

Impacto de la contaminación ambiental en el niño clínicamente sano

Dra. Lilian Calderón-Garcidueñas,* Dr. José Humberto Medina-Cortina,** Dra. Antonieta Mora-Tiscareño***

RESUMEN

La contaminación ambiental por exposición crónica a concentraciones superiores a las normas en el área metropolitana de la Cd. de México (CM) produce efectos graves a la salud de nuestra población pediátrica. 1-6 El impacto a la salud para 20 millones de individuos, incluyendo nueve millones de niños, que viven en la CM, así como para millones más en ciudades altamente contaminadas en nuestra provincia y en el mundo, es de enorme importancia. El propósito de esta revisión es informar los efectos a la salud por exposición a la contaminación en poblaciones pediátricas clínicamente sanas de la CM, y como los datos clínicos se correlacionan con la patología pediátrica y la patología en animales de experimentación expuestos a las mismas condiciones ambientales que nuestros pequeños.

Palabras clave: Contaminación ambiental, partículas suspendidas, ozono, sistema respiratorio, cardiovascular, daño cerebral, neuroinflamación, neurodegeneración.

ABSTRACT

Sustained exposures to high concentrations of air pollutants above the current standards result in detrimental health effects in exposed children populations.¹⁻⁶

This adverse effect of air pollution affects 9 million children in Mexico City alone and millions more in highly polluted cities in Mexico and the world. The purpose of this review is to report the results of our studies in clinically healthy children residents of Mexico City and its correlation with pediatric pathology and comparative experimental pathology studies from our laboratories.

Key words: Air pollution, systemic inflammation, neuroinflammation, neurodegeneration, cardiovascular effects, respiratory effects, cerebral damage, particulate matter, ozone.

* Laboratorio de Patología Experimental, Investigadora en Ciencias Médicas E

Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" del INP. Médico Cirujano con certificación en Neuropatología y Patología, doctorado en Toxicología, postdoctorado en Patología Ambiental, Maestría en Literatura Comparada.

** Investigador en Ciencias Médicas A. Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" del INP. Médico Cirujano con especialidad en Pediatría.

*** Jefe del Servicio de Imagenología. Médico Cirujano con especialidad en Radiología. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. José Humberto Medina-Cortina. Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" del INP. Teléfono: 10840900 extensión 1430. E. Mail: hermes7777@hotmail.com.mx

Recibido: diciembre, 2011. Aceptado: abril, 2012.

Este artículo debe citarse como: Calderón-Garcidueñas L, Medina-Cortina JH, Mora-Tiscareño A. Impacto de la contaminación ambiental en el niño clínicamente sano. Acta Pediatr Mex 2012;33(3):142-147.

www.nietoeditore.com.mx

La contaminación del ambiente y la exposición crónica a concentraciones superiores a las normas en el área metropolitana de la Cd. de México (CM) causan efectos graves a la salud de nuestras poblaciones pediátricas clínicamente sanas.¹⁻¹⁰ El impacto a la salud para 20 millones de individuos, incluyendo los nueve millones de niños que viven en la CM, así como para millones más en ciudades altamente contaminadas en nuestra provincia y en el mundo, es de enorme importancia y los pediatras deben estar concientes de los efectos a corto y a largo plazo asociados con las exposiciones sostenidas a niveles elevados de contaminantes aéreos.

El propósito de esta revisión es destacar y dar a conocer la literatura relevante a los pediatras del trabajo del Laboratorio de Patología Experimental a lo largo de 18 años de investigaciones interdisciplinarias en colaboración

con investigadores intra y extramuros. Esta labor incluye estudios clínicos, patológicos, de biología molecular, de contaminación atmosférica y estudios comparativos en animales de experimentación. La revisión abarca los efectos sistémicos, respiratorios, cardiovasculares y del sistema nervioso central. Se invita al lector a consultar los artículos originales que se encuentran en PUBMED.

