

# Flüchtige organische Verbindungen (VOC) in der ausgeatmeten Luft als Marker für Hypoxie (Sauerstoffmangel) bei Multipler Chemikalien-Sensitivität (MCS)

Mazzatenta et al.

## Zusammenfassung

In der Geschichte der Diagnostik war die Atemanalyse eine der ersten Methoden, die bis zum Durchbruch der biochemischen Testtechnologie eingesetzt wurde. Heute hat die Atemanalyse mit der Entwicklung von Gasanalysatoren und elektronischen Sensoren ein Comeback erlebt und ihre Leistungsfähigkeit bei der Diagnose einer breiten Palette von Krankheiten unter Beweis gestellt. Die physikalischen Grundlagen der Multiplen Chemikalien-Sensitivität (MCS), einer sich entwickelnden Umwelterkrankung, sind schwer zu verstehen, da sie auf dem Szenario einer chronischen Hypoxie beruhen, mit einem Komplex chemischer Verbindungen, die das Syndrom auslösen und zu vielfältigen Symptomen führen.

Ziel dieser Studie war es, MCS mittels Analyse der ausgeatmeten flüchtigen organischen Verbindungen (VOC) zu untersuchen. Das flüchtige, metabolische Bild könnte ein möglicher Goldstandard für das Verständnis und die Diagnose der Krankheit sein. Die Studie basierte auf Messungen bei MCS-Patienten und Vergleichsgruppen im Ruhezustand unter Verwendung des nicht-invasiven, passiven, berührungslosen E-Nose-Atemtests, des Olfactory Real-Time Volatile Organic Compounds (ORT-VOC)-Tests. Das VOC-Profil unterschied zwischen Krankheit und Gesundheit. Es unterschied auch das geschlechtsspezifische Profil der flüchtigen Stoffe mit signifikanter Zuverlässigkeit. Die Ergebnisse weisen auf einen mutmaßlichen physiologischen Kompensationsweg hin, der durch erhöhtes Laktat, das zu Azidose (Übersäuerung) führt, und Hyperventilation ausgelöst wird, was zur Produktion spezifischer VOCs führt. Wir kommen zu dem Schluss, dass der Atemtest ein wertvolles Instrument zur Untersuchung des hypoxiebedingten VOC-Profiles ist und die MCS-Diagnose erleichtert.

## 1 EINFÜHRUNG

Endogene flüchtige organische Verbindungen (VOC) werden während des Stoffwechsels im Körper produziert. Diese Stoffe gelangen aus Geweben und Organen in den Blutkreislauf und werden schließlich in der Lunge ausgetauscht und ausgeatmet. Ausgeatmete VOC stellen eine einzigartige Quelle nützlicher Biomarker dar, die direkt mit dem Stoffwechsel des Körpers in Verbindung stehen (Mazzatenta et al., 2013).

Die griechischen Ärzte der Antike diagnostizierten Diabetes anhand des süßen, fruchtigen Geruchs des Aceton-Atems, Lebererkrankungen anhand des muffigen und fischigen Geruchs, Nierenversagen anhand des urinartigen Geruchs und Lungenabszesse anhand des fauligen Gestanks (Phillips, 1992). Heutzutage haben die Beschreibungen der Zusammensetzung und der Eigenschaften der flüchtigen organischen Verbindungen in der menschlichen Atemluft stark zugenommen. Bei einer Reihe von Krankheiten, die auf systemische Entzündungen zurückzuführen sind, die die Zusammensetzung der Ausatemluft verändern, wurde eine große Anzahl von Atemmarkern identifiziert (Mazzatenta, Di Giulio, et al., 2013). Infolgedessen wurden die Biopsie und die Analyse von VOC in der Atemluft verbessert und als nichtinvasives, klinisches Instrument zur Diagnose und Überwachung von Krankheiten eingesetzt (Di Gilio et al., 2020). Ausgeatmete VOC, die unter dem Einfluss von oxidativem Stress und Entzündungsreaktionen entstehen, sind nützlich, um den physiologischen Mechanismus einer zunehmenden Umwelterkrankung namens Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS) zu untersuchen. Sie ist durch (aus dem englischen Originaltext übernommen) „Phobosmia“<sup>\*)</sup> und Hyperosmie (gesteigerte Geruchswahrnehmung) gekennzeichnet, die häufig mit einem toxikologisch bedingten Toleranzverlust zusammenhängen, der sich als Reaktion auf eine akute toxische Exposition oder kumulative Effekte von nicht schwellenwertabhängigen, niedrigdosierten und langfristig wirkenden Schadstoffen entwickelt (Bartha, 1999; Lanphear, 2017; Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013).

