídy) a tetrachlórmetánu. vulkanizácia kaučuku, oleje a mazadlá, rozpúšťadlo pre lipidy, síru, fosfor, gumu, živice a vosky; výroba elektronických vákuových trubíc
n-hexán	100	odmasťovací a čistiaci prostriedok pre textil, nábytok, kožiarsky a automobilový priemysel; laboratórne činidlo; rozpúšťadlo pre rastlinné oleje; riedidlo farieb; denaturačné činidlo alkoholu, reakčné prostredie pri výrobe polyolefínov, elastomérov a liečiv
trichlóretylén	202	rozpúšťadlo, chemické čistiare textil, odmasťovadlo, extrakčné činidlo

Tabuľka II. Prehľad výroby a použitia najpoužívanejších ototoxických rozpúšťadiel v rámci EÚ (upravené podľa [4])

***údaje o výrobných kapacitách v EÚ boli získané z najaktuálnejších dokumentov BREF [41]) a predstavujú údaje za roky 2003-2014)**

Medzi pracoviská, na ktorých dochádza najčastejšie k expozícii ototoxickým rozpúšťadlám, a navyše je účinok kombinovaný aj s ďalšími fyzikálnymi faktormi [42], ako napr. hluk, patria tlačiarenské podniky (polygrafický priemysel), lakovne pri povrchovej úprave kovov, plastov a dreva, stavba lodí, výroba automobilov a nábytku, výroba a spracovanie ropných produktov v rafinériách, dopĺňanie palív do vozidiel alebo lietadiel, protipožiarna ochrana, strelba zo zbraní (ozbrojené sily, klubové strelnice), maliarstvo a poľnohospodárstvo. V súvislosti s ototoxicitou toluénu treba upozorniť aj na stále pretrvávajúci problém jeho abúzu najmä mladými ľuďmi pri fetovaní.

Záver a ďalšie významné skupiny ototoxických látok, ako sú asfyxianty, kovy a ich zlúčeniny, antibiotiká, diuretiká, antineoplastiká a ďalšie liečivá, sú vrátane mechanizmu účinku a patofyziológie uvedené v 2. časti článku.

Literatura

[1]. EU-OSHA. *Data to describe the link between OSH and employability* [online]. 2002. Dostupný na WWW: <<https://osha.europa.eu/en/publications/reports/405>>.

[2]. SCHACHT, J.; HAWKINS, J. E. Sketches of otohistory : part 11 : ototoxicity : drug-induced hearing loss. *Audiol. Neurotol*, 2006, Vol. 11, pp 16.

[3]. ´BERGSTRÖM, B.; NYSTRÖM, B. Occupational noise-induced hearing loss is still responsible for the majority of occupational noise : a 20-year follow-up study. *Scand Audiol.*, 1986, Vol. 15, No. 4, pp. 227-234.

[4]. CAMPO, P. ...[et al.]. *Combined exposure to Noise and Ototoxic Substances*. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities, 2009.

[5]. EU-OSHA. *Expert forecast on emerging physical risks related to occupational safety and health* [online]. European Agency for Safety and Health at Work, 2005. Dostupný na WWW: <<http://osha.europa.eu/en/publications/reports/6805478/view>>.

[6]. EU-OSHA. *Expert forecast on emerging chemical risks related to occupational safety and health* [online]. European Agency for Safety and Health at Work, 2009. Dostupný na WWW: <http://osha.europa.eu/en/publications/reports/TE3008390ENC_chemical_risks>.

[7]. GRAVENDEEL, D.W.; PLOMP, R. The relation between permanent and temporary noise dips. *A.M.A. Arch. Otolaryngol*

, 1959, Vol. 69, pp. 714-719.

- [8]. FUENTE, A.; MCPHERSON, B. Central auditory processing effects induced by solvent exposure. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2007, Vol. 20, pp. 271-279.
- [9]. GOPAL, K.V. Audiological findings in individuals exposed to organic solvents : case studies. *Noise Health*, 2008, Vol. 10, pp. 74-82.
- [10]. HOEFFDING, V.; FECHTER, L. D. Trimethyltin disrupts auditory function and cochlear morphology in pigmented rats. *Neurotoxicol. Teratol*, 1991, Vol. 13, pp. 135-145.
- [11]. YAMAMURA, K. ...[et al.]. Effects of acute lead acetate exposure on adult guinea pigs : electrophysiological study of the inner ear. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1989, Vol. 13, 509-515.
- [12]. MAKISHIMA, K. ...[et al.]. Hearing loss of a central type secondary to carbon monoxide poisoning. *Trans. Sect. Otolaryngol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol*, 1977, Vol. 84, pp. 452-457.
- [13]. MACDONALD, M.R. ...[et al.]. Ototoxicity of carboplatin : comparing animal and clinical models at the hospital for sick children. *J. Otolaryngol*, 1994, Vol. 23, PP. 151-159.
- [14]. HAMERS, F. P. ...[et al.]. Cisplatin ototoxicity involves organ of Corti, stria vascularis and spiral ganglion : modulation by alphaMSH and ORG 276. *Audiol. Neurootol*, 2003, Vol. 8, pp. 305-315.
- [15]. FORGE, A.; SCHACHT, J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol. Neurootol*. 2000, Vol. 5, PP. 3-22.
- [16]. FORGE, A. A tubulo-cisternal endoplasmic reticulum system in the potassium transporting marginal cells of the stria vascularis and effects of the ototoxic diuretic ethacrynic acid. *Cell Tissue Res*, 1982, Vol. 226, pp. 375-387.
- [17]. BONDING, P. Critical bandwidth in patients with a hearing loss induced by salicylates. *Audiol.*, 1979, Vol. 18, pp. 133-144.
- [18]. SELIMOGLU, E.; KALKANDELEN, S.; ERDOGAN, F. Comparative vestibulotoxicity of different aminoglycosides in the guinea pigs. *Yonsei Med. J.* 2003, Vol. 44, pp. 517-522.
- [19]. SOLER-MARTÍN, C. ...[et al.]. Behavioral disturbances and hair cell loss in the inner ear following nitrile exposure in mice, guinea pigs, and frogs. *Toxicol. Sci.*, 2007, Vol. 96, pp. 123-132.
- [20]. Lieky poškodzujúce sluch. *Audiosvet : portál pre rodičov sluchovo postihnutých detí* [online].
- [21]. CAMPO, P. ...[et al.]. Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hear. Res.*, 2001, Vol. 154, pp. 170-180.
- [22]. CAPPAERT, N. L. ...[et al.]. Ethyl benzene-induced ototoxicity in rats : a dose-dependent mid-frequency hearing loss. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.*, 2000, Vol. 1, pp. 292-299.
- [23]. MATTSSON, J. L. ...[et al.]. Evoked potential changes from 13 weeks of simulated toluene abuse in rats. *Pharmacol. Behav.*, 1990, Vol. 36, pp. 683-689.
- [24]. CAMPO, P.; LATAYE, R.; BONNET, P. No interaction between noise and toluene on cochlea in the guinea pig. *Acta Acoust.*, 1993, Vol. 1, pp. 35-42.
- [25]. CAPPAERT, N. L. ...[et al.]. Differential susceptibility of rats and guinea pigs to the ototoxic effects of ethyl benzene. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2002, Vol. 24, pp. 503-510.

