

M

α_2 M

- ▶ α_2 -Makroglobulin

M30

- ▶ M30-Antigen

M65

- ▶ M65-Antigen

Mäanderausstrich

H. Baum

Definition Ausstrichtechnik zur Zelldifferenzierung eines Knochenmarkpunktats.

Physikalisch-chemisches Prinzip Ein bei einer Knochenmarkpunktion gewonnener Knochenmarkbröckel wird z. B. mit der Spitze einer Kanüle aufgenommen und mäanderförmig auf einem Objektträger ausgestrichen und an der Luft getrocknet (▶ [Knochenmarkausstrich](#)).

Einsatzgebiet Morphologische Differenzierung eines Knochenmarkpunktats (▶ [Knochenmarkzytologie](#)).

Untersuchungsmaterial Knochenmarkbröckel.

Fehlermöglichkeit Blutbeimengung, diese führt zu einer Verfälschung der normalen Zellzusammensetzung im Knochenmark.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten

- Einfach durchzuführende Methode
- Nicht automatisierbar
- Geringe Kosten

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die Anwendung dieser Technik zum Ausstreichen eines Knochenmarkpunktats erleichtert die Beurteilung der Zelldichte und Differenzierung eines Knochenmarkpunktats ohne Verunreinigung durch peripheres Blut.

Literatur

Enne W (1993) Knochenmark – Untersuchungsmethoden des Knochenmarks. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) Klinische Hämatologie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 32

MAC-Adresse

O. Colhoun

Synonym(e) [Media-Access-Control-Adresse](#); [Physikalische Adresse](#)

Englischer Begriff MAC address

Definition Hardware-Identifikation von Netzwerkadaptern.

Beschreibung Die MAC-(Media-Access-Control-)Adresse ist die eindeutige Hardware-Kennung jedes Netzwerkadap-

ters. Anhand der Adresse kann die Netzwerkkarte oder das WLAN-Modul im Rechnernetz eindeutig identifiziert werden. Jede MAC-Adresse ist weltweit einzigartig.

Aufbau: Die MAC-Adresse wird in hexadezimaler Schreibweise angegeben. Verwendet werden die Ziffern 0 bis 9 und die Buchstaben A bis F. Die einzelnen Bytes können durch einen Bindestrich oder einen Doppelpunkt getrennt oder auch ohne Trennung hintereinander angegeben werden. Beispiel: 87:92:9C:64:B5:14. Die ersten 3 Bytes der MAC-Adresse beinhalten stets die Herstellerkennung, die vom IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers) vergeben wird.

Macht

- ▶ Power

MACIT

- ▶ Kollagene

Mac-Lagan-Test

- ▶ Thymol-Trübungstest

MacOS

O. Colhoun

Synonym(e) Apple PC-Betriebssystem

Englischer Begriff MacOS

Definition Betriebssystem der Personal Computer von Apple Computers.

Beschreibung MacOS ist das Betriebssystem für Personal Computer des Herstellers Apple. Der Begriff bezeichnet sowohl das klassische Mac OS, das aus der Systemsoftware von 1984 weiterentwickelt wurde, als auch das ab 1998 aus Rhapsody weiterentwickelte Unix-Betriebssystem Mac OS X. Dieses ersetzte das klassische Mac OS ab 2001. Aktuelle Version ist macOS High Sierra, die 14. Hauptversion, erschienen am 5. Juni 2017.

Macrophage migration inhibitory factor

S. Holdenrieder

Synonym(e) MIF

Englischer Begriff Macrophage migration inhibitory factor; MIF

Definition MIF ist ein 37 kDa schweres Protein, das ursprünglich als ein durch T-Zellen induziertes Zytokin identifiziert wurde und die Migration von Makrophagen bei der verzögerten Hypersensitivitätsreaktion inhibiert.

Struktur MIF ist ein Homotrimer mit einer charakteristischen Proteinfaltstruktur. Aufgrund der strukturellen Homologie mit bakteriellen Enzymen besitzt MIF neben seiner Zytokinwirkung eine spezielle Tautomeraseaktivität, die die Konversion von nicht physiologischen Dopachrommethylestern in ihre Indolderivate katalysiert. Das MIF-Gen ist auf dem Chromosom 22q11.2 lokalisiert.

Molmasse 37 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination MIF wurde ursprünglich als Zytokin der T-Zellen mit einer Vielzahl an immunostimulatorischen und proinflammatorischen Eigenschaften beschrieben, das u. a. in die Vermittlung des Mitogen-aktivierten-Protein-Kinase-(MAPK-)Signals, in die Sekretion des Tumornekrosefaktors α (TNF- α) und die Aktivierung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) involviert ist. Darüber hinaus wird MIF auch von verschiedenen parenchymalen und Tumorzellen sezerniert und spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation der zellulären Homöostase während der Kanzerogenese durch eine Steigerung der Proliferation und eine Inhibition der p53-vermittelten ▶ Apoptose sowie durch die Förderung der Tumoreoangiogenese. Außerdem wird MIF von Epithelzellen, Endothelzellen, B-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen, Mastzellen sowie eosinophilen und basophilen Granulozyten exprimiert und bei einer Vielzahl von inflammatorischen Prozessen aktiviert. Zusätzlich wird MIF aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt, was seine Mittlerfunktion zwischen inflammatorischen und endokrinen Prozessen unterstreicht.

Funktion – Pathophysiologie MIF wird als ein wesentliches Molekül an der Schnittstelle von Inflammation und Kanzerogenese angesehen, das sowohl die unmittelbare Umgebung

(Microenvironment) für das Tumorwachstum vorbereitet wie auch die Proliferation von Tumorzellen und deren Invasivität fördert. Eine Überexpression von MIF wurde bei verschiedenen Tumorzelllinien nachgewiesen und die Expressionslevel korrelierten mit der Schwere der Erkrankung und der Metastasierung. Erhöhte Serumkonzentrationen wurden bislang bei Patienten mit Magen-, Ösophagus-, kolorektalen, Prostata-, Mamma- und Ovarialkarzinomen beschrieben. Bemerkenswert ist, dass in einigen Studien deutlich erhöhte MIF-Konzentrationen bereits in frühen Tumorstadien gefunden wurden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik ▶ **Enzymimmunoassay** (EIA).

Konventionelle Einheit ng/mL (µg/L).