EFFECTOS SISTÉMICOS

La inflamación sistémica es un hallazgo importante en los niños de la CM cuando se comparan con niños control que residen en áreas con niveles por debajo de las normas de calidad del aire que es el resultado del daño sostenido que afecta las vías respiratorias altas y bajas.^{3,5,6} El incremento de las concentraciones séricas de mediadores pro-inflamatorios como las interleucinas IL-6 y IL-1 β , y el factor de necrosis tumoral α (TNF α) se ha documentado repetidas veces en niños de la CM.^{3,6} Los marcadores inflamatorios críticos para efectos cardiovasculares adversos, como la proteína C reactiva, se correlacionan significativamente con las exposiciones acumulativas de 24 y 48 horas (previas a la toma de una muestra de sangre) de partículas finas suspendidas de menos de 2.5 μ m en diámetro (PM_{2.5}).¹¹ Como respuesta al proceso inflamatorio crónico, los niños y tienen concentraciones elevadas de la interleucina antiinflamatoria, la IL-10 que aunque limita la respuesta inflamatoria, también tiene importantes acciones inmunosupresoras que interfieren con la capacidad de detectar células con características neoplásticas, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar procesos tumorales.¹² Las alteraciones en la respuesta innata y adaptativa en niños de la CM se deben a la exposición de partículas suspendidas lo que genera endotoxinas como lo muestran los incrementos significativos de la expresión sistémica de varias proteínas, como la lactoferrina, la proteína de choque de calor 60 y la elevación de la expresión de CD14 en monocitos de sangre periférica.¹³ En estos niños también se reduce considerablemente el número de las células asesinas (NK), el interferón gamma, y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, que en conjunto representan un estado de tolerancia a las endotoxinas, lo cual establece una asociación crítica con un estado de desregulación inmune.¹³

La inflamación sistémica se acompaña de alteraciones en las funciones endoteliales, de tal manera que estos niños

tienen concentraciones elevadas del vasoconstrictor más potente del organismo humano, la endotelina-1 (ET-1)^{14,15}. Los niveles de ET-1 se relacionan con el número de horas que los niños se exponen al medio ambiente fuera de sus hogares y a los niveles acumulados en una semana a PM_{2.5}.¹⁶ Puesto que las características de los contaminantes en el aire son diferentes entre el sur y el norte de la CM, hemos observado que las mayores concentraciones de ET-1 ocurren en niños del norte de la ciudad y está asociada a presión arterial pulmonar elevada medida por ecocardiografía Doppler. El incremento de ET-1 es un marcador de daño endotelial, un evento fundamental en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

EFFECTOS AL SISTEMA RESPIRATORIO

La barrera nasal y el pulmón

La cavidad nasal calienta y humidifica el aire inspirado; protege las vías respiratorias expuestas al aire contaminado. Esta actividad de filtrado pone en riesgo al epitelio nasal (incluyendo el epitelio olfatorio) de sufrir daño y enfermar.¹⁷⁻¹⁹ Las biopsias de mucosa nasal en niños de la CM muestran hiperplasia basal y gran disminución de las células ciliadas, infiltración de células inflamatorias, metaplasia escamosa y cambios displásicos con lesiones positivas para el p53, gene que protege las células somáticas del daño al ADN y que cuando está mutado se convierte en marcador de lesiones con potencial cancerígeno.²⁰

Estos niños sufren de epistaxis, obstrucción nasal, costras en la nariz. A la exploración nasal muestran áreas blanquecinas en los cornetes inferior y medio.¹⁷ Se recomienda que los niños con estas lesiones nasales sean vigilados por el otorrinolaringólogo pediatra y que se tome una biopsia si las lesiones persisten.¹⁷ El estudio patológico debe incluir inmunohistoquímica para el p53.²⁰

