

# Evaluation des atteintes cochléaires et des troubles extra-auditifs chez des rats mâles exposés d'une façon répétitive au bruit

## Assessment of cochlear effects and extra-auditory disorders in male rats exposed repetitively to low noise

Noura Gannouni<sup>1, 2</sup>, Abada Mhamdi<sup>2</sup>, Marc Lenoir<sup>3</sup>, Jean Luc Puel<sup>3</sup>, Olfa Tebourbi<sup>1</sup>, Michèle El May<sup>4</sup>, Rafik Gharbi<sup>2</sup>, Mohsen Sakly<sup>1</sup>, Khémaï Ben Rhouma<sup>1</sup>

*1Laboratoire de Physiologie Intégrée, Faculté des Sciences de Bizerte.*

*2Laboratoire de Toxicologie, d'Ergonomie et d'Environnement Professionnel, Faculté de Médecine de Tunis.*

*3Unité de Pathologie Sensorielle, Neuroplasticité et Thérapie, Institut des Neurosciences de Montpellier. France.*

*4Unité de Recherche 01/UR/08-07, Département d'Histologie, Embryologie et Biologie Cellulaire. Faculté de Médecine de Tunis*

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** Le bruit est considéré comme un facteur de stress environnementaux, provoquant un large éventail d'effets sur la santé tels que les systèmes acoustiques, cardiovasculaire, nerveux et endocrinien.

**But :** La présente étude a été réalisée pour examiner les effets d'une exposition au bruit répétée sur le système auditif périphérique, la glande surrénale et le tissu cardiaque.

**Méthode :** Des rats blanc de souche « Wistar » ont été soumis à une exposition sonore chronique et répétitive à des niveaux de 70 et 85dB(A), 6 heures par jours, 5 jours par semaine, pendant 3 mois, avec une bande d'octave de 8-16KHz. L'exposition est assurée par le logiciel Audacity®. Des observations en microscopie électronique et d'immunocytochimie ont été effectuées. Le comptage des neurones auditifs primaires a été réalisé en microscopie optique.

**Résultats :** Les résultats montrent que les expositions sonores à des intensités de 70 et 85 dB(A) pendant de longue période, entraînent des changements dans la structure morphologique de la cochlée (oreille interne), du cortex surrénalien et du tissu cardiaque qui impliquent une désorganisation cellulaire qui peut aboutir avec le temps à des effets pathologique.

**Conclusion :** La présente étude donne des preuves morphologiques que l'exposition au bruit à des niveaux sonores modérés de 70 et 85 dB(A) mais répétitive provoque des changements dans le système auditif périphérique, le cortex surrénalien et le tissu cardiaque.

### Mots-clés

Bruit, cochlée, cortex surrénalien, exposition sonore, durée d'exposition, rat, tissu cardiaque.

### SUMMARY

**Background:** The noise is considered as a factor of environmental stress, causing a wide range of health effects such as acoustic, cardiovascular, nervous and endocrine systems.

**Purpose:** The present study was conducted to examine the affects of repeated exposure to noise on the peripheral auditory system, adrenal gland and heart tissue.

**Method:** The White strain rats "Wistar" were exposed to chronic and repetitive exposure noise at two different intensity levels of 70 and 85dB (A). The noise level was generated by the Audacity® software to an octave-band noise (8616 kHz). The sound exposure duration was 6 hr/day, 5 days per week for 3 months. Quantitative and qualitative investigations were performed by using electron microscopy. The ganglion neuron counting was examined via light microscopy.

**Results :** The results show that exposure to sound intensities 70 and 85 dB (A) for long periods, lead to changes in the morphological structure of the cochlea (inner ear), adrenal cortex and cardiac tissue which involve cell disruption which over time can lead to pathological effects.

**Conclusion :** This study provides morphological evidence that repetitive exposure noise at moderate sound levels to 70 and 85 dB (A) induces changes in the peripheral auditory system, the adrenal cortex and heart tissue.

### Key- words

Noise, cochlea, adrenal cortex, noise exposure, duration of exposure, rat, cardiac tissue.