Referenzbereich – Erwachsene Methodenabhängige Grenzwerte.

Interpretation Aufgrund der vielfältigen Ursachen für eine MIF-Sekretion ist die klinische Bedeutung der MIF-Serumbestimmung noch unklar. Für einzelne Tumorarten ist MIF als möglicher Marker zur diagnostischen Abgrenzung von malignen und benignen Prozessen diskutiert; allerdings sind MIF-Erhöhungen insbesondere bei inflammatorischen Erkrankungen als limitierend für die Differenzialdiagnose anzusehen. In einigen Studien wird eine prognostische Wertigkeit von MIF bei einzelnen Tumorarten berichtet. Eine umfassende Untersuchung von MIF im Vergleich mit organbezogenen Tumormarkern wurde bislang nur in einzelnen Studien durchgeführt.

Diagnostische Wertigkeit Noch unklar; evtl. Staging, Prädiktion des Therapieansprechens und Prognose.

Literatur

- Calandra T, Roger T (2003) Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 3:791–800
- Conroy H, Mawhinney L, Donnelly SC (2010) Inflammation and cancer: macrophage migration inhibitory factor (MIF) – the potential missing link. *QJM* 103:831–836
- Lippitz BE (2013) Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 14:e218–e228
- Tas F et al (2014) Serum levels of macrophage migration-inhibitory factor (MIF) have diagnostic, predictive and prognostic roles in epithelial ovarian cancer patients. *Tumor Biol* 35:3327–3331

MAG-Antikörper

- ▶ **Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein**

Magenlipase

R. Tauber und F. H. Perschel

Englischer Begriff Gastric lipase

Definition Sekretorisches lipolytisches Enzym der Magenmukosa.

Beschreibung Magenlipase ist ein von der Magenmukosa in den Magensaft sezerniertes lipolytisches Enzym, das die Verdauung von Triglyzeriden der Nahrung einleitet. Magenlipase ist durch seine molekularen und funktionellen Eigenschaften von der Pankreaslipase unterschieden. Magenlipase besitzt ein pH-Optimum von 5,4, Pankreaslipase von 8–9. Im Unterschied zu Pankreaslipase (▶ **Lipase, pankreatische**) spaltet Magenlipase ▶ **Triglyzeride** präferenziell zu Diglyzeriden und Fettsäuren und wird durch Gallensalze und Pankreasproteasen inaktiviert.

Literatur

- Aoubala M, Douchet I, Laugier R et al (1993) Purification of human gastric lipase by immunoaffinity and quantification of this enzyme in the duodenal contents using a new ELISA procedure. *Biochim Biophys Acta* 1169:183–189

Magensaft

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) **Magensekret**

Englischer Begriff gastric juice; stomach secrete

Definition Als Magensaft wird das wässrige und stark saure Sekret der hauptsächlich im Fundus gelegenen Magendrüsen bezeichnet.

Beschreibung Magensaft wird in einer Menge von 1–3 L pro Tag gebildet und weist einen pH von 1,0–1,5 auf. Er enthält HCl, Proteinasen und Schleim, der den Intrinsic Factor enthält. Die quantitative Zusammensetzung von Magensaft (Hauptbestandteile) ist in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Bestandteil (Untersuchung)	Referenzbereich
Ammoniak	0,1–17 mmol/L im Nüchternsekret Bei Patienten mit perforiertem Duodenalulkus: Konzentrationen von 2,5–16 mmol/L
Calcium	1,0–2,3 mmol/L
Chlorid	77,5–159 mmol/L
Freie Säure	≤115 mmol/L
Gesamtprotein	2,0–3,5 g/L, erhöhtes Gesamtprotein beim Ménétrier-Syndrom, z. B. 15 g/L unter Basalbedingungen Das Elektropherogramm entspricht dem der Serumprotein-Elektrophorese
Kalium	6,5–16,5 mmol/L
Magnesium	0,25–1,5 mmol/L
Muzin	0,5–15 g/L
Natrium	18,5–69,9 mmol/L
Pepsin I–II	Männer: 19 kU/24 h (38 °C) Frauen: 29 kU/24 h (38 °C)
Phosphat anorganisch	0,19–5,8 mmol/L

Literatur

Thomas L (2012) Magensaft. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 2188

Magensekret

► [Magensaft](#)

Magensekretionsanalyse

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) [Fraktionierte Magensekretionsanalyse](#); [Pentagastrin-Magensäure-Sekretionstest](#); [Pentagastrin-Test](#)

Englischer Begriff pentagastrin gastric secretory testing

Definition Der Pentagastrin-Magensäure-Sekretionstest ist ein Funktionstest zur Erkennung einer Störung der Magensäuresekretion.

Durchführung Nach Legen einer Magensonde wird über eine Stunde das Magensekret abgesaugt und in 4 Portionen von jeweils 15 Minuten aufgefangen. Das Volumen der ein-

zelnen Fraktionen wird gemessen, und aus einem Aliquot jeder Fraktion wird durch ► [Titration](#) mit 0,01 N NaOH die mEq-Menge an HCl errechnet. Durch Summation der 4 Fraktionen wird die basale Säuresekretion (BAO) in mEq/h ermittelt. Anschließend erfolgt die s.c. Injektion von 6 µg Pentagastrin pro kg KG. Analog zur basalen Säuresekretion wird die maximale Säuresekretion (MAO) ermittelt.

Struktur Pentagastrin ist ein synthetisches Analogon von ► [Gastrin](#), das den C-terminalen Anteil (5 Aminosäuren) des Gastrinmoleküls enthält.

Molmasse Pentagastrin: 768 g.

Funktion – Pathophysiologie Pentagastrin bewirkt über spezifische Rezeptoren auf enterochromaffinen Zellen die Freisetzung von Histamin, das seinerseits über H₂-Rezeptoren der Parietalzellen die Säuresekretion stimuliert.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Magensekret(-saft).

Analytik Titrimetrie (pH-Titration mit NaOH) (► [Titration](#)).

Referenzbereich – Frauen BAO: 0–7,4 mEq/h; MAO: 1,9–37,6 mEq/h; PAO: 4,8–44,9 mEq/h.

Referenzbereich – Männer BAO: 0–12,3 mEq/h; MAO: 6,7–52,8 mEq/h; PAO: 11,3–63,5 mEq/h.