La función olfatoria también se afecta, lo cual es muy importante, ya que el epitelio olfatorio tiene una conexión directa con el cerebro. Los axones de las neuronas olfatorias del epitelio olfatorio nasal, se unen dentro del nervio olfatorio, y establecen una conexión sináptica con neuronas mitrales del bulbo olfatorio. A su vez, los axones de neuronas mitrales se proyectan al núcleo olfatorio anterior, a la corteza piriforme y entorrinal, al núcleo cortical de la amígdala y al hipocampo, estructuras importantes del sistema límbico cuyo papel relevante en la memoria y el

aprendizaje. La vía olfatoria proporciona una ruta de acceso directo al SNC de los tóxicos sin la interferencia de la barrera hematoencefálica (BHE).^{1,21-23} En un estudio con la prueba de olfato observamos deficiencias olfatorias en 35.5% de jóvenes residentes de la CM con edad promedio de 21.2±2.7 años, más acentuadas en los portadores del alelo 4 del gene de la apolipoproteína E; fallaron significativamente los reactivos que identifican alto riesgo para enfermedad de Alzheimer. Un estudio paralelo de bulbos olfatorios de 44 autopsias y de nueve controles de zonas geográficas con bajos niveles de contaminación y 35 de la CM, mostraron acumulación del amiloide beta y de sinucleína alfa en los individuos expuestos. Esto explica las deficiencias olfatorias que se observan en poblaciones clínicamente sanas.²¹ Se hallaron partículas finas por microscopía electrónica en las neuronas y en las células endoteliales del bulbo olfatorio.²⁴

En los pulmones de residentes no fumadores de la CM encontramos una acentuada patología bronquiolar: hiperplasia del epitelio y de las células de músculo liso, con fibrosis peribronquial e infiltrados inflamatorios mononucleares alrededor de los bronquiolos de las venas y de las arterias pulmonares. En adolescentes y adultos jóvenes, frecuentemente se identifican neutrófilos adheridos al endotelio del lecho capilar pulmonar, lo cual explicaría la gran disminución de neutrófilos en la sangre periférica de algunos de estos niños. Este fenómeno también se observa en vasos capilares cerebrales, lo cual se traduciría en daño capilar y subsecuente hipoxia cerebral.⁵

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

La patología cardíaca ha sido explorada en detalle en perros y ratones de la CM.^{7,25-27} Las alteraciones cardíacas incluyen apoptosis de las células del miocardio y endoteliales, mastocitos degranulados, cambios vasculares como marginación de neutrófilos y microtrombos, hiperplasia de músculo liso en arteriolas, focos de células mononucleares y partículas ultra finas (<100nm) en los eritrocitos y en el endotelio de los capilares del miocardio. El ritmo cardíaco y el estado neurovegetativo en niños de la CM se ha investigado con registro de electrocardiograma (ECG) ambulatorio en períodos de 24 horas. Como se esperaba, hubo una correlación negativa entre la edad y la frecuencia cardíaca y una positiva en la variabilidad del ritmo cardíaco. Cuando la edad era una co-variable se halló una

asociación negativa entre los índices típicos de variabilidad del ritmo cardíaco y la exposición acumulativa de PM_{2.5} dos días antes de un estudio de Holter. También hubo una correlación positiva entre la frecuencia de latidos ectópicos supraventriculares y la variabilidad del ritmo cardíaco tomada entre las tres y cuatro de la mañana cuando predomina el impulso vagal sobre el corazón. En conjunto estos hallazgos sugieren que la exposición a PM_{2.5} reduce el tono vagal en niños sanos expuestos a la atmósfera de la CM. La inflamación del miocardio es intensa en ratones expuestos a la atmósfera de la CM en los que predomina la inflamación del ventrículo derecho.²⁵

EFFECTOS CEREBRALES

Este es un rubro de suma importancia para nuestros niños y adolescentes.^{1, 2,4-6,28-30} La exposición crónica al aire urbano contaminado causa inflamación cerebral y genera moléculas de oxígeno reactivo en perros sanos de la CM.² Estas alteraciones se confirmaron ampliamente en un grupo de adultos residentes en la CM comparados con controles de cuya autopsia se obtuvo tejido cerebral de víctimas de muerte súbita accidental. Se encontraron elevados mediadores inflamatorios del tipo de la ciclooxigenasa 2 en la corteza frontal e hipocampo.⁴ En un estudio subsecuente enfocado a un grupo de niños, adolescentes y adultos jóvenes se observó una sobrerregulación en la expresión de IL-1beta y COX2 mRNA en el bulbo olfatorio, en la corteza frontal, en la sustancia nigrae del mesencéfalo y en los nervios vagos.⁵ La inmunorreactividad al amiloide beta- una de las proteínas acumuladas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer- se observó en el 58.8% de los individuos con un ApoE 3/3 y en el 100% de los que tenían un alelo 4 que es un factor de riesgo para Alzheimer.⁵ Se hallaron datos de neuroinflamación, alteración de las respuestas innatas inmunes y ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) en los residentes de la CM.⁵ Concluimos que la exposición sostenida a ambientes urbanos con elevada contaminación es un factor de riesgo para dos enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer y Parkinson.^{1,5}