<sup>\*)</sup> Anmerkung: Nicht-stimmige PC-Übersetzung „Phobosmie“. Mögliche Krankheitsbilder in Zusammenhang mit Geruchswahrnehmung: Osmophobie (Geruchsangst?), Parosmie (Veränderte Geruchswahrnehmung?) oder Phantosmie (reizlose Geruchswahrnehmung?)

Die meisten MCS-Patienten sind Frauen mit multi-symptomatischen Beschwerden.

MCS kann als hypoxische, oxidative Stress- und Entzündungskrankheit beschrieben werden, die zurückzuführen ist auf \*)

- eine Sensibilisierung ggü. N-Methyl-D-Aspartat (NMDA),
- erhöhtes Peroxynitrit und Stickoxid,
- Manifestationen von pro-inflammatorischen Zytokinen,
- vermindertes Glutathion,
- veränderte Redoxenzyme und Cytochrom P450-Stoffwechsel,
- veränderte Serotoninrezeptoren,
- neurale Sensibilisierung und neurogene Entzündung.

(Gugliandolo et al., 2016; Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013; Pigatto et al., 2013).

*\*) Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde (in Abweichung zum Originalbericht) die vorstehende Aufzählungsform gewählt.*

Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1956 und dem anschließenden Definitionsversuch im Jahr 1987 ist MCS aufgrund der unsicheren physiologischen Grundlage und der schwierigen Diagnose Gegenstand großer Kritik (Cullen, 1987a; Randolph, 1961). MCS ist vor allem durch gesundheitliche Beeinträchtigungen gekennzeichnet, die mit der Exposition gegenüber Chemikalien zusammenhängen oder durch diese verschlimmert werden. Die häufigsten chemischen Auslöser von MCS sind Duftstoffmischungen, nicht aber reine Geruchsstoffe (Ross et al., 1999). Veränderungen der Reaktionszeiten chemosensorischer, ereignisbezogener Reize deuten auf eine veränderte Verarbeitung sowohl olfaktorischer als auch trigeminaler Reize bei MCS hin, was die Reiz-Anfälligkeit gegenüber flüchtigen Umweltchemikalien erhöht (Hummel et al., 1996).

Gerüche können als Warnung vor einem potenziellen Gesundheitsrisiko dienen, da sie in viel niedrigeren Konzentrationen als Moleküle, die die Atemwege reizen, nachgewiesen werden können. Folglich sind die Verwechslung von Geruchsstoffen und Reizungen in Verbindung mit den unterschiedlichen Sensitivitäten und Reaktionen auf Gerüche erhebliche Hindernisse bei der Bewertung von MCS (Dalton, 2003). MCS-Patienten zeigen stärkere Reaktionen auf olfaktorische Reizschwellen im präfrontalen Kortex. Interessanterweise ist diese Reaktion mit einem Rückgang und einer verzögerten Erholung der peripheren Sauerstoffsättigung im Blut im Vergleich zu Kontrollpersonen verbunden. Veränderungen der Sauerstoffsättigung deuten darauf hin, dass MCS zu Gewebhypoxie und metabolischer Azidose führen könnte, was häufig durch klinisch beobachtete Hyperventilation mit einem raschen Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks (PCO<sub>2</sub>) oder einem unveränderten oder erhöhten Sauerstoffpartialdrucks (PO<sub>2</sub>) bestätigt wird (Azuma et al., 2013, 2018; Leznoff, 1997). In Übereinstimmung mit der Gewebhypoxie wird MCS mit Kurzatmigkeit, Depressionen, Angstzuständen, chronischer Müdigkeit und Fibromyalgie-ähnlichen Muskelschmerzen in Verbindung gebracht.

In dem oben beschriebenen Szenario könnten die ausgeatmeten VOCs bei MCS-Patienten als ein möglicher Marker für Hypoxie angesehen werden. Daher zielt diese Studie darauf ab, das potenzielle Vorhandensein von charakteristischen Merkmalen im ausgeatmeten VOC-Profil zu untersuchen, die als Grundlage für die Unterscheidung zwischen der Krankheit und der Norm dienen könnten.