Le bruit est la première source de plaintes et l'une des premières sources de conflits, au travail, entre voisins, entre collectivités et usagers. Du proche ultrason à l'infrason, une large gamme de longueurs d'onde peut être source de stress ou de conséquences pathologiques, selon l'intensité, la durée d'exposition et la sensibilité de la personne ou de l'animal exposé.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) lui impute ainsi un certain nombre de maux : douleurs auditives, troubles du sommeil, problèmes cardiovasculaires, augmentation du taux d'hormones du stress avec effet sur le métabolisme et le système immunitaire. Il y a donc là un véritable enjeu de santé publique trop peu pris en compte.

Bien que l'hypothèse du bruit soit maintenant bien établie [1,2], les données épidémiologiques sur les effets du bruit à long terme sont encore peu concluantes ou limitées [2-5].

Des études ont montré que certaines espèces d'oiseaux et de mammifères évitent les zones développées avec des niveaux de bruit élevés, ce qui réduit l'habitat disponible de ces espèces et pouvant conduire à des populations réduites [6-8]. Il existe des variations entre les espèces et les individus dans la tendance à éviter le bruit [6,7,9]. Un impact éventuel du bruit est l'induction du stress, qui peut être défini de façon générale comme des effets néfastes non spécifiques, mais le plus souvent caractérisé par son influence sur la physiologie neuroendocrine.

Dans cette étude, on s'intéresse à l'exposition sonore continue à des niveaux ne dépassant pas la norme mais qui pourraient dans certains cas être à la limite de la zone de présomption de danger. C'est pour cette raison que nous avons jugé utile de mener une étude expérimentale chez le rat en mettant l'accent sur les conditions réelles vécues par les téléopérateurs dans les centres d'appel à savoir : exposition à des niveaux sonores continus pendant la durée du travail. Dans ce but, des rats blanc de souche « Wistar » ont été soumis à une exposition sonore chronique et répétitive avec des niveaux déjà identifiés dans les centres d'appels à savoir 70dB(A) et 85dB(A).

---

## MATÉRIELS ET MÉTHODES:

---

### Animaux

Les expériences ont été réalisées sur des rats mâles de souche « Wistar » dont le poids est compris entre 200 et 250 g acquis auprès de l'institut Pasteur de Tunis. Avant toute expérimentation, les animaux sont soumis à une période d'acclimatation sous des conditions contrôlées de température ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ) et de régime photopériodique (12 h d'obscurité/12 h de lumière). Ils reçoivent un régime alimentaire équilibré sous forme de bouchons et de l'eau à volonté. Les expériences ont été menées dans le respect de la Convention Européenne de 1986 sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à des fins scientifiques.

### Protocole expérimental

Les animaux ont été exposés à des intensités sonores de 70 et de 85 dB(A), 6 heures par jours, 5 jours par semaine sur une période d'exposition de 3 mois avec une bande d'octave de 8-16KHz. L'exposition est assurée par le logiciel Audacity®

Un groupe de rats témoins recevant de l'eau et de la nourriture a été placé dans une salle non bruyante. Le sacrifice des animaux s'est déroulé le matin, à l'Unité d'expérimentation animale (Faculté de

Médecine de Tunis), pour éviter les variations dues au rythme circadien et ceci par décapitation sans anesthésie préalable.

### Evaluation morphologiques des cochlées (Oreille interne)

Après l'exposition, les animaux ont été décapités et les cochlées ont été rapidement prélevées et fixées,

- pour la microscopie électronique, dans une solution de glutaraldéhyde à 2,5% dans du tampon phosphate 0,1M, pH de 7,4
- pour l'immunocytochimie, dans une solution à 4% de paraformaldéhyde dans du tampon phosphate salin (tampon phosphate 10 mM, pH de 7,4; NaCl 0,9%).

Les observations en microscopie électronique ont été effectuées au Centre de Ressources en Imagerie Cellulaire (CRIC) de Montpellier, celles d'immunocytochimie sur le plateau d'Imagerie Photonique Montpellier Rio Imaging (MRI) de l'Institut des Neurosciences de Montpellier (France).

Le comptage des neurones auditifs primaires a été réalisé en microscopie optique, après décalcification des cochlées par le PBS-Sucrose 20%.

Les données recueillies ont été analysées statistiquement à l'aide de Student t-test. Une valeur de  $p \leq 0.05$  a été considérée comme significative.