Indikation V. a. Störung der Magensäuresekretion, Ausschluss einer Achlorhydrie bei Magenulkus (chronisch atrophische Gastritis); V. a. Zollinger-Ellison-Syndrom.

Interpretation Achlorhydrie: BAO und MAO <1 mEq/h. Hypochlorhydrie: BAO <3 mEq/h bzw. MAO <10 mEq/h. Hyperchlorhydrie: BAO >7,4 mEq/h und MAO >12 mEq/h; PAO >45 mEq/h (Frauen) bzw. BAO >12 mEq/h und MAO >50 mEq/h; PAO >60 mEq/h (Männer).

Literatur

Goldschmidt M, Feldman M (1997) Gastric secretion in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (Hrsg) Gastrointestinal disease, Bd 1. Elsevier, New York, S 524–544

Metz DC, Starr JA (2000) A retrospective study of the usefulness of acid secretory testing. Aliment Pharmacol Ther 14:103–111

Magische Pilze

► [Pilze als Rauschmittel](#)

Magnesium

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) Mg

Englischer Begriff magnesium

Definition Erdalkalimetall.

Molmasse Relative Atommasse: 24,305.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Der tägliche Magnesiumbedarf von 15 mmol wird mit der Nahrung zugeführt. Magnesium ist neben Kalium mengenmäßig das bedeutendste intrazelluläre Kation. Die Regulation der Magnesiumkonzentration im Plasma erfolgt durch die Anpassung der renalen Elimination. Im Plasma liegt etwa 65 % in freier Form vor, 35 % sind gebunden, überwiegend an Proteine (► **Albumin**).

Funktion – Pathophysiologie Ursachen der Hypomagnesiämie:

Negative äußere Bilanz:

- Verminderte Zufuhr
 - Malnutrition
 - Alkoholismus
 - Magnesiumarme Ernährung
- Vermehrte Verluste
 - Renale Verluste
 - Diuretische Phase nach akutem Nierenversagen
 - Postobstruktive Diurese
 - Polyurie
 - Angeborene tubuläre Defekte
 - Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus)
 - SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)
 - Hyperkalzämie (einschließlich primärer Hyperparathyreoidismus)
 - Hyperthyreose
 - Therapie mit Schilddrüsenhormon
 - Metabolische Acidose
 - Diuretika
 - Sonstige Pharmaka (Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciclosporin, D-Penicillamin)
 - Gitelman-Syndrom
 - Gastrointestinale Verluste
 - Chronische Diarrhoe (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
 - Malabsorption (einheimische und tropische Sprue, pankreatogen)
 - Dünndarmresektion

Störung der inneren Bilanz (Magnesium-Shift aus dem Extrazellulärraum):

- „Hungry-bone“-Syndrom nach totaler Parathyreoidektomie
- Akute Pankreatitis
- Gravidität
- Insulingabe

Ursachen der Hypermagnesiämie:

Positive äußere Bilanz:

- Erhöhte Zufuhr
 - Parenteral: Magnesiumtherapie
 - Enteral: magnesiumhaltige Antacida
 - Rektal: magnesiumhaltige Klysmen
- Verminderte Ausfuhr
 - Akute oder chronische Niereninsuffizienz

Störung der inneren Bilanz (Magnesiumfreisetzung aus dem Intrazellulärraum):

- Rhabdomyolyse
- Zellyse nach Zytostatikatherapie
- Verbrennung
- Trauma

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Plasma, Urin.

Analytik Die Bestimmung der Gesamtmagnesiumkonzentration erfolgt im Plasma überwiegend nach Farbreaktion z. B. mit Xylidylblau, seltener mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS). Für die Bestimmung im Urin wird die AAS-Messung eingesetzt. Die Bestimmung der freien Magnesiumkonzentration im Plasma (sog. ionisiertes Magnesium) erfolgt mittels ionenselektiver Elektrode. Wegen der pH-abhängigen Proteinbindung ist die Konzentrationsbestimmung des ionisierten Magnesiums mit einer gleichzeitigen pH-Messung verknüpft.

Referenzbereich – Erwachsene Der Referenzbereich für Plasma unterstellt eine ausreichende hohe Magnesiumzufuhr, die häufig nicht erreicht wird.

Referenzbereich:

Analyt	Magnesiumform	Referenzbereich (mmol/L)
Plasma	Magnesium, gesamt	0,75–1,10
	Magnesium, ionisiert (pH 7,40)	0,53–0,67
Urin	Magnesium, gesamt	2,5–8,5

Referenzbereich – Kinder Nicht verfügbar.

Indikation Die Gesamtmagnesiumbestimmung ist indiziert bei Verdacht auf Hypomagnesiämie (s. o.). Die Ursache einer Hypomagnesiämie kann aufgedeckt werden durch die Bestimmung von Magnesium im Urin: Eine Magnesiumausscheidung $<0,5$ mmol/L spricht für extrarenale Ursachen, eine Ausscheidung $>1,5$ mmol/L für eine renal bedingte Hypomagnesiämie. Die Bestimmung des ionisierten Magnesiums ist besonders indiziert bei Veränderungen der gebundenen Magnesiumfraktion (z. B. Hypalbuminämie, Citratgabe).

Literatur

Külpmann WR, Stummvoll HK, Lehmann P (2003) Elektrolyte, Säure-Basen und Blutgase, 3. Aufl. Springer, Wien/New York

Magnesium-Ammonium-Phosphat-Hexahydrat

- ▶ Struvit
- ▶ Tripelphosphat-Kristalle

Magnetic beads

- ▶ Immunoassay, heterogener
- ▶ Nukleinsäure-Extraktion

Magnetismus

- ▶ Paramagnetismus

Magnetpartikel

- ▶ Immunoassay, heterogener

MAIEA-Test

- ▶ Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Erythrocyte Antigens Test

MAIGA-Test

- ▶ Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens Test

Maillard-Reaktion

- ▶ Advanced glycation end products

Mailserver

- ▶ E-Mailserver

Major Histocompatibility Complex

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) Humane Leukozytenantigene (HLA); MHC-Komplex (MHC I und II)

Englischer Begriff MHC; human leukocyte antigens (HLA)

Definition Antigene, die auf verschiedenen Zellen exprimiert werden und die Erkennung von Epitopen in Zusammenhang mit dem T-Zell-Rezeptor (TCR) durch T-Zellen ermöglichen. Sie tragen so zur Diskriminierung von Fremd- und Eigenepitopen bei.

