

FOCUS

Sovraccarico sensoriale? Inquinamento e compromissione dell'olfatto Sensory Overload? Air Pollution and Impaired Olfaction

di Carrie Arnold

Pubblicato: il 13 giugno 2019

Astratto

Per la biologa Robyn Hudson, la Città del Messico era l'opposto della città meno inquinata di Tlaxcala, dove aveva vissuto per quasi un decennio. Il suo trasferimento nell'Universidad Nacional Autónoma de Mexico (UNAM) nella città sterminata di 21,3 milioni di persone significava che la Hudson avrebbe dovuto adattarsi alla vita urbana, compreso il famigerato inquinamento atmosferico di Città del Messico .

Quello che aveva a lungo interessato la Hudson riguardo all'inquinamento atmosferico della sua nuova città non erano i suoi effetti sui polmoni o sul sistema cardiovascolare - due problemi ripetutamente legati all'esposizione cronica al particolato fine (PM2.5) **1**- ma i suoi effetti sul **sistema olfattivo. Aveva ipotizzato che l'inalazione quotidiana di gas di scarico dei veicoli, i fumi dei diesel e altri inquinanti potrebbero danneggiare il delicato strato di cellule sensoriali del rivestimento nasale e il resto del tessuto epiteliale** nei residenti di Città del Messico e in altre grandi città con una scarsa qualità dell'aria in tutto il mondo.

Il lavoro condotto dalla Hudson e da altri scienziati per la salute ambientale sembra sostenere questa ipotesi. **Sebbene in questo campo siano stati condotti relativamente pochi studi sull'uomo**, vi sono prove che l'inquinamento atmosferico può danneggiare la sensibilità olfattiva (la concentrazione di un odore necessario a qualcuno per percepirlo) e la capacità di distinguere tra diversi odori. Questa ricerca ha aperto una nuova strada d'indagine sulle conseguenze per la salute della cattiva qualità dell'aria.

Quando gli scienziati hanno iniziato a studiare l'impatto sulla salute dell'inquinamento atmosferico, si sono concentrati sui effetti delle vie respiratorie. **Verso la metà degli anni '90 i progressi della biologia cellulare e della genetica iniziarono a fornire prove che l'ozono a livello del suolo poteva danneggiare il DNA nei macrofagi alveolari **2** e nelle cellule endoteliali tracheali **3**.**

In questo periodo, lo scienziato della salute ambientale dell'UNAM, Lilian Calderón-Garcidueñas (ora all'Università del Montana), ha iniziato a studiare se **l'ozono e altri inquinanti atmosferici potrebbero anche danneggiare l'epitelio olfattivo**. Calderón-Garcidueñas ha confrontato un piccolo gruppo di residenti di lunga data della Città del Messico (91 adulti e 16 bambini) con un campione di controlli che vivono a Manzanillo, una città portuale relativamente pulita sulla costa del Pacifico del Messico. Gli investigatori hanno anche studiato un gruppo di 22 giovani uomini che erano arrivati di recente nella capitale da piccole città del Messico, seguendoli per un periodo di 12 settimane.

[Fotografia di Città del Messico avvolta nello smog](#)

Molti studi sull'inquinamento atmosferico e l'olfatto si sono svolti a Città del Messico, dove le concentrazioni di particolato e altri inquinanti possono raggiungere livelli impressionanti. Immagine: © iStockphoto/E Rojas.

I risultati, pubblicati nel 1996, hanno suggerito un aumento del numero di rotture del singolo filamento del DNA nell'epitelio olfattivo nei residenti a lungo termine della Città del Messico, rispetto ai controlli, così come l'aumento del numero di rotture a singolo filamento nei giovani uomini che si erano appena trasferiti in città **4**. Uno studio pubblicato l'anno successivo ha riportato prove preliminari di danni simili, sulla base di confronti con un piccolo numero di studenti che vivono in diverse parti di Città del Messico **5**. **Sebbene questi studi non misurino i danni olfattivi e siano limitati a campioni di piccole dimensioni, hanno posto le basi iniziali per dimostrare che l'inquinamento atmosferico può danneggiare il tessuto nasale.**