La contaminación del aire puede producir efectos adversos en el cerebro a través de diferentes mecanismos.^{1,5,31-36} Mediadores inflamatorios, producidos en las vías respiratorias debido a la contaminación crónica que induce daño epitelial y endotelial, se liberan a la circulación, lo

cual puede activar el endotelio cerebral y atravesar la barrera hematoencefálica. Los vasos sanguíneos cerebrales expresan receptores para TNF- α , IL-1 β , y IL-6.¹ Estos mediadores inflamatorios pueden evocar la expresión de genes como la COX2 y la inducción de la sintetasa del óxido nítrico (iNOS) dentro del endotelio de los capilares cerebrales.¹ Una vez que se activan los receptores endoteliales de las citocinas mencionadas, se puede evocar la expresión de mediadores inflamatorios adicionales a través de la microglia vascular asociada, lo cual eleva la permeabilidad de la BHE. La producción de óxido nítrico puede llevar a la apertura de la BHE y compromete su capacidad para excluir el sistema nervioso central (SNC) de mediadores inflamatorios y neurotoxinas.^{1,5}

La presencia en las neuronas, el endotelio y los eritrocitos, de material con partículas ultrafinas que contienen endotoxinas, derivados de la combustión, metales tales como el vanadio, níquel y manganeso, son potencialmente capaces de producir inflamación cerebral por acción directa.¹ La expresión controlada de ratas a partículas extrafinas de metales, sugieren que se acumulan en el bulbo olfatorio y el trigémino y subsecuentemente pasan al cerebro.¹ La ruptura de las barreras nasales (respiratoria y olfatoria) en sujetos expuestos a la contaminación crónica pueden contribuir a la inflamación cerebral por el ingreso de PM_{2.5} (finas) y ultrafinas (incluyendo endotoxinas) al cerebro a través de las vías olfatorias y trigeminales. Las partículas extrafinas también pueden ser transportadas al cerebro a través de la circulación sistémica o por monocitos.¹

Estudios cognitivos y de resonancia magnética cerebral en niños clínicamente sanos y sin ningún factor de riesgo para alteraciones neurológicas, cognitivas o ambas, han mostrado importantes alteraciones: estructurales en la sustancia blanca del lóbulo frontal caracterizadas por áreas hiperintensas visibles en estudios de resonancia cerebral.⁶ Estas lesiones persisten en la resonancia, se expanden y se acompañan de acentuadas deficiencias cognitivas que afectan particularmente la memoria fluida.⁶ Cincuenta y seis por ciento de los niños de la CM muestran lesiones hiperintensas en la región prefrontal (Figuras 1A-D). En un estudio concomitante en perros sanos de menos de dos años, en nuestro bioterio del INP, hallamos las mismas lesiones por resonancia magnética en la vasculatura de la región prefrontal,⁶ con ruptura de la BHE, neuroinflamación, gliosis y depósito de partículas ultrafinas.⁶