- [26]. DAVIS, R. R. ...[et al.]. Susceptibility to the ototoxic properties of toluene is species specific. *Hear. Res.*, 2002, Vol. 166, pp. 24-32.
- [27]. KISHI, R. ...[et al.]. Neurobehavioural effects and pharmacokinetics of toluene in rats and their relevance to man *Br. J. Ind. Med.*, 1988 Vol. 45, pp. 396-408.
- [28]. ALBEE, R. R. ...[et al.]. Lack of trigeminal nerve toxicity in rats exposed to trichloroethylene vapor for 13 weeks. *Int. J. Toxicol.*, 2006, Vol. 25, pp. 531-540.
- [29]. PRASHER, D. ...[et al.]. *Noise and Industrial Chemicals: Interaction Effects on Hearing and Balance : NoiseChem : Key Action 4 : Environment and Health : 2001-2004 : final report* [online]. June 2004. 254 s.
- [30]. JOHNSON, A. C.; NYLÉN, P. R. Effects of industrial solvents on hearing. *Occup. Med.*, 1995, Vol. 10, pp. 623-640.
- [31]. HIRATA, M. ...[et al.]. A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1992, Vol. 64, pp. 321-324.
- [32]. CHANG, S. J. ...[et al.]. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ. Health Perspect*, 2006, Vol. 114, pp. 1283-1286.
- [33]. PRASHER, D. ...[et al.]. Effect of exposure to a mixture of solvents and noise on hearing and balance in aircraft maintenance workers. *Noise Health*, 2005, Vol. 7, No. 29, pp. 31-39.
- [34]. LAWTON, B.W.; HOFFMANN, J.; TRIEBIG, G. The ototoxicity of styrene: a review of occupational investigations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2006, Vol. 79, pp. 93-110.
- [35]. HOET, P.; LISON, D. Ototoxicity of toluene and styrene : state of current knowledge. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2008, Vol. 38, pp. 127-170.
- [36]. ABBATE, C. ...[et al.]. Neurotoxicity induced by exposure to toluene : an electrophysiologic study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1993, Vol. 64, pp. 389-392.
- [37]. CHANG, S. J. ...[et al.]. Hearing loss in workers exposed to carbon disulfide and noise. *Environ. Health Perspect.*, 2003, Vol. 111, pp. 1620-1624.
- [38]. HOET, P.; LISON, D. Ototoxicity of toluene and styrene : state of current knowledge. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2008, Vol. 38, pp. 127-170.
- [39]. VYSKOCIL, A. ...[et al.]. Ototoxicity of trichloroethylene in concentrations relevant for the working environment. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2008, Vol. 27, pp. 195-200.
- [40]. VYSKOCIL, A. ...[et al.]. *Substances chimiques et effet sur l'audition : revue de la littérature : études et recherches : rapport R-604* [online]. Montréal : IRSST, 2009. Dostupný na WWW: <<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-604.pdf>>.
- [41]. *Integrated Pollution Prevention and Control (IPPC) : Reference Document on Best Available Techniques in the Large Volume Organic Chemical Industry* [online]. Sevilla, February 2003. Dostupný na WWW: <http://eippcb.jrc.ec.europa.eu/reference/BREF/lvo_bref_0203.pdf>.
- [42]. MORATA, T. C. Promoting hearing health and the combined risk of noise-induced hearing loss and ototoxicity. *Audiol. Med*

., 2007, Vol. 5, pp. 33-40.

Vzorová citace

SCHWARZ, Marián; DADO, Miroslav; HNILICA, Richard. Ototoxické látky : část 1. *Časopis výzkumu a aplikací v profesionální bezpečnosti* [online], 2014, roč. 7, č. 2-3. Dostupný z WWW: <<http://www.bozpinfo.cz/josra/josra-02-03-2014/ototoxicke-latky.html>>. ISSN 1803-3687.

Autor článku:

Doc. Ing. Marián Schwarz, CSc.

Ing. Miroslav Dado, PhD.

Ing. Richard Hnilica, Ph.D.