## 2 MATERIALIEN UND METHODEN

Es handelt sich um eine retrospektive Studie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den „Standards and Operational Guidance for Ethics of Health-Related Research with Human Participant“ (Weltgesundheitsorganisation, 2011; Weltärztebund, 2008). Die anonymen Daten von 50 Probanden, die sich dem ORT-VOC-Atemtest (Olfactory Real-Time Volatile Organic Compounds) unterzogen, wurden gruppiert in

- 25 gesunde Kontrollpersonen
  - 7 Männer - Durchschnittsalter  $48,7 \pm 9,3$  SD [Standardabweichung] Jahre, Spanne von 32-61 Jahren
  - 18 Frauen - Durchschnittsalter von  $45,4 \pm 11,1$ , Spanne von 30-63 Jahren und
- 25 MCS-Patienten
  - 6 Männer - Durchschnittsalter von  $47,8 \pm 10,2$  SD Jahre, Spanne von 32-60 Jahren
  - 19 Frauen - Durchschnittsalter von  $47,4 \pm 9,7$ , Spanne von 30-65.

(Hinweis des Übersetzers: in Abweichung vom Originalartikel wurden die Gruppenzusammensetzungen aus Gründen der Übersichtlichkeit als Aufzählungspunkte dargestellt.)

Die Patienten erfüllten die internationalen Kriterien für die Diagnose einer MCS-Erkrankung (Bartha, 1999; Cullen, 1987b). Die ORT-VOC-Atemaufzeichnungen wurden mit einem e-Nose-Sensor (iAQ-2000; Applied Sensor) nach der Standardanalysemethode durchgeführt [für Einzelheiten siehe 6, 20-23].

Die Rohdaten wurden mit der Formel  $(1/\log_{10}X)^y$  transformiert und normalisiert und als Mittelwerte  $\pm$  SD dargestellt und mit der Software MatLab, Jamovi, Origin analysiert. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit MANOVA und einfaktoriellen ANOVA-Post-hoc-Tests durchgeführt, wobei das Alpha-Niveau von 0,001 die Signifikanz der Unterschiede definierte.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Vergleich ausgeatmeter VOCs von MCS- und Kontrollgruppen

Die mit dem ORT-VOC erfassten Daten zu den ausgeatmeten VOCs bei den MCS- und Kontrollgruppen sind in einem Dichteplot dargestellt (Abbildung 1). Die Daten wurden auch nach dem Geschlecht der Teilnehmer aufgeschlüsselt. Die größere Streuung der Dichte bei den männlichen Teilnehmern ist auf die begrenzte Stichprobengröße zurückzuführen. Die MANOVA-Analyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen MCS -und Kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ,  $F_{(1,118)} = 7563,39$ ; Mittelwert bei MCS von  $3,25 \pm 0,007$  SD ppm; Mittelwert bei Kontrollgruppen von  $3,14 \pm 0,006$  SD ppm). Die Analyse der flüchtigen organischen Verbindungen (VOC) unterschied deutlich die ausgeatmete Luft erkrankter Personen im Vergleich zu den Kontrollpersonen in Echtzeit,  $p < 0,001$ .

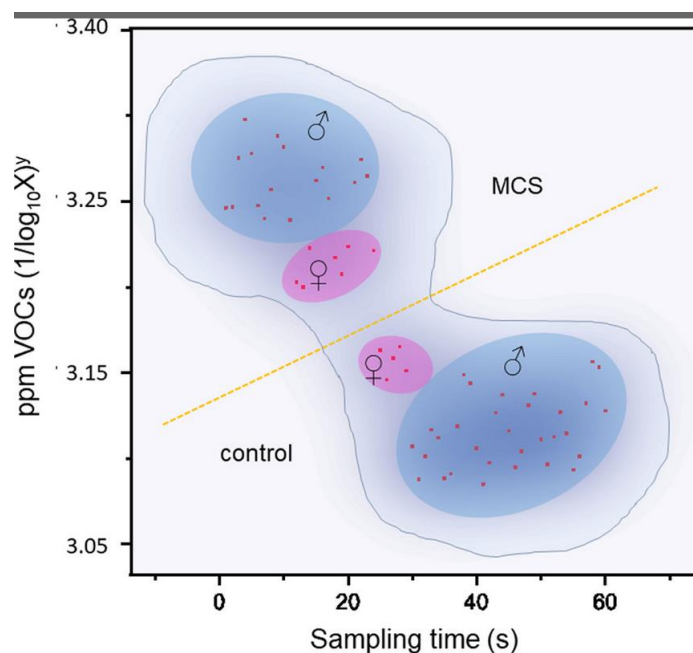


Abbildung 1: Der ORT-VOCs-Test zeigt eine klare Trennung der Daten sowohl zwischen MCS- und Kontrollgruppen als auch zwischen den Geschlechtern