Un senso sfuggente

Le alterazioni olfattive sono fortemente associate all'invecchiamento e alle malattie neurodegenerative **6**, ma sono state anche notate in relazione a disturbi dello spettro autistico **7**. **Le lesioni cerebrali 8 e alcuni farmaci 9** sono entrambi noti per causare anosmia (la perdita dell'olfatto), e **recenti scoperte hanno anche associato le esposizioni acute di alto livello a pesticidi, con un deterioramento successivo dell'olfatto nel corso della vita 10**. La posizione del bulbo olfattorio nel cervello (nascosto sotto la parte anteriore del cervello, proprio dietro gli occhi) fornisce stretti collegamenti con il sistema limbico, **il che può aiutare a spiegare perché così tante persone con problemi olfattivi sviluppano anche una maggiore depressione 11**.

Sebbene non sia immediatamente evidente e disabilitante come la perdita della vista o dell'udito, chiunque abbia un senso dell'olfatto menomato o assente può spiegare quanto questo senso contribuisca all'esperienza umana. Le persone con anosmia o iposmia (ridotta funzione olfattiva) hanno difficoltà nel degustare il cibo **12**. Sono anche meno in grado di rilevare gli odori di avvertimento, come ad esempio l'odore di un alimento avariato o una perdita di gas naturale **13**.

La diminuzione dell'olfatto colpisce molto di più di una piccola parte della popolazione. **Uno studio del 2015 ha stimato che il 10,6% degli americani adulti di età superiore a 40 anni aveva segnalato problemi di olfatto nell'anno precedente 14**. Nonostante il gran numero di persone che potrebbero avere difficoltà con la percezione degli odori, la quantità di ricerche sulle cause della perdita dell'olfatto è in ritardo rispetto alla vista e all'udito, dice Thomas Hummel, uno scienziato dell'olfatto all'Università Tecnica di Dresda, in Germania.

La perdita dell'olfatto è associata a molteplici condizioni neurodegenerative come il morbo di Alzheimer 15 e il morbo di Parkinson 16. Spesso è uno dei primi segnali di malattia, che precede i caratteristici sintomi motori e cognitivi.

Immagine: © Christopher Robbins/Getty Images.

Una delle ragioni di questa disparità può essere la difficoltà di misurare l'olfatto e fare comparazioni successive nel corso del tempo e sulle caratteristiche geografiche. Per valutare i danni all'olfatto, gli scienziati hanno prima bisogno di metodi per quantificare le capacità olfattive, simili ai test standardizzati dell'udito e della vista. **Ma l'olfatto è un senso molto più soggettivo dell'udito e della vista. La mancanza di standard oggettivi ha reso difficile misurare l'olfatto in larghe fasce di popolazione. E senza standard, Hummel**

afferma che è stato difficile valutare in che modo i fattori ambientali possono influire sul senso dell'olfatto.

Stabilire gli standard

Inizialmente, i ricercatori chiedevano semplicemente alle persone se avessero avuto problemi con il senso dell'olfatto. Alcuni dei primi test hanno richiesto ai pazienti di identificare degli odori specifici. **Un problema con questi test, secondo Hummel e Hudson, è che si basano sulle capacità cognitive e sulla memoria per valutare l'olfatto.** Dato che la perdita olfattiva è uno dei primi segni di patologie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer [15](#) e il morbo di Parkinson [16](#), **i risultati di questi test potrebbero essere discutibili.**

Nel corso degli anni, gli scienziati hanno iniziato a testare la sensibilità olfattoria chiedendo alle persone di annusare degli odori concentrati e fornendo flaconi da comprimere per svaporare varie concentrazioni di aromi. Nei primi anni '80, i ricercatori guidati da Richard L. Doty, professore di psicologia presso il Dipartimento di Otorinolaringoiatria dell'Università della Pennsylvania, hanno sviluppato il **Smell Identification Test (UPSIT)/Test di identificazione degli odori con 40 aromi microcapsulati del tipo "gratta e annusa".**