### Etude histologique du tissu cardiaque et des glandes surrénales

La fixation des organes a été effectuée à température ambiante par immersion de l'organe dans le formol à 15%, immédiatement après son prélèvement. Au bout de 24 à 48h, le matériel a été déshydraté directement dans des bains successifs de 20 mn d'éthanol de degré croissant (70°, 80°, 90° et 100°). L'organe fixé est ainsi soumis à une série de traitements successifs avant son inclusion dans la paraffine. Au cours de l'expérience, des sections de 5µm d'épaisseur ont été déparaffinées avec du xylène, colorées à l'hématoxyline et à l'éosine. Les préparations séchées à température ambiante sont ensuite observées en microscopie optique.

---

## RÉSULTATS

---

### Action sur la morphologie de la cochlée

L'évaluation morphologique des cochlées (oreille interne) observées en microscopie électronique à balayage révèle des changements structuraux à la surface des cellules sensorielles : des fusions de cils provenant probablement de la rupture des ponts interciliaires qui maintiennent tous les cils du faisceau à égale distance les uns des autres. Quand ces ponts sont détruits, les cils entrent en contact entre eux et leur membrane latérale fusionne. Des anomalies de la plaque cuticulaire qui se présentent comme des grosses vésicules, émergeant de la plaque cuticulaire à côté des stéréocils. L'éclatement de certaines de ces vésicules laisse des cicatrices au niveau des plaques cuticulaires. Ces changements structuraux sont majoritaires dans la première rangée de cellules ciliées externes (CCE).

L'analyse quantitative des neurones auditifs primaires en utilisant deux approches distinctes : la microscopie photonique sur coupes de cochlées enrobées dans une résine époxy et la microscopie à fluorescence sur des coupes de cochlées congelées, montre qu'une dégénérescence des neurones ganglionnaires est observée dans le tour médian et à la base de la cochlée en l'absence de perte de

cellules ciliées. La densité globale des neurones diminue de 23,7% et de 26,5% respectivement pour les niveaux sonores de 70dB(A) et 85dB(A).

### Action sur l'architecture surrénalienne

Afin de savoir si l'exposition sonore à intensité modérée s'accompagne ou non de modifications histologiques de la glande surrénale. Nous avons réalisé une étude histologique comparée au microscope photonique entre la surrénale de l'animal témoin et celle de l'exposé au bruit.

L'examen histologique de la surrénale des animaux exposés révèle des modifications de l'architecture normale de la surrénale par rapport aux témoins (Figure 1A).

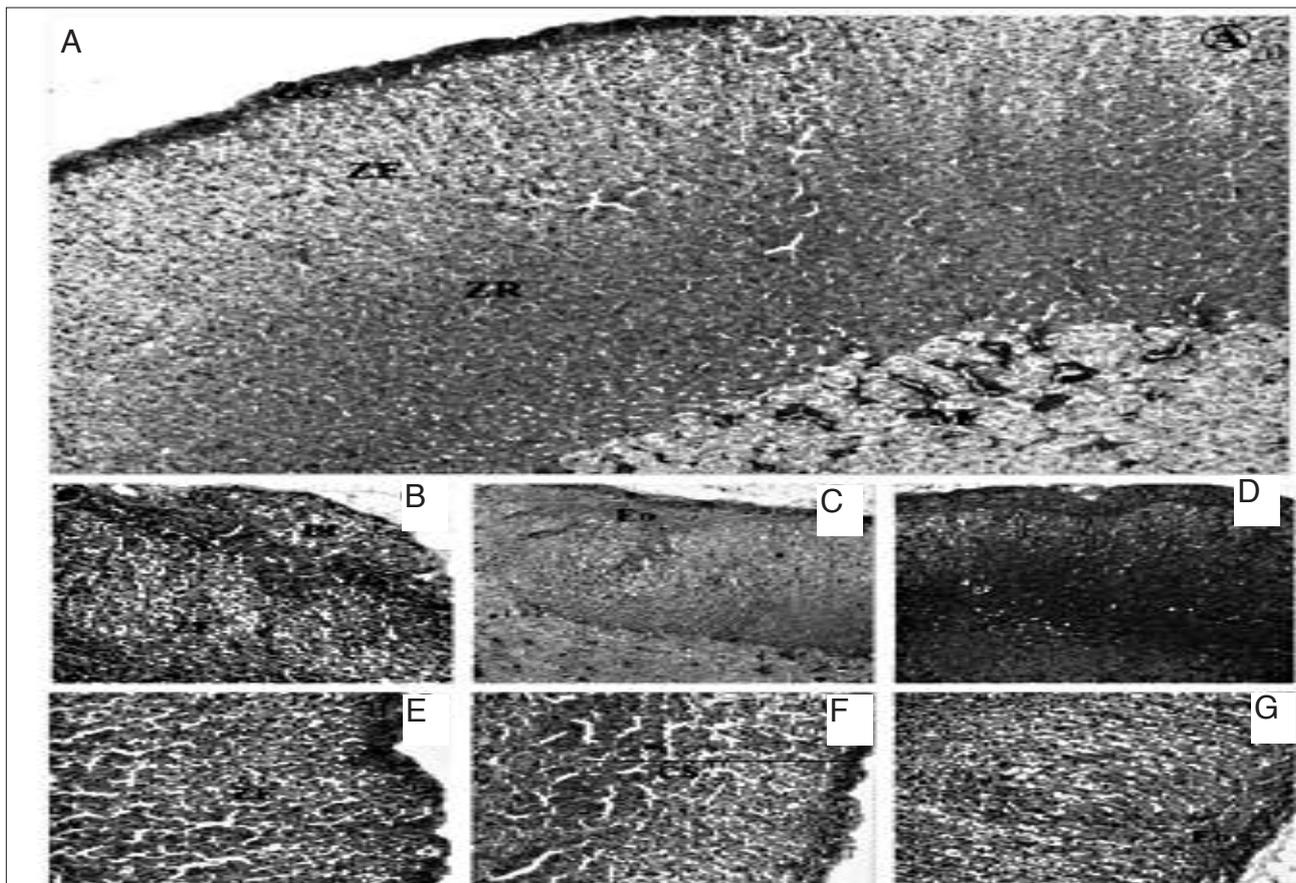
Au niveau de la corticosurrénale des animaux exposés à 70 dB(A) durant 3 mois, on note une désorganisation cellulaire au niveau des zones glomérulée et fasciculée. En effet, les cellules de la zone glomérulée perdent leur disposition en amas ovoïdes. Il arrive aussi