### 3.2 Ausgeatmete VOCs in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abbildung 2 zeigt geschlechtsspezifische Unterschiede in den Ergebnissen der ORT-VOC-Tests. Eine einfaktorielle ANOVA mit post-hoc-Tests zeigte signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern sowohl innerhalb der MCS- als auch der Kontrollgruppe,  $p < 0,001$  (MCS-Geschlecht  $F_{(1,118)} = 3525,99$ ; MCS-Männerwert durchschnittlich  $3,31 \pm 0,015$  SD ppm; Frauenwert von  $3,18 \pm 0,006$  SD ppm; MCS-Kontrollgruppe  $F_{(1,118)} = 842,22$ ; Kontrollgruppe männlich durchschnittlich  $3,1 \pm 0,016$  SD ppm; Frauen  $3,17 \pm 0,007$  SD ppm). Darüber hinaus gab es signifikante Geschlechtsunterschiede zwischen den MCS- und Kontrollgruppen,  $p < 0,001$  (männliche MCS vs. Kontrolle  $F_{(1,118)} = 5165,5$ ; weibliche MCS vs. Kontrolle  $F_{(1,118)} = 132,6$ ). Folglich war die VOC-Analyse in der Lage, das Geschlecht sowohl bei gesunden als auch bei kranken Teilnehmern zu identifizieren.

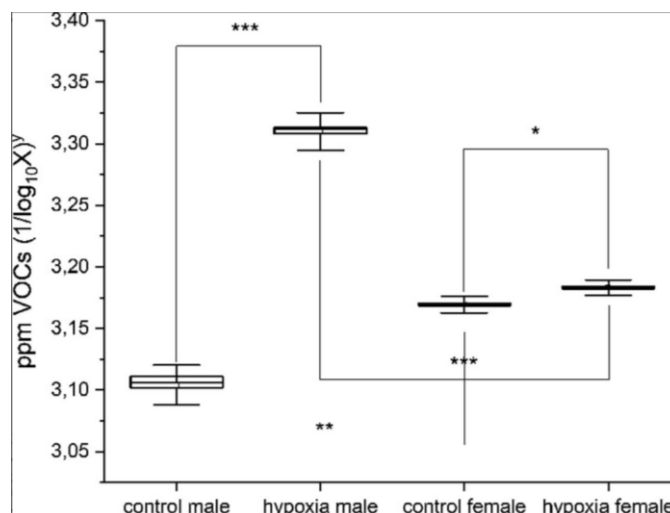


Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Unterschiede in den ORT-VOC-Daten der MCS- und Kontrollgruppen. Box- und Whisker-Diagramme. Die Unterschiede waren sowohl innerhalb als auch zwischen den Gruppen signifikant: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,001$

### 3.3 VOCs Häufigkeits- und Hauptkomponentenanalyse

Die Häufigkeit der VOCs wurde in einem Histogramm, unterteilt nach Geschlechtergruppen bei MCS- und Kontrollpersonen, dargestellt (Abbildung 3). Eine Auswertung für jede Geschlechtergruppe zeigte eine Normverteilung mit einem hochsignifikanten  $R^2 = 0,78$  bei MCS-Männern und  $R^2 = 0,93$  bei Frauen sowie  $R^2 = 0,81$  bei Männern der Kontrollgruppe und  $R^2 = 0,94$  bei Frauen. Wie bereits erwähnt, hängt die breitere Verteilung bei den Männern mit dem geringeren Stichprobenumfang zusammen.

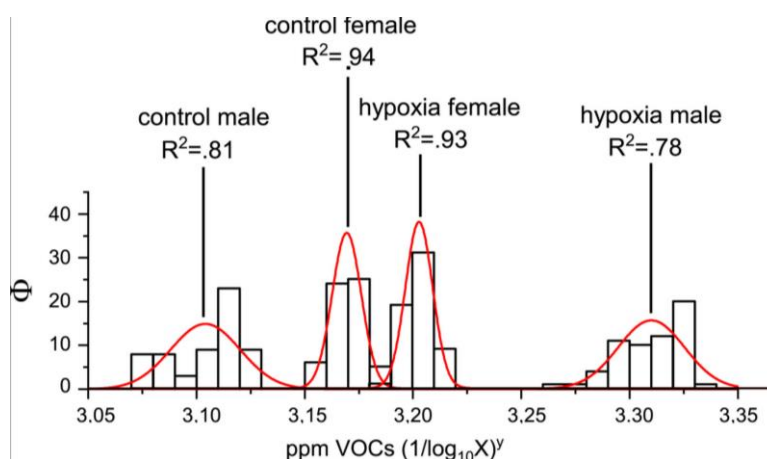


Abbildung 3: Geschlechtsspezifische Häufigkeits- und Verteilungsanalyse der VOCs bei MCS- und Kontrollgruppen.