Beschreibung Der MHC-Komplex besteht aus 2 Hauptklassen von Molekülen, die sich in Expression und physiologischer Funktion grundlegend unterscheiden. Die genetische Information ist auf Chromosom 6 neben zahlreichen Genen für das Komplementsystem lokalisiert.

MHC-I Für MHC-I kodieren die Gene HLA-A, HLA-B und HLA-C mit zahlreichen Allelen, sodass interindividuell große Varianzen entstehen. Verschiedene MHC-I-Moleküle wiederum können unterschiedliche Antigene binden. MHC-I wird auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Die Moleküle besitzen eine Bindungsgrube, in der Peptide (etwa 8–11 Aminosäuren) endogener Antigene gebunden werden. Unter endogenen Antigenen versteht man intrazelluläre Antigene, wie z. B. virale/bakterielle Proteine oder Tumorantigene. Diese werden ebenso wie zelleigene Proteine in Proteosomen enzymatisch in Peptide gespalten. Ein Transporterprotein

(TAP) an der Membran des endoplasmatischen Retikulums (ER) transportiert die Peptide in das ER. Dort werden sie an neu synthetisierte MHC-I-Moleküle gebunden und über den Golgi-Komplex und Exozytosevesikel auf der äußeren Oberfläche der Zellmembran exprimiert. Nun können die Antigene über einen Komplex von Oberflächenrezeptoren (CD8/TCR) auf naiven oder zytotoxischen T-Zellen erkannt werden. Der TCR erkennt das gebundene Peptid (Antigen), während CD8 das MHC-I-Molekül erkennt.

MHC II Die Gene für MHC II (HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP) liegen analog der genetischen Information für MHC I in verschiedenen Allelen vor. MHC-II-Moleküle werden überwiegend von antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Lymphozyten exprimiert. Sie binden in ihrer Vertiefung 12–16 Aminosäuren große Peptide von exogenen Antigenen (T-Zell-Epitope). Darunter versteht man extrazelluläre Antigene wie z. B. Bakterien, Pilze, Protozoen oder freie Viren. Diese Antigene werden von den Zellen aufgenommen und ihr Proteinanteil in Phago lysosomen in Peptide gespalten. Im rauen ER werden MHC-II-Moleküle synthetisiert. Deren Proteinbindungsstelle ist jedoch zunächst durch eine Peptidkette („invariant chain Ii“) blockiert, sodass keine Antigene, die durch MHC I gebunden und präsentiert werden sollen, an ihr binden können. Die MHC II enthaltenden Vesikel fusionieren intrazytoplasmatisch mit den Phago lysosomen und nach Entfernung der Ii-Kette können Peptide an die Antigenbindungsstelle binden. Die Komplexe werden zu äußeren Zellmembran transportiert und dort exprimiert. An MHC II gebundene Antigene werden über komplementäre T-Zell-Rezeptoren auf CD4-positiven T-Zellen erkannt.

Major-/Minorkreuzprobe

- ▶ Serologische Verträglichkeitsprobe

MAK

- ▶ Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase
- ▶ Arbeitsplatzkonzentration, maximale

Makro-AP

- ▶ Phosphatase, alkalische

Makroarray

W. Stöcker und W. Schlumberger

Synonym(e) DNA-Array; Filter-Array; Membran-Array; Peptid-Array; Protein-Array;

Englischer Begriff macroarray

Definition Flächiges Substrat für die parallele Analyse von bis zu 10.000 Parametern in einer Flüssigkeit (Multiparameteranalytik). Das Substrat enthält in einer definierten Anordnung (Array) bis zu 10.000 „spots“ oder „dots“ aus unterschiedlichen Testsubstanzen, z. B. Nukleinsäuren (DNA-Array) oder Proteinen (Proteinarray). Der Abstand zwischen benachbarten Spots beträgt bei Makroarrays in der Regel >500 µm, die Übergänge zum Mikroarray sind fließend.

Analyseprinzip Das Makroarray wird mit einer Probenflüssigkeit inkubiert und anschließend zur Entfernung ungebundener Probenbestandteile gewaschen. Bei den meisten Anwendungen werden dann die gebundenen Reaktanden in einem zweiten Reaktionsschritt markiert, z. B. über eine chemische oder enzymatische Reaktion, oder nach dem Prinzip eines Sandwich-Assays (s. ▶ [Sandwich-Assay](#)) über einen markierten sekundären Antikörper. Im Ergebnis erhält man im positiven Fall Farbpräzipitate, ▶ [Fluoreszenz-](#) oder ▶ [Lumineszenz-](#)Signale, oder, bei Verwendung radioaktiver Isotope zur Markierung, die Schwärzung eines photographischen Films. Die Reaktionen werden mit optischen Scannern erfasst. Die Intensität des Signals ist ein Maß für die Konzentration der betreffenden Substanz in der Probe.

Die Herstellung von Makroarrays erfolgt durch positionsdefiniertes Applizieren kleiner, die Testsubstanzen in gelöster Form enthaltender Tropfen von wenigen Nanolitern bis zu einem Mikroliter mit geeigneten Dispensier-Robotern auf ein Trägermaterial, in der Regel eine Membran.

Einsatzgebiete Makroarrays werden für den parallelen Nachweis von bis zu 10.000 unterschiedlichen Nukleinsäuresequenzen, Peptiden, Proteinen oder Antikörpern eingesetzt, zum Beispiel um cDNA-Klon- sowie Proteinexpressionsbibliotheken zu durchsuchen.

Untersuchungsmaterial Protein- oder Nukleinsäureisolate aus Geweben und Zellen, Plasma, Serum, Liquor, Urin; für Proteinarrays auch direkter Einsatz von Körperflüssigkeiten.

Ausrüstung Zum Auslesen von Makroarrays werden in der Regel ▶ [Chemolumineszenz-](#) oder [Fluoreszenz-](#)Imager oder, bei kolorimetrischer Detektion, auch einfache Flachbettscanner eingesetzt.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Angesichts des Einsatzschwerpunkts in der Forschung ist eine standardisierte automatische Bearbeitung in der Regel nicht vorgesehen. Die Herstellung der Arrays ist vergleichsweise einfach, da im Gegensatz zum ▶ **Mikroarray** konventionelle Dispensiergeräte zur Arrayherstellung ausreichend sind.