qu'une partie de la zone fasciculée traverse la zone glomérulée et soulève la capsule de l'organe (Figure 1B).

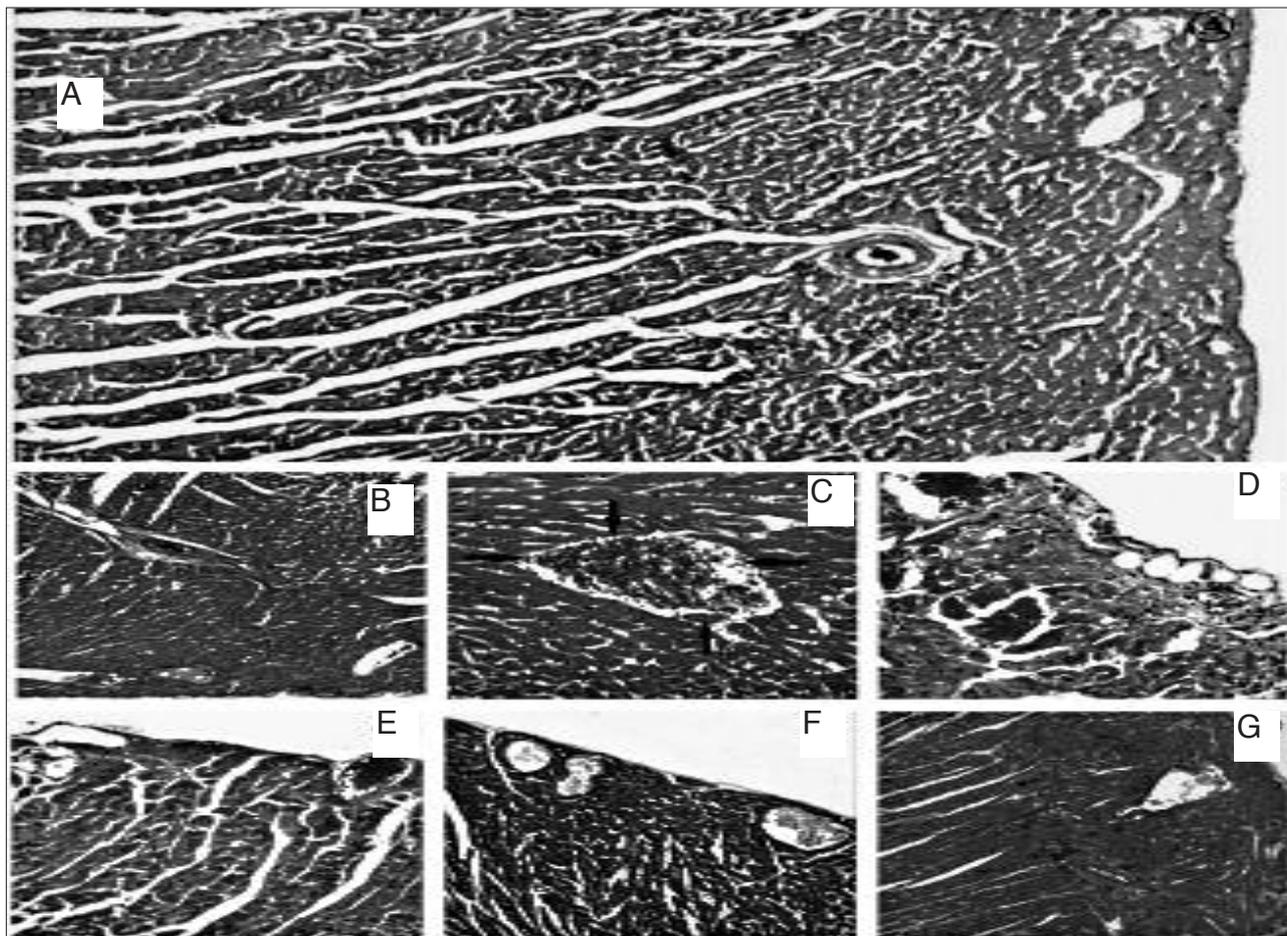
D'autre part, les cellules de la zone fasciculée ne sont plus disposées en cordons parallèles mais ont une disposition anarchique. Les premières couches de la zone fasciculée présentent des plages cellulaires à cytoplasme très éosinophile, aspect absent chez les témoins (Figure 1C). De plus, une séparation anormale apparaît entre la zone glomérulée et la zone fasciculée: des fibroblastes s'y développent et forment une sorte de capsule (Figure 1D).