L'UPSIT è ampiamente utilizzato come un indicatore affidabile delle funzioni olfattive [17](#), ma include odori (ad esempio la gomma da masticare americana; il wintergreen americano - un olio essenziale ricavato dalla gaultheria procumbens ; e la root beer - una birra ricavata dalla radice e corteccia di sassofrasso) che non sono universalmente riconoscibili. Così Doty e altri due colleghi hanno adattato l'UPSIT per produrre il **Test di Identificazione dell'Odore Interculturale/Cross-Cultural Smell Identification Test.** Questo test consiste di 12 profumi ritenuti familiari alle culture del Nord e del Sud America, Europa e Asia [18](#) - **banana, cioccolato, cannella, benzina, limone, cipolla, diluente per vernice, ananas, rosa, sapone, fumo e trementina.**

Un prodotto noto come **Sticks Sniffin** è stato introdotto alla fine degli anni '90 [19](#). Questi sticks, che Hummel ha contribuito a progettare, assomigliano a un pennarello, ma la spugna interna è imbevuta di concentrazioni specifiche di diversi odori invece che d'inchiostro. **Gli Stick Sniffin sono utilizzati per valutare le prestazioni in termini di soglia dell'odore (sensibilità), discriminazione e identificazione degli odori.**

Fotografia di un ricercatore che sostiene uno Stick Sniffin

I Sticks Sniffin forniscono un modo affidabile e portatile per valutare l'olfatto. Jayant Pinto (nella foto), professore di chirurgia presso l'Università di Chicago e frequente collaboratore di Helen Suh, li ha usati per valutare la relazione tra il grado di perdita dell'olfatto e l'incidenza della demenza [20](#).

Immagine: Courtesy John Easton/Pinot Laboratory, Medicina dell'Università di Chicago.

Primi studi sull'olfatto

Nel 1990, Doty ha condotto uno studio di misurazione dell'olfatto in 638 pazienti, tra ex fumatori e individui che non avevano mai fumato, dopo che i medici avevano iniziato a documentare una perdita dell'olfatto in alcuni fumatori di sigarette. I loro risultati, che si basavano sull'UPSIT, suggerivano di **"effetti negativi a lungo termine ma reversibili"** del fumo sull'olfatto [21](#). **È importante sottolineare che questa ricerca ha fornito l'evidenza di una relazione dose-dipendente, il che significa che più sigarette una persona fuma e più è probabile che avrà una maggiore perdita dell'olfatto.**

Precedenti studi sugli animali mostravano danni all'epitelio nasale dopo l'esposizione al fumo di sigaretta 22 smentendo l'idea che l'odore del fumo nascondesse semplicemente gli altri odori. Successivi studi sull'uomo hanno confermato che il fumo può causare un reale danno olfattivo. Una meta-analisi del 2017 23 di studi sul fumo e sul danno olfattivo, cofirmata da Helen Suh, docente di epidemiologia ambientale della Tufts University, ha sostenuto i risultati dello studio iniziale del 1990 21.

Per Hudson, **il lavoro che collegava l'olfatto con il fumo era importante non solo per la sua capacità di mostrare che il particolato poteva interferire con il senso dell'olfatto, ma anche per le sue implicazioni neurologiche. "I neuroni olfattivi sono una finestra diretta verso il cervello," dice. "Sono tra i neuroni più esposti del corpo, coperti solo da un poco di muco."**

Potrebbe sembrare biologicamente svantaggioso avere un accesso diretto verso il cervello in modo così aperto a potenziali sostanze tossiche. Ma i neuroni olfattivi devono essere facilmente accessibili nel poter percepire le molecole dell'odore nell'ambiente. **Questo portale significa anche che le particelle ultrafini possono effettivamente entrare nel cervello attraverso il sistema olfattivo 24. Ma prima che queste particelle raggiungano il cervello, Hudson ritiene che possano influenzare prima il senso dell'olfatto.**

Illustrazione medica del sistema olfattorio umano

Il bulbo olfattivo (la piccola struttura a pettine nel centro a sinistra) contiene molte cellule recettoriali che si proiettano attraverso uno strato di osso all'interno del rivestimento epiteliale della cavità nasale. Questi recettori raccolgono informazioni sui profumi dalle molecole inalate attraverso il naso, e il bulbo olfattivo è responsabile della trasmissione di questi segnali al cervello. Immagine: © Art for Science / Science Source.