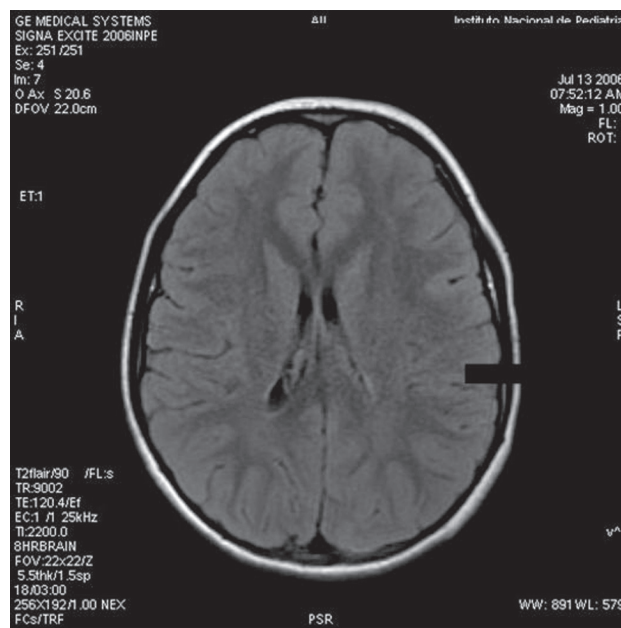


Figura 1. Este caso es representativo de las alteraciones estructurales que se observan en las secuencias de la resonancia magnética T2 y FLAIR en niños sin antecedentes de riesgo para alteraciones cognitivas o neurológicas. Esta niña de 12 años, residente del suroeste de la Cd. de México y clínicamente sana tiene un IQ global de 113, verbal de 56 y de ejecución de 57. Tiene lesiones hiperintensas de la sustancia blanca a nivel prefrontal, detectadas en forma inicial en julio de 2006 y que se han mantenido en los últimos seis años de seguimiento. Aunque su IQ es normal, tiene deficiencias acentuadas en la memoria fluida, cuyo asociación con la región prefrontal es bien conocida.⁶

Nuestras más publicaciones recientes muestran que la inflamación infratentorial se asocia a cambios intensos de los núcleos auditivos y vestibulares 24. El núcleo olivar medial superior que está íntimamente asociado a los potenciales auditivos provocados, se encuentra dañado en nuestras poblaciones pediátricas.²⁴ Por lo tanto, las alteraciones auditivas y vestibulares son parte de la morbilidad esperada en los niños de la CM.²⁸

Es alarmante que el 40% de los niños y adultos jóvenes residentes en la CM comparados con los controles (0%), exhiben en muestras de lóbulos frontales, la proteína tau hiperfosforilada neuronal y el 51% muestran placas difusas de amiloide, los dos marcadores más importantes de Alzheimer.²⁹ Es de gran interés, que los portadores de un alelo ϵ 4 del gene de la Apolipoproteína E (que confiere un riesgo mayor para la enfermedad de Alzheimer) tienen más tau y placas de amiloide que quienes

no tienen dicho alelo ($Q = 7.82$, $p = 0.005$).²⁹ En un estudio³⁰ que comparó niños de siete años de la CM con y sin lesiones hiperintensas en la resonancia magnética versus controles sin lesiones, hubo diferencias altamente significativas en las pruebas cognitivas que involucran memoria entre los niños expuestos en la CM y los que radican en una área donde las concentraciones de contaminantes son inferiores a los estándares. Las deficiencias cognitivas estuvieron asociadas a cambios volumétricos de la sustancia blanca en el lóbulo parietal derecho y en ambos lóbulos temporales.³⁰

Basados en los hallazgos de resonancia magnética cerebral y en las pruebas cognitivas del grupo de niños de la CM comparados con un grupo pareado para la edad, el coeficiente intelectual (CI), la educación de las madres y el estado socioeconómico, concluimos que la corteza pre-frontal es un blanco de la exposición a contaminantes urbanos, especialmente partículas. El daño que causa contribuye a las deficiencias cognitivas que afectan sobre todo la memoria fluida. Las alteraciones en la memoria fluida predicen una deficiencia en el rendimiento escolar, aprendizaje complejo, la capacidad para mantener la atención y evitar distracciones, comprensión de la lectura, razonamiento y de gran importancia desde el punto de vista social, la capacidad de bloquear conductas antisociales y agresivas.

CONCLUSIÓN

Millones de niños en la Ciudad de México están expuestos a los efectos nocivos de los contaminantes del ambiente. Los efectos que causan son sistémicos, con gran impacto sobre los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso central. De particular gravedad son los efectos sobre el cerebro a corto y a largo plazo y la posibilidad elevada de mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas incluyendo aterosclerosis, infartos del miocardio y del cerebro, hipertensión arterial y el desarrollo de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. La exposición a concentraciones elevadas de contaminantes atmosféricos es un grave problema de salud pública que afecta de manera importante nuestras poblaciones pediátricas. Es particularmente preocupante que las investigaciones en este problema no hayan recibido la atención que requieren.