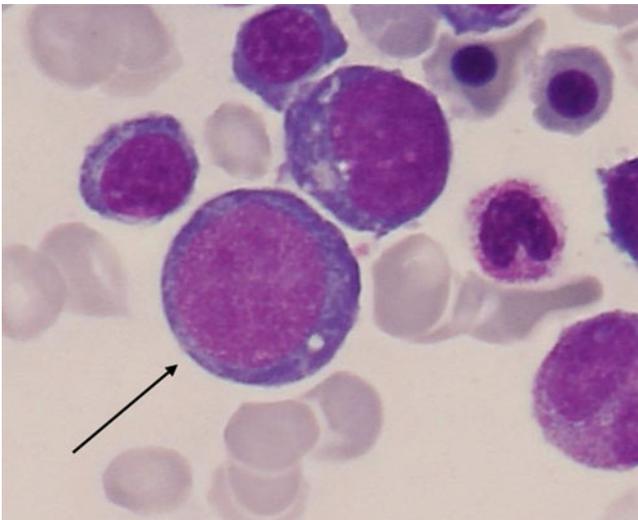
Bewertung – Methodenhierarchie Makroarray-Analysen sind insbesondere in der Forschung von Bedeutung, wenn es darum geht, mit einfachen Mitteln eine große Anzahl (100–10.000) Parameter in einer Vielzahl von Proben parallel zu bestimmen. Der Vorteil liegt in der Einfachheit der Arrayherstellung. Makroarrays sind in vielen Fällen Vorläufer der Mikroarrays, von denen sie aufgrund der Fortschritte in der Miniaturisierung zunehmend verdrängt werden. In der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik ist der Einsatz von Makroarrays bisher kaum verbreitet.

Makroblasten

H. Baum

Englischer Begriff macroblast

Definition Kernhaltige unreife Vorstufe der Erythropoese (s. Abbildung, *Pfeil; 1000× May-Grünwald-Giemsa Färbung*):



Beschreibung Makroblasten sind unreife, kernhaltige Vorstufen der Erythropoese. Sie haben einen großen runden Kern mit dichtem, grobretikulärem ▶ **Kernchromatin** und Nukleolus. Das dunkelbasophile Zytoplasma ist gleichmäßig um den Kern angeordnet und zeigt teilweise eine perinukleäre Auf-

hellungszone. Im Knochenmark ist der Anteil der Makroblasten beim Gesunden bei 1 % der Gesamtzellzahl bzw. 5 % innerhalb der erythrozytären Zellreihe.

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 291

Makro-CK

▶ **Makrokreatinkinase**

Makroenzyme

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Hochmolekularer Enzymkomplex

Englischer Begriff macro enzymes

Definition Hochmolekulare Komplexe von verschiedenen Enzymen mit ▶ **Immunglobulinen** und ▶ **Lipoproteinen** oder oligomere bzw. polymere Formen normalerweise dimerer Enzyme bei erhaltener, oft mäßig erhöhter enzymatischer Aktivität im Blut ohne Krankheitswertigkeit.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Hochmolekulare Komplexe (Molmasse um 450 kDa für Makroamylase) von Enzymen und ▶ **Immunglobulinen** vorwiegend der Klassen IgG und IgA, seltener von Enzymen und Lipoproteinen (γ -Glutamyltransferase) oder oligo- bzw. polymeren Formen normalerweise dimerer Enzyme (Typ-2-Makrokreatinkinase). Die katalytische Aktivität bleibt in dem Komplex erhalten, die bindenden Immunglobuline haben möglicherweise die Eigenschaft spezifischer ▶ **Autoantikörper**. Makroformen sind bisher für folgende Enzyme beschrieben (Tab. 1): α -Amylase (▶ **Amylase, pankreasspezifische**), ▶ **Kreatinkinase (CK)**, alkalische Phosphatase (AP; ▶ **Phosphatase, alkalische**), ▶ **Aspartat-Aminotransaminase (AST)**, ▶ **γ -Glutamyltransferase (γ GT)**, ▶ **Laktatdehydrogenase (LDH)**, ▶ **Lipase, pankreatische** und ▶ **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH)**.

Funktion – Pathophysiologie Eine pathophysiologische oder pathogenetische Bedeutung der Makroenzyme ist nicht

Makroenzyme, Tab. 1 Bekannte Makroenzyme im Humanserum

Enzym	Mechanismus	Klinisch-chemische Befundkonstellation	Krankheitswertigkeit	Häufigkeit
α -Amylase	Bindung von α -Amylase (vorwiegend Speicheltyp) an IgG, IgA oder abnorme hochmolekulare Plasmaproteine	Persistierende Hyperamylasämie (bis zu 8-fach) Extrem niedrige renale Amylaseclearance Fehlende klinische Symptomatik	Keine	Ca. 0,1–2 %
Kreatinkinase (CK-MiMi)	Typ I: Bindung von CK-BB an IgG im Verhältnis 2:1 (selten von CK-MM an IgA)	Moderate bis deutliche Erhöhung der Gesamt-CK, Normalaktivitäten ebenfalls möglich Hitze stabiler als CK-MB oder CK-BB Pathophysiologisch ohne Bedeutung	Keine	Ca. 1 %
	Typ II: oligomere Form der normalerweise dimeren mitochondrialen CK (CK-Mi)	Bisher nur bei schweren Krankheiten, z. B. Tumoren, Leberzirrhose, Lyell-Syndrom beobachtet, bei fortgeschrittenen Erkrankungen evtl. zusammen mit CK-BB im Serum		
Alkalische Phosphatase (AP)	Bindung an IgG	Auftreten mit anderen Immunkomplexen und Autoimmunphänomenen	Keine	Ca. 3 %
Aspartat-Aminotransaminase (AST)	Bindung an IgG und IgA	Isolierte, persistierende, klinisch unerklärliche AST-Erhöpfung	Auftreten bei Gesunden und Leberkranken	–
γ -Glutamyltransferase (γ -GT)	Bindung an Apolipoprotein A und B sowie IgA	Nur bei hepatobiliären Erkrankungen	Wahrscheinlich keine	?
Laktatdehydrogenase (LDH)	Bindung an „abnormes“ IgA	LDH erhöht	Krankheitsunspezifisch	1:10.000
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (aus Erythrozyten)	Bindung an β -Globulin oder Immunglobulin	–	Unbekannt	–
Lipase	Bindung an IgG oder IgM	Lipase erhöht (bis zu 7-fach) bei normaler Amylase	Keine	Sehr selten

bekannt. Ebenso ist eine diagnostische Relevanz nicht erkennbar, da ein Vorkommen bei klinisch Gesunden oder als Epiphänomen bei anderen autoimmunologischen oder Immunkomplexerkrankungen bekannt ist. Aufgrund der hohen Molmasse und dadurch eingeschränkter Clearance (► **Clearance, totale**) kommt es häufig, jedoch nicht immer zu mäßig erhöhten, persistierenden und isolierten, klinisch unerklärlichen Enzymaktivitätsanstiegen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik Es stehen mehrere Separationsmethoden zur Verfügung, die je nach zu untersuchendem Enzym eingesetzt werden:

- **Gelelektrophorese**, ► **Immunelektrophorese**, ► **Immunfixation**
- Gelchromatographie (Molekularsiebchromatographie)
- Ultrazentrifugation (► **Ultrazentrifuge**)
- Polyethylenglykolpräzipitation (PEG)
- ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC)

Indikation Die Indikation besteht in der Abklärung klinisch nicht erklärbarer, persistierender, isolierter Enzymaktivitätserhöhungen im Serum mit Verdacht auf Makroenzym.

Interpretation Der eindeutige Nachweis eines zirkulierenden Makroenzym schließt weitere diagnostische Maßnahmen aus.

Der Befund eines Makroenzym selbst hat keine bisher erkennbare klinische Wertigkeit, doch kann es wegen persistierender, isolierter, klinisch nicht erklärbarer Enzymaktivitätserhöhungen zu unnötiger zusätzlicher Diagnostik Anlass geben. Bei gegebener klinischer Situation mit CK-Erhöpfung sollte eine weitere Abklärung durch zusätzliche Bestimmung der CK-MB erfolgen, um eine kardiale Ursache zu sichern. Im Falle der Makroamylase weisen persistierende Hyperamylasämie, extrem niedrige renale Amylaseclearance, ► **Amylase/Kreatinin-Clearance-Quotient**, im Referenzbereich liegende Aktivität der Lipase im Serum und fehlende klinische Symptomatik auf die Makroform hin. Angaben über die Inzidenz der Makroenzyme schwanken erheblich, insgesamt handelt es sich eher um eine Rarität (Tab. 1).

Literatur

Selberg O, Chemnitz G, Ehlers B et al (1997) Macrolipasaemia in a patient with pancreas divisum and acute abdominal pain: a case report. *Scand J Clin Lab Invest* 57:435–444

α_2 -Makroglobulin

G. Töpfer

Synonym(e) α_2 M

Englischer Begriff α_2 -macroglobulin

Definition Glykoprotein (s. ► [Glykoproteine](#)) mit 4 identischen Polypeptidketten (s. ► [Polypeptide](#)) (je 180 kDa, Kohlenhydratanteil 8–13,7 %), dessen Funktion in der Inhibition von Proteasen und dem Transport von Zytokinen (s. ► [Zytokine](#)) und Wachstumsfaktoren besteht, wobei seine klinische Bedeutung hauptsächlich als Marker für Blut im Urin besteht (Quotient aus α_2 M/Albumin im Urin).

Struktur Je zwei 180 kDa große Polypeptidketten sind über Disulfidbrücken verbunden. Zwei dieser Untereinheiten werden wiederum über starke, nicht kovalente Interaktionen zusammengehalten.

In einer Entfernung von zwei Drittel der Gesamtkettenlänge von der N-terminalen Seite hat jede der 4 Einzelketten eine β -Cysteinyl- γ -Thiolesterbindung. Auch C3-Komplement und C4-Komplement haben eine ähnliche Domäne. Elektronenmikroskopisch erscheint das native α_2 -Makroglobulin in verschiedenen Erscheinungsformen in einer ovalen Form. Nach Komplexbildung mit Proteasen oder Zerstörung der inneren Thiolesterbindung nimmt es die Form des Buchstabens „H“ an (Hohlzylinder-ähnliche Struktur).

Molmasse 725–800 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Wird von einem einfachen Kopiergen auf Chromosom 12p12–13 kodiert. Ein genetisch bedingter Mangel ist nicht bekannt, lediglich ein Funktionsdefekt des Proteinmoleküls bei einem Patienten mit chronischer Lungenkrankheit. Die Synthese findet hauptsächlich in den Hepatozyten statt, obwohl andere Zellen wie Fibroblasten, Monozyten, Makrophagen, Astrozyten und Tumorzellen ebenfalls α_2 M bilden können. Beim Menschen ist α_2 M im Gegensatz zur Ratte kein Akute-Phase-Protein (s. ► [Akute-Phase-Proteine](#)). In vitro stimuliert IL-6

(► [Interleukin-6](#)) die Synthese nur gering. Entzündungsherde wie Gelenkräume (Synovia) oder Zahnfleisch (Speichel) können erhöhte Konzentrationen des α_2 M aufweisen. α_2 M ist im Plasma gegenüber dem interzellulären Raum im Verhältnis 3:1 enthalten. Im Fetus ist es schon nach 4 Wochen nachweisbar. Unter physiologischen Bedingungen konnte α_2 M in geringen Konzentrationen in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie der Synovia, der Gallenflüssigkeit, in Sekreten des Magen-Darm-Traktes und der Speicheldrüsen, im Liquor cerebrospinalis, Urin und Seminalplasma gefunden werden. Die ► [Halbwertszeit](#) des intakten Proteins beträgt einige Tage. Dagegen werden α_2 M-Proteasekomplexe und Neuraminsäure-depletierte α_2 M-Moleküle innerhalb von Minuten abgebaut (► [Low density Lipoprotein-receptor-related protein](#) bzw. Asialoglykoprotein-Rezeptor, ► [Galaktose-erkennend](#)).

Halbwertszeit Intaktes Protein: 5 Tage.

α_2 M-Protease-Komplex: 5 Minuten (6–10 Minuten).

Asialo- α_2 M: 3–5 Minuten.