Città del Messico e oltre

Hudson e il collega dell'UNAM, Marco Guarneros, **hanno voluto verificare se i danni causati dall'inquinamento atmosferico all'epitelio olfattivo influenzino effettivamente l'olfatto. Uno studio pubblicato nel 2006 ha suggerito che è in grado di farlo 25.**

Gli investigatori hanno confrontato le capacità olfattive di 82 residenti a Città del Messico a 86 a Tlaxcala. Queste due città sono simili in termini di altitudine e di clima temperato. Tuttavia, la Città del Messico ha molte più fonti di emissioni e livelli di inquinamento atmosferico più elevati rispetto a Tlaxcala 26.

Hanno scoperto che i Tlaxcalan potevano rilevare gli odori dal caffè istantaneo e di una bevanda all'arancia in polvere a concentrazioni molto più basse rispetto alle persone di Città del Messico. Sono anche riusciti meglio a distinguere tra due bevande messicane dall'odore simile. Complessivamente, il 10% degli adulti a Città del Messico ha soddisfatto i criteri degli investigatori per uno scarso olfatto, rispetto al 2% di quelli in Tlaxcala.

Hudson e Guarneros hanno condotto uno studio follow-up nel 2009 su 30 studenti universitari maschi e femmine di Tlaxcala e della Città del Messico. **Hanno usato gli Sticks Sniffin per confrontare la capacità dei partecipanti di annusare diverse concentrazioni di 2-fenil etanolo e di distinguere tra molteplici odoranti. Usando un test con flacone spremibile il team ha anche misurato il funzionamento del sistema trigemino intranasale, che registra le sensazioni brucianti, pungenti e solleticanti.** In tutte le aree, il gruppo Tlaxcala ha surclassato la controparte della Città del Messico 27.

Altri gruppi di scienziati hanno iniziato a confrontare le abilità olfattive tra persone di ambienti e culture molto diverse. Hummel faceva parte di un team che comparava le soglie di rilevamento degli odori negli adulti dalla città industrializzata di Dresda, in Germania, con i membri della tribù Tsimané nella remota foresta pluviale boliviana. In media, i 151 Tsimané testati potevano rilevare gli odori dai Sticks Sniffin a concentrazioni inferiori rispetto ai 286 adulti tedeschi. Uno su quattro dei Tsimané ha fatto meglio di tutti i partecipanti tedeschi **28**. Poi gli stessi ricercatori hanno paragonato i tedeschi e gli Tsimané con i residenti delle Isole Cook nel Pacifico meridionale, che sono altamente sviluppati ma vivono tra le aree meno inquinate del mondo. In questi test, gli isolani Cook hanno fatto meglio dei Tsimané **29**.

Fotografia di una padella di cioccolato fuso

Se i test olfattometrici devono fornire informazioni utilizzabili, devono includere gli odori che sono familiari ai partecipanti del test. Il test di identificazione dell'odore interculturale consiste di 12 profumi considerati familiari alle culture del Nord e del Sud America, Europa e Asia: banana, cioccolato, cannella, benzina, limone, cipolla, diluente per vernici, ananas, rosa, sapone, fumo e trementina **18**. Immagine: © iStockphoto / Rawpixel.

Nessuno di questi studi, tuttavia, dimostra un legame tra la diminuzione del senso dell'olfatto e l'esposizione agli inquinanti atmosferici. La causa potrebbe dipendere da una serie di fattori, dall'inquinamento atmosferico alla sensibilità specifica della cultura a certi odori. Tuttavia, vari studi sul tessuto umano supportano l'ipotesi che l'inquinamento atmosferico possa danneggiare l'olfatto.