Die Hauptkomponentenanalyse zeigte eine charakteristische Clusterung in Bezug sowohl hinsichtlich des Geschlechts als auch der MCS-Erkrankung (Abbildung 4). Die Analyse ergab auch zum Teil unterschiedliche und konvergierende Profile der charakteristischen VOC-Komponenten sowohl bei MCS- als auch bei Kontrollpersonen beider Geschlechter.

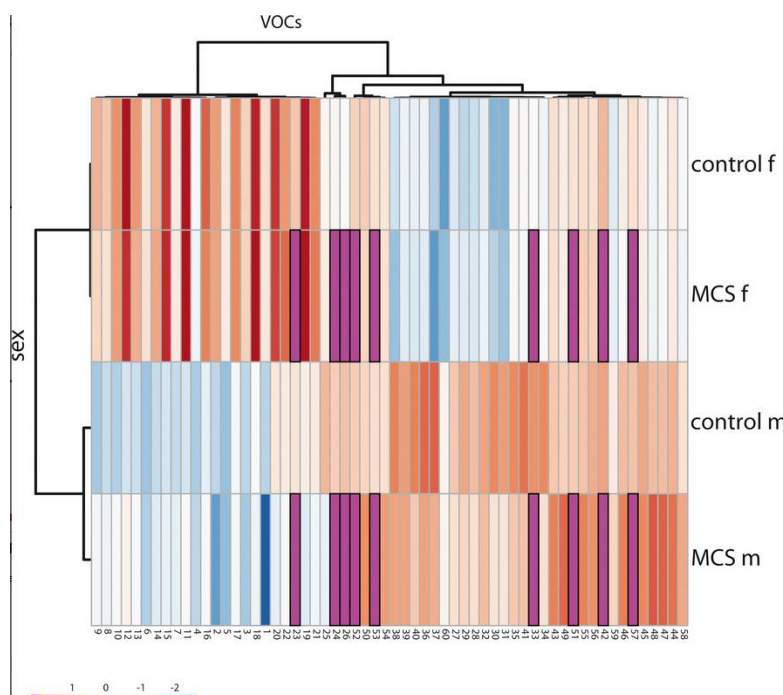


Abbildung 4: Die Hauptkomponentenanalyse zeigt die Häufung von geschlechtsspezifischen (hellblau und hellbraun) und krankheitsbezogenen MCS-Merkmalen (lila Balken)

## 4 DISKUSSION

Seit Pauling entdeckte, dass Menschen in niedrigen Konzentrationen eine große Anzahl von VOCs ausatmen (Pauling et al., 1971), hat dies das Verständnis zahlreicher physiologischer Prozesse (Sinues et al., 2013) ermöglicht, wie z. B. oxidativen Stress (Aghdassi & Allard, 2000), und die Identifizierung neuer Krankheits-Biomarker (Beccaria et al., 2018; Mazzatenta, Di Giulio, et al., 2013; Schleich et al., 2016). Mit den Techniken von Pauling lassen sich in der Regel etwa 70 verschiedene VOCs in einer Atemprobe nachweisen. In den letzten Jahrzehnten wurden die Methoden zum Sammeln, Konzentrieren, Trennen und Identifizieren von VOCs in der Atemluft immer weiter verbessert, bis hin zur heutigen umfassenden zweidimensionalen Gas-Chromatographie. Die umfassende zweidimensionale Gas-Chromatographie und ihre Innovationen sind derzeit der Goldstandard für die Erstellung von VOC-Profilen. Mit diesen Verbesserungen ist ein zunehmend komplexes Bild der Zusammensetzung von VOCs in der Atemluft entstanden, das Tausende von Verbindungen umfasst (Das et al., 2014; Lacy Costello et al., 2014; Mansurova et al., 2018; Phillips et al., 2013). Folglich wächst das Kompendium aller VOCs, die aus der menschlichen Atemluft und dem menschlichen Körper stammen, das Volabolom (*aus dem Originaltext übernommen*), stetig an und umfasst Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ketone und Aldehyde in Konzentrationen von ppb bis ppm, wobei vermutlich noch viel mehr in geringerer Konzentration entdeckt werden. Die wichtigsten omnipräsenten VOCs in der Atemluft gesunder Menschen sind beispielsweise Isopren (12-580 ppb), Aceton (1,2-1880 ppb), Acetaldehyd (3-7 ppb), Ethylacetat (ND-116 ppb), Butanon (6-26 ppb), 1-Buten (ND-495 ppb), Dimethylsulfid (ND-46,5 ppb), Ethylen (ND-233 ppb), Furan (ND-78. 4), Hexanal (9-13 ppb), Methyl ethylketon (ND-45,3 ppb), Ethanol (13-1000 ppb), Methanol (160- 2000 ppb), Isopropanol (50-260 ppb) und andere Alkohole, während zu den kleineren Komponenten Pentan (14-43 ppb) und zu den größeren Aldehyde und Ketone gehören (Wilde et al., 2019; Zhou et al., 2019).