Funktion – Pathophysiologie Die wichtigsten Funktionen des α_2 M sind neben der Transportfunktion für Metalle (besonders für ► [Zink](#)) die Inhibition von Proteinasen (Trypsin, Chymotrypsin, Pepsin, ► [PMN-Elastase](#), ► [Kollagenpeptidase](#), ► [Kathepsin K](#), Plasmin, ► [Thrombin](#) und Kalikreine) und der Transport von Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Das α_2 M-Molekül wird von Proteasen in der sog. Köder-Region, die pro Untereinheit 25 Aminosäuren umfasst, an mindestens 10 Stellen verändert (limitierte Proteolyse), was zu einer Konformationsänderung (► [Konformation](#)) führt, bei der die Protease in einem Hohlzylinder gefangen ist. Wegen dieser sterischen Verhältnisse behält die Protease gegenüber kleinen Substraten Aktivität, nicht aber gegenüber Proteinen. Jedes α_2 M-Molekül kann 1 oder 2 Moleküle Proteinase binden. Bei der Konformationsänderung wird eine Aktivierung der Thiolester erreicht, was zur kovalenten Bindung (in analoger Weise bilden die Komplementkomponenten C3 und C4 kovalente Bindungen aus) zu ► [Lysin](#)-Resten im Proteinase-molekül und zur Bildung von Sulfhydrylgruppen in jeder der tetrameren α_2 M-Ketten führt. Diese kovalente Bindung ist allerdings für die Proteinasehemmung nicht erforderlich. Diese irreversibel an Proteinasen gebundene Form des α_2 M (inaktive Form, zu weiterer Proteinasebindung unfähig) ist die elektrophoretisch schnelle Variante mit einem pI von 5,1, die elektrophoretisch langsame Form (pI = 5,4; F = fast, S = slow) ist die voll aktive strukturell intakte Form (voll aktiv, um Proteasen zu binden und zu inaktivieren). Die „schnelle“ Form des α_2 M kann allerdings nicht kovalent TGF- β mit hoher Affinität binden. Außerdem kann eine Bin-

dung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren an die elektrophoretisch schnelle Form in der Region der Sulfhydrylgruppen erfolgen. Ist ► **Insulin** bei der Umwandlung von Thiolbindungen in der Nähe (z. B. während des Proteaseeinschlusses), so kann es selbst kovalent an α_2 M gebunden werden. Zytokine und Wachstumsfaktoren, die kompetitiv zu Proteasen an die „schnelle“ Form des α_2 M gebunden werden, sind: „platelet derived growth factor“, IL-6, IL-1b, ► **Fibroblast Growth Factor 23**, „nerve growth factor“, ► **Transforming Growth Factor β** (β_1 und β_2), Tumornekrosefaktor- α , ► **Insulin** und hPL. Die Zytokine und Wachstumsfaktoren werden durch die Bindung an α_2 M inaktiviert und durch rezeptorvermittelte Endozytose eliminiert.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA-Plasma, Citratplasma, Urin.

Wie bei allen Proteinen besteht auch für dieses Makroglobulin eine Abhängigkeit der Konzentration im Serum von der Orthostase.

Probenstabilität Serum und Urin: 20–25 °C 7 Tage, 4–8 °C 7 Tage, –20 °C mehrere Monate.

Lyophilisierung vermeiden, da Unlöslichkeit hervorgerufen werden kann. Mehrfaches Frieren/Tauen führt zur Verminderung der Konzentration. Die Lagerung bei 4–8 °C führt zur Umwandlung von „S“- in die „F“-Form.

Präanalytik Nur Venenstauung <1 Minute zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck zulässig. Trübungen und Lipämie des Serums durch Zentrifugation (15.000 × g, 10 Minuten) entfernen.

Analytik

- Immunnephelometrie
- Immunturbidimetrie
- Mit chromogenem Substrat

Standard: ERM – DA 470 k/IFCC.

Konventionelle Einheit mg/dL.

Internationale Einheit g/L (im Urin mg/L).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit mg/dL/100 = g/L.

Referenzbereich – Erwachsene Im Serum: 1,30–3,00 g/L, im Urin <9,4 mg/L.

Quotient im Urin: α_2 M/Albumin <0,02.

Indikation

- Im Serum zur Aufklärung unklarer α_2 -Globulinerhöhungen.
- Im Urin bei dreifach positivem Teststreifenbefund für Blut im Urin und bei Albumin im Urin von >100 mg/L ist ein Quotient von α_2 -Makroglobulin/Albumin >0,02 (mehr als 2 % der Albuminkonzentration ist α_2 -Makroglobulin im Urin) ein Marker für Blut im Urin. Bei Quotienten von <0,02 kann eine Blutbeimengung nicht ausgeschlossen werden.

Weitere, noch nicht gesicherte Indikationen können sein:

- α_2 -M steigt bei Neuralrohrdefekten im Fruchtwasser an.
- Ähnlich wie α_1 -Antitrypsin wird es bei exsudativen Enteropathien im Darm ausgeschieden. Im Stuhl gemessenes α_2 M kann als Aktivitätsmarker von entzündlichen Darmerkrankungen verwendet werden (beispielsweise bei Morbus Crohn).
- Bedeutung könnte auch der α_2 -Makroglobulin-PSA-Komplex erlangen. Der Quotient α_2 M-PSA (prostataspezifisches Antigen)/Gesamt-PSA soll eine gute Trennung der benignen Prostatahyperplasie vom Prostatakarzinom erlauben.

Interpretation Erhöhte Werte im Serum werden beobachtet bei:

- Nephrotischem Syndrom
- Diabetes mellitus
- Kontrazeptiva
- Schwangerschaft
- In der Kindheit

Erniedrigte Werte treten auf bei:

- Hyperfibrinolyse
- Nach großen Operationen (zusammen mit Albumin und Hämoglobin)
- Sepsis
- Schwerer Leberzellinsuffizienz

Bei akuten Entzündungen, rheumatoider Arthritis und Neoplasien werden in der Regel Normalwerte gefunden.

Diagnostische Wertigkeit Die Bedeutung der Messung im Serum ist gering. Urin- α_2 -Makroglobulin ist ein zuverlässiger Marker für Blut im Urin (extrarenale Blutbeimengung) (► **Proteinuriediagnostik**).