L'étude histologique des animaux qui ont subi une exposition sonore de 85 dB(A) durant 3mois, révèle aussi une altération structurale de la zone corticale des glandes surrénales par rapport aux témoins. Les cellules des zones glomérulée et fasciculée sont mal organisées, la zone glomérulée est fine et abîmée alors que la zone fasciculée perd son aspect cordonal (Figure 1E). La corticosurrénale est toute petite, et en particulier, la zone réticulée dont l'épaisseur a diminué. (Figure 1F). La Figure 1G montre la désorganisation des cellules de la zone fasciculée et l'aspect plus éosinophile de leur cytoplasme.

**Figure 1 :** Architecture microscopique des glandes surrénales des rats exposés au bruit. A(x40): Rat témoin montrant la structure normale de la glande surrénale, caractérisée par deux couches concentriques: la corticosurrénale et la médulosurrénale. B et D(x40): Rat exposé à des niveaux sonores de 70 dB(A). B : Une partie de la zone fasciculée traverse la zone glomérulée et soulève la capsule. C : Présence de plages cellulaires à cytoplasme très éosinophile dans la zone fasciculée. D : Séparation anormale entre la zone glomérulée et la zone fasciculée (flèches). E et G(x100) : Rat exposé à des niveaux sonores de 85 dB(A). E : Les cellules de la zone fasciculée perdent leur arrangement en cordons. F : Diminution de l'épaisseur de la corticosurrénale. G : Présence dans la zone fasciculée de zones ovoïdes où l'aspect cordonal a disparu et de cellules éosinophiles. ZG : Zone glomérulée, ZF : Zone fasciculée, ZR : Zone réticulée, M : Médulosurrénale, PF : Partie de la zone fasciculée, Eo : Eosinophile, CS : Corticosurrénale



**Figure 2 :** Architecture microscopique du tissu cardiaque des rats exposés au bruit. A(x40) : Rat témoin. B et D : Rats exposés à des niveaux sonores de 70dB (A). B(x40) : Présence de veines dilatées et d'une artère avec dépôt dans le myocarde, C (x100) : Absence d'endothélium, les flèches noires indiquent l'absence d'endothélium et la disposition des cellules myocardiques directement à la veine. D(x100) : Veines dilatées avec présence de réaction inflammatoire dans le péricarde. E et G : Rats exposés à des niveaux sonores de 85dB(A). E(x100) et F(x40) montrant plusieurs veines dilatées à la périphérie du péricarde, G(x40) : Myocarde fondu avec la présence de cellules inflammatoires.