Die ausgeatmete Luft enthält eine Mischung flüchtiger Metaboliten, die einen integrierten Überblick über die vorgelagerten pathophysiologischen Prozesse bieten können, für die kürzlich der Begriff Volabomics (*aus dem Originaltext übernommen*), geprägt wurde (Mochalski et al., 2013). Der Goldstandard für die Erstellung von Profilen der verschiedenen VOCs und für das Verständnis, welche von ihnen für MCS-Fälle repräsentativ und für die Unterscheidung zwischen MCS und anderen verwandten Störungen nützlich sein könnten, ist die umfassende zweidimensionale Gas-Chromatographie (Das et al., 2014; Lacy Costello et al., 2014; Mansurova et al., 2018; Phillips et al., 2013). Die Atembiopsie ermöglicht die nichtinvasive Erfassung und Analyse von VOCs (Giannoukos et al., 2019) bis hin zur Analyse von Zellkulturen (Baranska et al., 2015). Durch die Entnahme von Atemgasproben für nur 1 Minute, was in etwa der Zeit des Blutflusses über das Kreislaufsystem entspricht, werden einströmende VOCs aus allen Teilen des Körpers erfasst (Baldwin et al., 1986). Der ORT-VOC-Test, der auf dem e-nose-Gerät basiert, hat sich als nützlich erwiesen, um ausgeatmete VOCs bei verschiedenen Krankheiten in Echtzeit zu analysieren (Invitto & Mazzatenta, 2019; Mazzatenta et al., 2014, 2015, 2016; Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013). Die Methode ist auch bei MCS-Patienten nützlich, die aufgrund von Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten und Haushaltsarbeiten eine geringere Lebensqualität haben (Bell & Baldwin, 2013; Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013).

MCS ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, deren vollständige Definition noch nicht geklärt ist. Die Krankheit betrifft mehrere Körpersysteme mit zentralnervösen Sensibilitätsstörungen wie Hyperosmie und „Phobosmia“ (*aus dem englischen Originaltext übernommen*) sowie muskuloskelettalen, respiratorischen und gastrointestinalen Symptomen.

MCS weist erhebliche Ähnlichkeiten und Überschneidungen mit verschiedenen umweltbedingten Krankheiten und Unverträglichkeiten auf, z. B. mit der Golfkriegskrankheit, der multisensorischen Sensibilität, dem chronischen Müdigkeitssyndrom, der Fibromyalgie, dem Sick-Building-Syndrom, dem Reizdarmsyndrom oder der entzündlichen Darmerkrankung sowie mit der durch die Verwendung von E-Zigaretten oder Vaping-Produkten verursachten Lungenschädigung (EVALI). Die relevanten gemeinsamen Symptome sind insbesondere\*)

- systemische Entzündung,
- beeinträchtigter oxidativer Stoffwechsel,
- chronischer oxidativer Stress,
- mitochondriale Dysfunktion,
- erhöhtes Blutlaktat und
- Gewebhypoxie

in Verbindung mit häufigen Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Depressionen, Angstzuständen, chronischer Müdigkeit und Muskelschmerzen (Cordero et al., 2010; Donnay & Ziem, 1999; Efrati et al., 2015; Johnson et al., 2016; Lacoura et al., 2005; Landi et al., 2016; Manczak et al., 2005; Meeus et al., 2013; O'Donovan et al., 2015; Parkitny et al., 2015; Proia et al., 2019; Shetty et al., 2017; Van Malderen et al., 2020).

\*) Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde (in Abweichung zum Originalbericht) die vorstehende Aufzählungsform gewählt.