Le biopsie nasali di 54 giovani non fumatori che vivevano a Città del Messico e 12 che vivevano sull'isola messicana di Isla Mujeres hanno mostrato che i maschi che vivono nell'area urbana avevano maggiori probabilità degli abitanti dell'isola di avere lesioni nel tetto della cavità nasale, dove l'olfatto è incentrato **31**. Quando Calderón-Garcidueñas e colleghi hanno sottoposto a necropsia i tessuti dai residenti della Città del Messico, hanno trovato segni di neuroinfiammazione nel bulbo olfattorio e in altre regioni del cervello, così come l'accumulo di particolato nel bulbo olfattivo e nei neuroni sensoriali **32**. In confronto, 12 controlli da Tlaxcala e un'altra città a basso inquinamento (Veracruz) avevano molto meno probabilità di mostrare tali caratteristiche.

In particolare, questo studio (e un altro dello stesso team **33**) ha riportato prove che il particolato può contribuire alla neuroinfiammazione e all'accumulo del peptide β -amiloide similmente alla malattia di Alzheimer. Calderón-Garcidueñas e colleghi hanno anche trovato livelli particolarmente elevati di manganese, cromo e nickel nei neuroni sensoriali olfattivi di 47 residenti a Città del Messico deceduti rispetto ai 12 controlli di Tlaxcala e Veracruz **34**.

Meccanismi potenziali

Guarneros afferma che il danno ai neuroni periferici nel naso abbassa la sensibilità agli odori, mentre il danno ai neuroni centrali nel cervello - che il suo lavoro ha associato all'esposizione al manganese **26** - riduce la capacità di nominare gli odori e di distinguerli.

Esistono alcuni potenziali meccanismi attraverso i quali le sostanze inquinanti potrebbero compromettere l'olfatto. Uno è attraverso il danno diretto agli stessi neuroni sensoriali. Sebbene i ricercatori abbiano trovato alcune prove di rigenerazione

neuronal in soggetti giovani, 35 questo danno probabilmente si traduce in effetti più permanenti, secondo Hudson.

Le lesioni tossiche a carico sia dei neuroni sensoriali olfattivi sia dell'epitelio respiratorio circostante possono derivare anche da infiammazione e da stress ossidativo. Quando i composti tossici entrano nelle cellule, le cellule rispondono producendo una varietà di sostanze chimiche infiammatorie per riparare il danno. Oltre a danneggiare direttamente le cellule, i processi infiammatori reclutano anche monociti, neutrofili e microglia (nel cervello), 36 che a volte possono danneggiare le cellule se l'infiammazione è cronica o disregolata. L'infiammazione è anche associata al danno da radicali liberi.

Alcuni tipi di inquinanti atmosferici, come i gas di scarico e il fumo di sigaretta, sono anche irritanti nasali, causano infiammazione, congestione e starnuti 37. Queste sostanze irritanti possono stimolare la sovrapproduzione e la secrezione di muco nelle vie respiratorie nasali. Il conseguente naso chiuso potrebbe impedire agli odori di raggiungere le cellule sensoriali olfattive.

A che punto siamo?

L'inquinamento atmosferico ambientale è una miscela altamente eterogenea, il che rende difficile identificare quali componenti, o combinazioni di componenti, possono essere più tossici. La maggior parte degli studi animali sulla tossicità nasale e l'olfatto si sono concentrati su specifici inquinanti atmosferici, come il **black carbon** (piccole particelle carboniose derivanti dalla combustione incompleta di carburanti fossili e vegetazione) 38 e l'**ozono** 39. Sono anche limitati ad esposizioni a breve termine a concentrazioni chimiche elevate, dice Jack Harkema, un tossicologo sull'inalazione e patologo di ricerca respiratoria presso la Michigan State University. "**Abbiamo bisogno di saperne di più sugli effetti sull'olfatto dopo esposizioni chimiche a lungo termine e a concentrazioni ambientali reali**", dice Harkema.