REFERENCIAS

1. Block M, Calderón-Garcidueñas L. Air Pollution: Mechanisms of Neuroinflammation. *Neuroinflammation & CNS Disease*, Trends Neurosciences 2009;32:506-16.
2. Calderón-Garcidueñas L, Calderón-Garcidueñas L, Azzarelli B, Acuna H, García R, Gambling TM, Osnaya N, y cols. Air pollution and brain damage. *Toxicol Pathol* 2002;30:373-89.
3. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Fordham LA, Valencia-Salazar G, Chung CJ, Rodríguez-Alcaraz A, y cols. Respiratory damage in children exposed to urban pollution. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:148-61.
4. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Delgado-Chávez R, Calderón-Garcidueñas A y cols. Brain inflammation and Alzheimer's like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol* 2004;32:650-65.
5. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, y cols. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain-barrier, ultrafine particle deposition, and accumulation of amyloid beta 42 and alpha synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol* 2008;36:289-310.
6. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros E, Gómez-Garza G, Barragán-Mejía G, Broadway J. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: A pilot study with children and dogs. *Brain and Cognition* 2008;68:117-27.
7. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A y cols. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism*. *Circulation* 2010;121:2331-78.
8. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2009;3:332-50.
9. Zhu X, Fan ZT, Wu X, Jung KH, Ohman-Strickland P, Bonanno LJ, et al. Ambient concentrations and personal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in an urban community with mixed sources of air pollution. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011;21:437-49.
10. Miller MD, Marty MA, Arcus A, Brown J, Morry D, Sandy M, et al. Differences between children and adults: implications for risk assessment at California EPA. *Int J Toxicol* 2002;21:403-18.
11. Emmerechts J, Hoylaerts MF. The effect of air pollution on haemostasis. *Hamostaseologie* 2012;32:5-13.
12. Sraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature Rev Immunol* 2010;10:170-81.
13. Calderón-Garcidueñas L, Macías-Parra M, Hoffmann HJ, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Osnaya N et al. Immunotoxicity and environment: immunodysregulation and systemic inflammation in children. *Toxicol Pathol* 2009;37:161-9.
14. Lund AK, Lucero J, Harman M, Madden MC, McDonald JD, Seagrave JC et al. The oxidized low-density lipoprotein receptor mediates vascular effects of inhaled vehicle emissions. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:82-91.
15. Matsumoto G, Nakagawa NK, Vieira RP, Mauad T, da Silva LF, de André CD et al. The time course of vasoconstriction