Studien zu MCS und verwandten Krankheiten zeigen, dass die pH-Regulierung ein physiologischer Faktor ist, der berücksichtigt werden muss, da eine Übersäuerung aufgrund eines CO<sub>2</sub>-Anstiegs, der eine akute Produktion reaktiver Sauerstoffspezies auslöst, die Synthese des hypoxisch-induzierbaren Faktors 1- $\alpha$  stimuliert (Wanandi et al., 2021). Er beeinflusst die aerobe Glykolyse, die stattfindet, wenn die O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit ausreicht, um große Mengen an Milchsäure als Endprodukt zu erzeugen, ähnlich dem Warburg-Effekt (Damaghi et al., 2013). Die Laktatproduktion aufgrund der sauren Umgebung reduziert den Sauerstoffgehalt, was zu Hypoxie führt, die die stress-induzierte Reaktion hochreguliert, ein vermuteter physiologischer Mechanismus von MCS. Vermutlich liegt MCS eine Hypoxie/Hyperkapnie (H/H) aufgrund einer gestörten Atmung zugrunde (Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013; Ross, 2000; Rossi & Pitidis, 2018). Interessanterweise ist EVALI durch eine erhöhte Laktatdehydrogenase (1028 U/L) gekennzeichnet, die vermutlich einer akuten Form von MCS ähnelt (Cobb & Abrams, 2011).

Daraus ergibt sich eine Verbindung zwischen erhöhtem Laktat und der homöostatischen Reaktion auf die Übersäuerung, die die Emission von VOCs erhöht. Folgerichtig zeigen wir in der vorliegenden Studie, dass der Anstieg der VOCs ein sensitives Unterscheidungsmerkmal zwischen MCS-Patienten und Kontrollpersonen beider Geschlechter ist. Dieses Ergebnis ist von neuartigem Wert, um tiefere Einblicke in die Pathophysiologie der MCS zu gewinnen, da wir Hinweise auf eine organische Grundlage des Syndroms liefern. Darüber hinaus zeigen wir, dass die Bewertung der VOCs in der Ausatemluft je nach Geschlecht des Patienten unterschiedlich ausfällt. In einer früheren Studie zeigten wir einen Anstieg der VOCs als Reaktion auf eine schlechte Qualität der eingeatmeten Luft und drohende hypoxische Bedingungen (Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013).

Somit ergibt sich die biologische Plausibilität der MCS-Entstehung aus einer übergreifenden Interaktion zwischen dem NO/ONOO- Teufelskreis und der Sauerstoffversorgungskaskade, die auf zwei Arten miteinander verbunden sind: direkt über NO und indirekt über die durch oxidativen Stress vermittelte Freisetzung von ROS, die eine neuronale Sensibilisierung durch Aktivierung mehrerer NMDAs bewirkt (Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013; Pall et al., 2009). Die wichtigsten Schritte wären die Bildung von NO und ROS, die beide die Aktivität der NMDA-Rezeptoren erhöhen, was die Grundlage für sich überschneidende Wirkungen der Schadstoffexposition oder Hypoxie bildet, die MCS-Symptome hervorrufen (Mazzatenta, Pokorski, et al., 2013; Pall et al., 2009; Wanandi et al., 2021).

Die vermutlichen Wege, die durch sensibilisierende Moleküle bei der Teufelskreis-Aktivierung des NO/NOO-Zyklus ausgelöst werden, stimulieren die Laktatproduktion und Gewebehypoxie, was zu Azidose und kompensatorischer pulmonaler Hyperventilation führt, und bilden schließlich spezifische ausgeatmete VOC-Profile, die wir in der vorliegenden Studie aufgezeichnet haben und die in Abbildung 5 grafisch dargestellt sind.

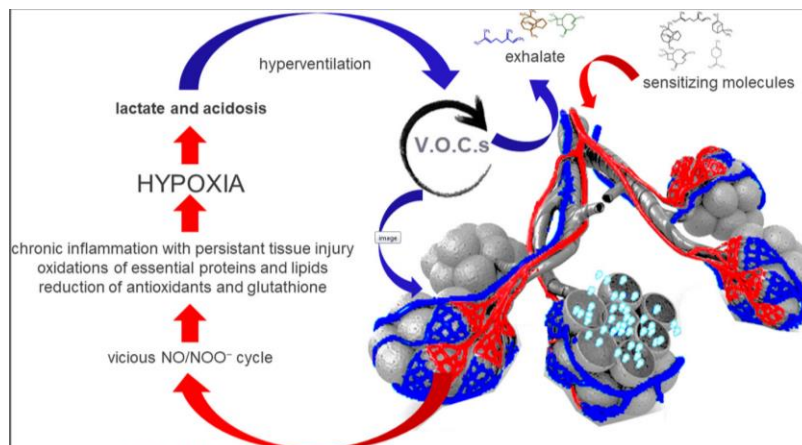


Abbildung 5: Ausgeatmete flüchtige organische Verbindungen (VOCs) sind in der Lunge ausgetauschte Gase, die beim Abbau von Geweben und Organen entstehen und in den Blutkreislauf gelangen. Bei MCS aktivieren sensibilisierende Moleküle den Teufelskreis des NO/NOO-Zyklus, der die Laktatproduktion und die Hypoxie des Körpers begünstigt, was zur Entwicklung einer Azidose und einer kompensatorischen Hyperventilation der Lunge führt, wodurch sich ein charakteristisches Profil der ausgeatmeten VOCs bildet.