### Action sur la structure cardiaque

L'étude histologique de la structure cardiaque des animaux exposés au bruit a montré des modifications au niveau de péricarde et de myocarde par rapport à la structure normale des rats témoins (Figure 2).

Le cœur des animaux exposés à 70 dB(A) présente une dilatation des veines à la périphérie et une artère avec dépôt protéique au niveau du myocarde (Figure 2B). A fort grossissement, l'endothélium des veines dilatées est abîmé (Figure 2C). Ces perturbations provoquées par le bruit témoignent de l'installation d'une ischémie cardiaque. Au niveau du péricarde, on note la présence de zones contenant des cellules inflammatoires avec de nombreuses petites veines dilatées les unes à côté des autres (Figure 2D). Les animaux exposés à 85 dB (A) ont présenté ainsi des dommages au niveau de leurs tissus cardiaques, de nombreuses veines sont dilatées au niveau du péricarde (Figure 2E et Figure 2F) et des cellules inflammatoires sont présentes dans le myocarde (Figure 2G).

### DISCUSSION

Dans notre travail, les changements structuraux observés au pôle apical des cellules ciliées de l'oreille interne (fusion ciliaires et anomalie de plaque cuticulaires) attestent donc de l'existence d'une surcharge métabolique des cellules ciliées suractivées par les expositions sonores modérées mais de longue durée. La dégénérescence des neurones ganglionnaires notamment dans le tour médian et à la base de la cochlée signifie donc que des processus excitotoxiques irréversibles ont été mis en jeu lors des expositions sonores. Il est remarquable de constater que des niveaux d'expositions sonores, jugés modérés (85 dB(A)) à faible (70 dB(A)), ont la capacité de détruire une population relativement importante de neurones ganglionnaires. On peut penser que cette destruction neuronale résulte de la mise en place de processus excitotoxiques cumulatifs au cours des trois mois d'exposition. Des études réalisées

sur la souris et le cobaye dans des conditions expérimentales similaires aux nôtres, ont également montré une dégénérescence neuronale en l'absence de perte de cellules ciliées [10-12]. Ceci conduit à penser que le phénomène est susceptible d'être commun à tous les mammifères et donc à l'homme subissant une exposition répétée à des bruits modérés.

Les résultats de notre étude montrent aussi que l'exposition chronique au bruit provoque des changements morphologiques importants dans le cortex surrénalien, à savoir les zones glomérulée et fasciculée accompagnée, au moins en partie, de quelques lésions cellulaires et un épuisement lipidique des premières couches de la zone fasciculée. Nos constatations se trouvent similaires à celles des travaux d'Oliveira et al [13] dont le bruit chronique déclenche chez le rat un changement cytotologique de la glande surrénale suivi d'un appauvrissement en densité lipidique des cellules fasciculées et une augmentation du volume de la zone réticulée.

Les résultats de Zheng (1997) ont montré qu'une exposition intense au bruit est accompagnée par un changement du poids de la glande surrénale chez le rat [14]. Les vibrations plus au moins intenses, en tant qu'un élément principal de bruit, sont ainsi perçue par toute la personne. En effet, celles-ci induisent des changements morphologiques importants voir pathologiques des glandes surrénales [15].

Il est évident qu'à très haut niveau sonore supérieur à 95 - 100 dB(A), des changements seront observés chez les animaux comme chez les humains. Les changements observés au cours de cette expérimentation ont montré que même à des niveaux sonores modérés, le bruit répétitif est capable d'induire des modifications structurales de la glande surrénale. La variation du niveau d'exposition au bruit chez le rat indique que chaque zone du cortex surrénalien montre une réaction différentielle au stress liée au bruit. Ces changements glandulaires peuvent être dus à une libération excessive de catécholamines et de corticostérone [16,17].

Une exposition prolongée au bruit à des niveaux sonores modérés de 70 et 85 dB(A) peut avoir des conséquences sur la santé, certaines études récentes ont permis d'apprécier les effets physiologiques et psychologiques du bruit et de sa relation avec la qualité de vie (des conséquences sociales négatives, des troubles du sommeil et des effets économiques néfastes [18,19]).