Fotografia di una donna anziana che annusa una rosa sullo sfondo di un paesaggio urbano nebbioso.

Con la crescente urbanizzazione globale delle popolazioni, la necessità di maggiori informazioni sull'inquinamento atmosferico e l'olfatto è più importante che mai.

Immagine: © xijian/Getty Images.

In una recensione sugli effetti dell'inquinamento dell'aria ambientale sull'olfatto, pubblicata sull'Environmental Health Perspectives nel 2016, Suh e colleghi hanno rivelato diverse altre limitazioni nell'attuale corpus di prove. Ad esempio, la maggior parte degli studi fino ad oggi ha utilizzato valori indicativi per l'esposizione all'inquinamento in piccoli campioni di convenienza. **Gli studi dovrebbero essere più ampi e comprendere popolazioni più diversificate, compresi i sottogruppi che potrebbero presentare esposizioni sproporzionatamente elevate all'inquinamento atmosferico. L'uso del monitoraggio dell'esposizione personale fornirebbe una base più solida per valutare le relazioni dose-risposta. E, come suggerisce Harkema, studi longitudinali potrebbero fornire una panoramica del rapporto tra le esposizioni nell'infanzia e nei giovani adulti e il rischio di compromissione olfattiva più avanti nel corso della vita.**

Poiché l'olfatto menomato è un significativo indicatore indiretto di un danno neurologico e cognitivo, e a causa del profondo impatto sulla qualità della vita, si tratta di un risultato per la salute che vale la pena ulteriormente di esplorare. Sebbene il settore non disponga ancora dei dati epidemiologici necessari per rendere il caso conclusivo tra l'inquinamento atmosferico e l'olfatto, come è stato fatto per la salute del cuore e dei polmoni, Suh afferma che ricercatori come Hudson e Calderón-Garcidueñas hanno condotto ricerche importanti che potrebbero portare a nuovi approfondimenti sull'argomento. Mentre il numero di persone che vivono in città fortemente inquinate continua a crescere, 41 ai ricercatori non mancheranno di potenziali soggetti.

Carrie Arnold è una scrittrice freelance che vive in Virginia. Il suo lavoro è apparso su *Scientific American*, *Discover*, *New Scientist*, *Smithsonian* e altro.

Referenze:

1. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Künzli N, et al. 2005. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A* 68(13–14):1301–1307, PMID: 16024504, 10.1080/15287390590936166. Google Scholar
2. Hanley NM, Kozumbo WJ, Costa DL, Tice RR, Madden MC. 1993. Induction of DNA single strand breaks in lung cells by ozone exposure in vivo and in vitro. Abstract from the International Conference of the American Thoracic Society 1993. 147(A):670. Google Scholar
3. Lee JG, Madden MC, Hatch GE, Bottei G, Reed W, Adler KB, et al. 1995. Ozone exposure in vivo induces increases in DNA single strand breaks in human and guinea pig lung cells. Abstract from the International Conference of the American Thoracic Society 1995. 151(A):498. Google Scholar
4. Calderón-Garcidueñas L, Osnaya-Brizuela N, Ramírez-Martínez L, Villarreal-Calderón A. 1996. DNA strand breaks in human nasal respiratory epithelium are induced upon exposure to urban pollution. *Environ Health Perspect* 104(2):160–168, PMID: 8820583, 10.1289/ehp.96104160. Google Scholar
5. Valverde M, del Carmen López M, López I, Sánchez I, Fortoul TI, Ostrosky-Wegman P, et al. 1997. DNA damage in leukocytes and buccal and nasal epithelial cells of individuals exposed to air pollution in Mexico City. *Environ Mol Mutagen* 30(2):147–152, PMID: 9329639, 10.1002/(SICI)1098-2280(1997)30:2<147::AID-EM7>3.0.CO;2-K. Google Scholar
6. Lafreniere D, Mann N. 2009. Anosmia: loss of smell in the elderly. *Otolaryngol Clin North Am* 42(1):123–131, PMID: 19134495, 10.1016/j.otc.2008.09.001. Google Scholar
7. Bagasra O, Heggen C, Hossain M. 2018. Chapter 3: Olfaction and autism. In: *Autism and Environmental Factors*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 83–95. Google Scholar
8. Callahan CD, Hinkebein JH. 2002. Assessment of anosmia after traumatic brain injury: performance characteristics of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *J Head Trauma Rehabil* 17(3):251–256, PMID: 12086578, 10.1097/00001199-200206000-00006. Google Scholar
9. Jafek BW, Linschoten MR, Murrow BW. 2004. Anosmia after intranasal zinc gluconate use. *Am J Rhinol* 18(3):137–141, PMID: 15283486, 10.1177/194589240401800302. Google Scholar
10. Shrestha S, Kamel F, Umbach DM, Freeman LEB, Koutros S, Alavanja M, et al. 2019. High pesticide exposure events and olfactory impairment among U.S. farmers. *Environ Health Perspect* 127(1):17005, PMID: 30648881, 10.1289/EHP3713. Google Scholar
11. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. 2016. The association between olfaction and depression: a systematic review. *Chem Senses* 41(6):479–486, PMID: 27170667, 10.1093/chemse/bjw061. Google Scholar