Wir kommen zu dem Schluss, dass weitere Studien an einer größeren Anzahl von Personen mit MCS und eng verwandten Störungen durchgeführt werden sollten, um das diagnostische Potenzial der Atemanalyse vollständig zu verstehen. Wegen des charakteristischen Musters von MCS, das in die Formen der Hypoxie fällt. Atemtests, die von umfassender zweidimensionaler Gas-Chromatographie bis hin zu elektronischen Nasen und neu entstehenden Technologien reichen, werden zur Bewertung von VOC-Profilen eingesetzt, die das Potenzial haben, zu wertvollen Instrumenten für die Diagnose von MCS und anderen Krankheiten zu werden.

Bezüglich der Hinweise zu Danksagungen, Interessenskonflikten, Autoren-Beiträge, Erklärung des institutionellen Prüfungsausschusses und Quellenverzeichnis

-> siehe Originalpublikation <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.15034>

**Rechtliche Hinweise:**

**a) Urheber- und Publikationsrechte**

© 2021 The Authors: Andrea Mazzatenta, Mieczyslaw Pokorski, Camillo Di Giulio. Physiological Reports published by Wiley Periodicals LLC on behalf of The Physiological Society and the American Physiological Society. Volume9, Issue18, September 2021, e15034.

Publiziert 09/2021 u.a. in folgendem Portal (Quellenangabe des englischsprachigen Originaltextes):

<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.15034>

**b) Open Access Artikel**

lizenzieren unter einer internationalen Creative Commons Attribution 4.0 Lizenz, die die Nutzung, gemeinsame Nutzung, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle angemessen erwähnt werden. Ergänzende Hinweise zu den Bedingungen der Creative Commons CC BY-Lizenz 4.0 International. S. Quelle: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>

**c) Änderungshinweise:**

Für den hier publizierten Foreneintrag bzw. das angehängte pdf-Dokument wurden folgende Änderungen der Originalpublikation vorgenommen:

- Unverbindliche Deutsch-Übersetzung.
- Zum Teil wurden Auswertungsergebnisse strukturiert zusammengefasst/abgebildet (anstelle des Fließtextes des Originalberichtes).
- Folgende Inhalte des Originalberichtes wurden nicht übernommen und sind dem Originalbericht zu entnehmen:  
Danksagungen, Interessenskonflikt-Angaben, Autoren-Beiträge, Erklärung des institutionellen Prüfungsausschusses und das Quellenverzeichnis.
- Die Inhalte der pdf-Datei wurden im Foren-Artikel (Forum „Leben mit MCS“) nur auszugsweise wiedergegeben, diese Datei wird als ergänzender Download kostenlos zur Verfügung gestellt.

**d) Haftungsausschluss**

Dieser Artikel/dieses Dokument soll hilfreiche Informationen zum behandelten Thema liefern, um einen Überblick zu verschaffen und MCS-Patienten/Interessierte zu unterstützen. Die Ausarbeitung dient ausschließlich zur unverbindlichen Information und kann aufgrund der Themen-Komplexität nur einige Aspekte/Auszüge der Gesamtstudie aufzeigen. Die hier vermittelten bzw. verlinkten Inhalte erheben folglich keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die vorstehenden Übersetzungen können nur unverbindlich zur Verfügung gestellt werden und ersetzen nicht das englische Original. Es handelt sich um eine PC-gestützte (kostenlose Version von DeepL), keine professionelle Übersetzung. Weder DeepL GmbH noch die Autorin/Übersetzerin übernehmen eine Haftung für die Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Richtigkeit der hier angebotenen Übersetzungen. Die Autorin/Übersetzerin übernimmt keinerlei Gewähr hinsichtlich der Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen oder die Inhalte der hier verlinkten Internetseiten. Zum Zeitpunkt der Linksetzung waren keine illegalen Inhalte auf den verlinkten Seiten erkennbar.