- and endothelin receptor A expression in pulmonary arterioles of mice continuously exposed to ambient urban levels of air pollution. *Environ Res* 2010;10:237-43.
16. Calderón-Garcidueñas L, Vincent R, Mora-Tiscareño A, Franco-Lira M, Henríquez-Roldán C, Barragán-Mejía G et al. Elevated plasma endothelin-1 and pulmonary arterial pressure in children exposed to air pollution. *Environ Health Perspect* 2007;115:1248-53.
 17. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Fordham LA, Valencia-Salazar G, Chung CJ, Rodríguez-Alcaraz A et al. Respiratory damage in children exposed to urban pollution. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:148-61
 18. Calderon-Garciduenas L, Valencia-Salazar G, Rodríguez-Alcaraz A, Gambling TM, García R, Osnaya N et al. Ultrastructural nasal pathology in children chronically and sequentially exposed to air pollutants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:132-8.
 19. Calderón-Garcidueñas L, Osnaya-Brizuela N, Ramírez-Martínez L, Villarreal-Calderón A. DNA strand breaks in human nasal respiratory epithelium are induced upon exposure to urban pollution. *Environ Health Perspect* 1996;104:160-8.
 20. Sullivan KD, Gallant-Behm CL, Henry RE, Fraikin JL, Espinosa JM. The p53 circuit board. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Feb 7.
 21. Colin-Barenque L, Souza-Gallardo LM, Fortoul TI. Toxic effects of inhaled manganese on the olfactory bulb: an ultrastructural approach in mice. *J Electron Microscop* (Tokyo) 2011;60(1):73-8.
 22. Altman KW, Desai SC, Moline J, de la Hoz RE, Herbert R, Doty RL. Odor identification ability and self-reported upper respiratory symptoms in workers at the post-9/11 World Trade Center site. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84:131-7.
 23. Herr CE, Zur Nieden A, Kopka I, Rethage T, Gieler U, Eikmann TF, Stilianakis NI. Assessment of somatic complaints in environmental health. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:27-36.
 24. Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Henríquez-Roldán C, Osnaya N, González-Maciél A et al. Urban air pollution: influences on olfactory function and pathology in exposed children and young adults. *Exp Toxicol Pathol* 2010;62:91-102.
 25. Villarreal-Calderón R, Reed W, Palacios-Moreno J, Keefe S, Torres-Jardón R, Calderón-Garcidueñas L et al. Urban air pollution produces up-regulation of myocardial inflammatory genes and dark chocolate provides cardioprotection. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64:297-306.
 26. Cosselman KE, Krishnan RM, Oron AP, Jansen K, Peretz A, Sullivan JH et al. Blood pressure response to controlled diesel exhaust exposure in human subjects. *Hypertension* 2012;19:
 27. Langrish JP, Li X, Wang S, Lee MM, Barnes GD, Miller MR et al. Reducing personal exposure to particulate air pollution improves cardiovascular health in patients with coronary heart disease. *Environ Health Perspect* 2011;120:367-72.
 28. Calderón-Garcidueñas L, D'Angiulli A, Kulesza RJ, Torres-Jardón R, Osnaya N, Romero L et al. Air pollution is associated with brainstem auditory nuclei pathology and delayed brainstem auditory evoked potentials. *Int J Dev Neurosci* 2011;29:365-75.
 29. Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, D'Angiulli A, Delgado-Chávez R, Torres-Jardón R et al. Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques, and down-regulation of the cellular prion protein in air pollution exposed children and young adults. *J Alzheimers Dis* 2012;28:93-107.
 30. Calderón-Garcidueñas L, Engle R, Mora-Tiscareño A, Styner M, Gómez-Garza G, Zhu H et al. Exposure to severe urban air pollution influences cognitive outcomes, brain volumen and systemic inflammation in clinically healthy children. *Brain Cogn* 2011;77:345-55.
 31. Levesque S, Surace MJ, McDonald J, Block ML. Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease. *J Neuroinflamm* 2011;24;8:105.
 32. Levesque S, Taetzsch T, Lull ME, Kodavanti U, Stadler K, Wagner A et al. Diesel exhaust activates and primes microglia: air pollution, neuroinflammation, and regulation of dopaminergic neurotoxicity. *Environ Health Perspect* 2011;119:1149-5.
 33. Gerlofs-Mijland ME, van Berlo D, Cassee FR, Schins RP, Wang K, Campbell A. Effect of prolonged exposure to diesel engine exhaust on proinflammatory markers in different regions of the rat brain. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:12.
 34. Campbell A, Araujo JA, Li H, Sioutas C, Kleinman M. Particulate matter induced enhancement of inflammatory markers in the brains of apolipoprotein E knockout mice. *J Nanosci Nanotechnol* 2009;9:5099-104.
 35. Papp A, Oszlanczi G, Horvath E, Paulik E, Kozma G, Sapi A et al. Consequences of subacute intratechal exposure of rats to cadmium oxide nanoparticles: electrophysiological and toxicological effects. *Toxicol Ind Health* 2012;Jan 13.
 36. Lafuente JV, Sharma A, Patnaik R, Muresanu DF, Sharma H. Diabetes exacerbates nanoparticles induced brain pathology. *CNS Neurol Disord Durg Targets* 2012;11:26-39.
 37. Lucchini RG, Dorman DC, Elder A, Veronesi B. Neurological impacts from inhalation of pollutants and the nose-brain connection. *Neurotoxicity* 2011;Dec 9.