12. Toller SV. 1999. Assessing the impact of anosmia: review of a questionnaire's findings. *Chem Senses* 24(6):705–712, PMID: 10587505, 10.1093/chemse/24.6.705. Google Scholar
13. Hummel T, Nordin S. 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol* 125(2):116–121, PMID: 15880938, 10.1080/00016480410022787. Google Scholar
14. Bhattacharyya N. 2005. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 19(2):175–179, PMID: 15921217, 10.1177/194589240501900210. Google Scholar
15. Zou YM, Lu D, Liu LP, Zhang HH, Zhou YY. 2016. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:869–875, PMID: 27143888, 10.2147/NDT.S104886. Google Scholar
16. Doty RL. 2012. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 8(6):329–339, PMID: 22584158, 10.1038/nrneurol.2012.80. Google Scholar
17. Doty RL, Shaman P, Dann M. 1984. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 32(3):489–502, PMID: 6463130, 10.1016/0031-9384(84)90269-5. Google Scholar
18. Doty RL, Marcus A, Lee WW. 1996. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 106(3 Pt 1):353–356, PMID: 8614203, 10.1097/00005537-199603000-00021. Google Scholar
19. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22(1):39–52, PMID: 9056084, 10.1093/chemse/22.1.39. Google Scholar
20. Adams DR, Kern DW, Wroblewski KE, McClintock MK, Dale W, Pinto JM. 2018. Olfactory dysfunction predicts subsequent dementia in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 66(1):140–144, PMID: 28944467, 10.1111/jgs.15048. Google Scholar
21. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. 1990. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 263(9):1233–1236, PMID: 2304239, 10.1001/jama.1990.03440090067028. Google Scholar
22. Matulionis DH. 1974. Ultrastructure of olfactory epithelia in mice after smoke exposure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 83(2):192–201, PMID: 4817435, 10.1177/000348947408300207. Google Scholar
23. Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM. 2017. Smoking and olfactory dysfunction: a systematic literature review and meta-analysis. *Laryngoscope* 127(8):1753–1761, PMID: 28561327, 10.1002/lary.26558. Google Scholar
24. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al. 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16(6–7):437–445, PMID: 15204759, 10.1080/08958370490439597. Google Scholar
25. Hudson R, Arriola A, Martínez-Gómez M, Distel H. 2006. Effect of air pollution on olfactory function in residents of Mexico City. *Chem Senses* 31(1):79–85, PMID: 16354742, 10.1093/chemse/bjj019. Google Scholar
26. Guarneros M, Ortiz-Romo N, Alcaraz-Zubeldia M, Drucker-Colín R, Hudson R. 2013. Nonoccupational environmental exposure to manganese is linked to deficits in peripheral and central olfactory function. *Chem Senses* 38(9):783–791, PMID: 24097266, 10.1093/chemse/bjt045. Google Scholar
27. Guarneros M, Hummel T, Martínez-Gómez M, Hudson R. 2009. Mexico City air pollution adversely affects olfactory function and intranasal trigeminal sensitivity. *Chem Senses* 34(9):819–826, PMID: 19819935, 10.1093/chemse/bjp071. Google Scholar
28. Sorokowska A, Sorokowski P, Hummel T, Huanca T. 2013. Olfaction and environment: Tsimane' of Bolivian rainforest have lower threshold of odor detection than industrialized