Le bruit induit à la fois une altération morphologique des glandes surrénales et du myocarde [20]. L'exploration du tissu cardiaque des animaux exposés à des intensités modérées (70 et 85dB(A)) a montré que la structure du péricarde et du myocarde se trouve différemment touchée. Ces résultats peuvent être dus à l'activation séquentielle des différents mécanismes physiologiques. Le bruit active directement ou indirectement le système sympathique et le système endocrinien, y compris les structures corticales [21]. Une dérégulation en équilibre métabolique provoque des changements chroniques dans les valeurs biologiques, qui augmentent le risque de maladies cardio-vasculaires. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'une exposition fréquente et répétée, le stress devient chronique et le taux de corticostérone remonte à des niveaux extrêmement dangereux entraînant des désordres cardiovasculaire et neuroendocrinien [17].

Selon nos résultats, une intensité modérée mais répétée dans le temps induit une altération structurale des différentes couches du cœur, observées au cours d'une exposition plus au moins chronique

de 3 mois. Ces effets ne peuvent pas être négligés en aucun cas. Ils peuvent être en relation avec l'ischémie. Certaines études épidémiologiques ont suggéré que le stress chronique lié au bruit est associé à une incidence accrue de l'ischémie cardiaque [22]. D'autres associent le risque de problèmes cardio-vasculaires à une exposition au bruit ([23-26]).

L'exposition au bruit à long-terme peut avoir un effet néfaste sur la santé. Des études [27-29] réalisées sur des rats ont montré que la pollution chronique au bruit seul ou en combinaison avec d'autres agents stressants (par exemple, régime carencé en magnésium) peut conduire à un vieillissement accéléré du cœur lié à une augmentation de la sécrétion d'hormones du stress ainsi qu'une activité accrue du mécanisme antioxydant au niveau du cœur [17, 30].

Ces données pourraient être potentiellement pertinentes pour expliquer les effets du bruit chez les personnes exposées à des conditions environnementales bruyantes.

Notre étude a montré un modèle des troubles structuraux au niveau des cochlées (oreille interne), des glandes surrénales et du cœur occasionné par des bruits modérés et répétés. Les effets du bruit sont innombrables et extrêmement difficiles à appréhender, ils dépendent, en grande partie, de paramètres individuels. Un même bruit n'affecte pas de la même manière deux individus différents, dans la mesure où ils auront des seuils de sensibilité variables en fonction de leur âge, de leur environnement et de leur accoutumance au bruit.

---

## CONCLUSION

Nos travaux expérimentaux chez le rat indiquent que des bruits de faibles à moyennes intensités, répétitifs durant une longue période sont dommageables pour l'intégrité des structures neurosensorielles de la cochlée, notamment des neurones ganglionnaires.

La présente étude donne des preuves morphologiques que l'exposition au bruit à des niveaux sonores modérés de 70 et 85 dB(A) mais répétitive provoque des changements dans le système auditif périphérique, le cortex surrénalien et le tissu cardiaque. Lorsque cette intensité sonore est suffisamment sévère par sa durée d'exposition, certains animaux souffrent de lésions cellulaires irréversibles qui aboutissent à la nécrose cellulaire. Si l'exposition à des modes de stimulation uniformes peut conduire plus rapidement à la perte de l'ouïe, c'est plutôt l'exposition à des modes irréguliers qui risque davantage d'occasionner des désordres généraux dus notamment à l'activation répétée du système neuro-endocrinien.

L'association entre l'exposition au bruit et la manifestation de cellules endommagées mérite plus d'attention due aux conséquences durables en terme de risque grave pour la santé.

## Références

1. Suter AH. Noise sources and effects-a new look. *Sound and Vibration* 1992;25:18–38.
2. Passchier-Vermeer W, Passchier WF. Noise exposure and public health. *Environ Health Perspect*. 2000;108:123–31.
3. Berglund B, Lindvall T. Community noise Document prepared for the World Health Organization. Center for Sensory Research. Stockholm, 1995.
4. W H O. Guide lines for community noise. World Health Organization. Geneva, 2000.
5. Babisch W. The noise/stress concept, risk assessment and research needs. *Noise & Health* 2002;4: 1–11.
6. Francis CD, Ortega CP, Cruz A. Noise Pollution Changes Avian Communities and Species Interactions. *Current Biology* 2009;19:1415–9.
7. Habib L, Bayne EM, Boutin S. Chronic industrial noise affects pairing success and age structure of ovenbirds *Seiurus aurocapilla*. *Journal of Applied Ecology* 2007;44:176–84.
8. Bayne E, Habib L, Boutin S. Impacts of Chronic Anthropogenic Noise from Energy-Sector Activity on Abundance of Songbirds in the Boreal Forest. *Conservation Biology* 2008;22:1186–93.
9. Hu Y, Cardoso GC. Are bird species that vocalize at higher frequencies preadapted to inhabit noisy urban areas? *Behavioral Ecology* 2009;20:1268–73.
10. Puel JL, Ruel J, Gervais d'Aldin J, Pujol R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* 1998;9:2109–14.
11. Pujol R, Puel JL. Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings. *Ann N Y Acad. Sci*. 1999;28:249-54
12. Kujawa SG, Liberman MC. Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after "Temporary" Noise-Induced Hearing Loss. *The Journal of Neuroscience* 2009;29:14077–85.
13. Oliveira MR, Monteiro MP, Ribeiro AM, Pignatelli D, Aguas, AP. Chronic exposure of rats to occupational textile noise causes cytological changes in adrenal cortex. *Noise and health* 2009;11:118-23
14. Zheng S, Qian W, Wang B, Shi X, Liang Z, Hu Z. The stress reaction induced by intensive noise exposure in rats. *Space Med Med Eng*. 1997;10:333-6.
15. Kapanadze NA, Abzianidze EN, Sumbadze TM, Korkiia II, Amiranidze MV. Morphological structure of suprarenal glands in experimental vibration-induced pathology. *Georgian Med News* 2009;166:78-80.
16. Soldani P, Gesi M, Lenzi P, Natale G, Fornai F, Pellegrini A, Ricciardi MP, Paparelli A. Long-term exposure to noise modifies rat adrenal cortex ultrastructure and corticosterone plasma levels. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1999;31:441-8.
17. Gannouni N, Mhamdi A, Tebourbi O, El May M, Sakly M, Ben Rhouma k. Qualitative and quantitative assessment of noise at moderate intensities on extra-auditory system in adult rats. *Noise Health* 2013;15:406-11.
18. Evans G, Bullinger M, Hygge S. Chronic noise exposure and physiological response: A prospective study of children living under environmental stress. *Psychol. Sci*. 1998;9:75-7.
19. Seidman MD, Standing RT. Noise and Quality of Life. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010;7:3730-8.
20. Fulceri F, Ferrucci M, Lenzi P, Soldani P, Bartalucci A, Paparelli A, Gesi M. MDMA (ecstasy) enhances loud noise-induced morphofunctional alterations in heart and adrenal gland. *Microsc Res Tech*. 2011;74:874–7.
21. Babisch W. Health aspects of extra-aural noise research. *Noise and health* 2004;6:69-81.
22. [Babisch W, Ising H, Gallacher JE. Health status as a potential effect modifier of the relation between noise annoyance and incidence of ischaemic heart disease. *Occup Environ Med*. 2003;60:739–45.
23. Belojevic G, Paunovic K, Jakovljevic B, Stojanov V, Ilic J, Slepcevic V et al. Cardiovascular effects of environmental noise: Research in Serbia. *Noise and Health* 2011;13:217-20
24. Maschke C. Cardiovascular effects of environmental noise: Research in Germany. *Noise and Health* 2011;13:205-11
25. Lercher P, Botteldooren D, Widmann U, Uhrner U, Kammeringer E. Cardiovascular effects of environmental noise: Research in Austria. *Noise and Health* 2011;13:234-50
26. Bluhm G, Eriksson C. Cardiovascular effects of environmental noise: Research in Sweden. *Noise and Health* 2011;13:212-6
27. Ising H, Noack W, Lunkenheimer P. Histomorphological heart damages after impact of noise. *Bundesgesundheitsblatt* 1974;16:234-8.
28. Günther T, Ising H, Merker HJ. Electrolyte and collagen content of rat heart in chronic Mg- deficiency and stress (author's transl). *J Clin Chem Clin Biochem*. 1978;16:293-7.
29. Günther T, Ising H, Mohr-Nawroth F, Chahoud I, Merker HJ. Embryotoxic effects of magnesium deficiency and stress on rats and mice. *Teratology* 1981;2:225-33.
30. Ising H. Animal Studies. Report prepared for WHO. 2004; 25.