- German people. *PloS One* 8(7):e69203, PMID: 23922693, 10.1371/journal.pone.0069203. Google Scholar
29. Sorokowska A, Sorokowski P, Frackowiak T. 2015. Determinants of human olfactory performance: a cross-cultural study. *Sci Total Environ* 506–507:196–200, PMID: 25460952, 10.1016/j.scitotenv.2014.11.027. Google Scholar
30. Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, et al. 1998. Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. *Chem Senses* 23(1):31–38, PMID: 9530967, 10.1093/chemse/23.1.31. Google Scholar
31. Calderón-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A, Villarreal-Calderón A, Lyght O, Janszen D, Morgan KT. 1998. Nasal epithelium as a sentinel for airborne environmental pollution. *Toxicol Sci* 46(2):352–364, PMID: 10048139, 10.1093/toxsci/46.2.352. Google Scholar
32. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. 2008. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid β -42 and α -synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol* 36(2):289–310, PMID: 18349428, 10.1177/0192623307313011. Google Scholar
33. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Delgado-Chavez R, Calderón-Garcidueñas A, et al. 2004. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol* 32(6):650–658, PMID: 15513908, 10.1080/01926230490520232. Google Scholar
34. Calderón-Garcidueñas L, Serrano-Sierra A, Torres-Jardón R, Zhu H, Yuan Y, Smith D, et al. 2013. The impact of environmental metals in young urbanites' brains. *Exp Toxicol Pathol* 65(5):503–511, PMID: 22436577, 10.1016/j.etp.2012.02.006. Google Scholar
35. Sun D. 2014. The potential of endogenous neurogenesis for brain repair and regeneration following traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 9(7):688–692, PMID: 25206873, 10.4103/1673-5374.131567. Google Scholar
36. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. 2009. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci* 32(9):506–516, PMID: 19716187, 10.1016/j.tins.2009.05.009. Google Scholar
37. Shusterman D. 2003. Toxicology of nasal irritants. *Curr Allergy Asthma Rep* 3(3):258–265, PMID: 12662476, 10.1007/s11882-003-0048-z. Google Scholar
38. Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S, Ahmed S, Kakeyama M, Kobayashi T, Fujimaki H. 2006. Brain cytokine and chemokine mRNA expression in mice induced by intranasal instillation with ultrafine carbon black. *Toxicol Lett* 163(2):153–160, PMID: 16293374, 10.1016/j.toxlet.2005.10.006. Google Scholar
39. Herbert RA, Hailey JR, Grumbein S, Chou BJ, Sills RC, Haseman JK, et al. 1996. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol* 24(5):539–548, PMID: 8923674, 10.1177/019262339602400502. Google Scholar
40. Ajmani GS, Suh HH, Pinto JM. 2016. Effects of ambient air pollution exposure on olfaction: a review. *Environ Health Perspect* 124(11):1683–1693, PMID: 27285588, 10.1289/EHP136. Google Scholar
41. U.N. Department of Economic and Social Affairs. 2018. World Urbanization Prospects: 2018 Revision. Key Facts. New York, NY: Population Division, U.N. Department of Economic and Social Affairs. <https://population.un.org/wup/Publications/Files/WUP2018-KeyFacts.pdf> [accessed 10 June 2019]. Google Scholar