Literatur

Davies III AE (1996) α_2 -Macroglobulin. In: Ritchie RF, Navolotskaia O (Hrsg) Serum proteins in clinical medicine. Bd. 1, Laboratory section, 1. Aufl, Kap. 8.02. Foundation for Blood Research, Scarborough, S 1–8

Zegers I, Keller T, Schreiber W et al (2010) Characterization of the new serum protein reference material ERM-DA 470 k/IFCC: value assignment by immunoassay. Clin Chem 56(12):1880–1888

α_2 -Makroglobulin im Urin

► [Proteinuriediagnostik](#)

Makrokreatinkinase

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff macro(molecular) creatine kinase

Definition CK-Varianten mit erhöhter Molmasse, die durch Bindung von IgG- oder IgA-Autoantikörpern an CK-BB (Makro-CK Typ 1) oder durch Freisetzung und Oligomerbildung von CK-MiMi (Makro-CK Typ 2) entstehen (► [Makroenzyme](#)).

Beschreibung Makro-CK Typ 1 wird häufig bei älteren Menschen (bis zu 10 % der älteren Frauen) beobachtet und besitzt keinen Krankheitswert. Makro-CK Typ 2 wird dagegen bei schwerer Gewebsschädigung (Tumoren, Leberzirrhose, Lyell-Syndrom, schweren kardiovaskulären Erkrankungen) aus den Mitochondrien freigesetzt.

Bei Proben mit Makro-CK kann die gemessene CK-Aktivität sowohl im Referenzbereich liegen (insbesondere Makro-CK Typ 1) als auch eine konstant erhöhte Aktivität aufweisen. Diagnostisch wegweisend sind in diesen Fällen der zeitliche Verlauf ohne Dynamik der Messwerte und eine unplausibel erhöhte CK-MB-Aktivität. Eine Kreatinkinase-Isoenzymelektrophorese kann die CK-Makroenzyme sicher nachweisen.

Literatur

Moriyama T, Tamura S, Nakano K, Otsuka K, Shigemura M, Honma N (2015) Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. Biochim Biophys Acta 1854:658–667

Makrolaktatdehydrogenase

► [Laktatdehydrogenase](#)
 ► [Makroenzyme](#)

Makro-LDH

► [Laktatdehydrogenase](#)
 ► [Makroenzyme](#)

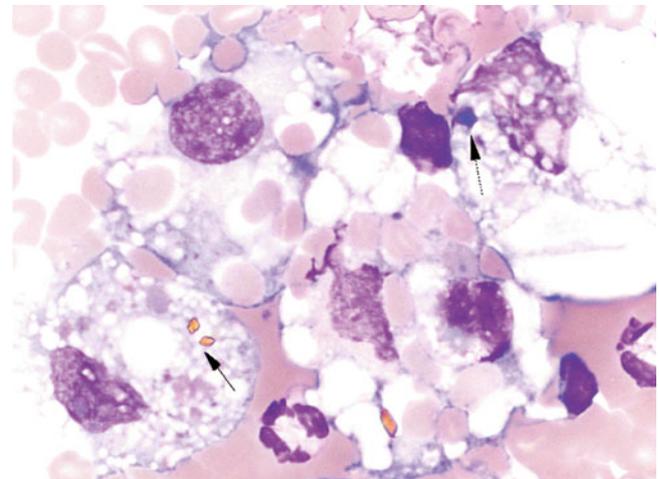
Makrophagen

H. Baum

Englischer Begriff macrophage

Definition Terminal differenzierte Zelle der Monozytopenese nach Übertritt aus dem Blut in das Gewebe.

Die Abbildung zeigt einen phagozytierenden Makrophagen im Liquor nach Subarachnoidalblutung: Hämosiderin (*gestrichelter Pfeil*), Bilirubinkristalle (*Pfeil*) (1000 \times , May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Makrophagen sind die Effektorzellen der Monozytopoese. Nach Ausreifung der Monozyten im Knochenmark werden diese in das periphere Blut abgegeben, wo sie durchschnittlich 3 Tage nachweisbar sind. Nach Übertritt der ► **Monozyten** in das Gewebe erfolgt die terminale Differenzierung zu den gewebsständigen Makrophagen mit der Fähigkeit zur Phagozytose. In Abhängigkeit des Organsystems bzw. Funktion werden die Makrophagen dabei unterschiedlich bezeichnet (► **Osteoklast**, Langerhans-Zellen, Alveolarmakrophagen, Kupffer-Sternzellen etc.). Die physiologische Funktion der Makrophagen umfasst die Phagozytose und den Abbau infektiöser Erreger und intrazellulärer Parasiten oder defekter und abgestorbener Zellen. Zudem sind sie antigenpräsentierende Zellen für die spezifische Immunabwehr durch T-Lymphozyten (► **T-Lymphozyt**).

Literatur

Neumann S, Lang H (1995) Entzündung – Monozyten und Makrophagen. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 1296–1299

Makrophosphatase, alkalische

- **Makroenzyme**
- **Phosphatase, alkalische**

Makroprolaktin

T. Arndt

Synonym(e) **Big-big-Prolaktin**

Englischer Begriff Macroprolactin

Definition Makromolekularer Komplex aus ► **Prolaktin** und zumeist ► **Immunglobulin G**-Antikörpern.

Beschreibung Das im menschlichen Serum vorliegende Prolaktin kann mit Gelfiltration in mehrere Fraktionen getrennt werden: ein 23-kDa-Prolaktinmonomer (vorherrschende Form im Serum), ein 45- bis 50-kDa-Prolaktindimer (sog. Big-Prolaktin) und eine >100-kDa-Fraktion, möglicherweise ein Aggregat mehrerer Prolaktinmoleküle (sog. Big-big-Prolaktin). Makroprolaktin ist ein Komplex aus Prolaktin und IgG-Molekülen hauptsächlich aus Prolaktin-Autoantikörpern mit einer Molmasse >100 kDa, die in der Big-big-Fraktion wandern.

Eine verminderte endogene Clearance dieser Komplexe führt zu deren Akkumulation in der Zirkulation. Sie bleibt ohne physiologische Wirkung, weil gewöhnlich die für die Rezeptorbindung wichtige Bindungsstelle im Prolaktinmolekül von der Komplexbildung betroffen ist. Unabhängig davon kann Makroprolaktin in Prolaktinimmunoassays mitreagieren und zu falsch hohen Prolaktinergebnissen und ggf. falsch positiven Befunden bzgl. einer (symptomatischen) Hyperprolaktinämie führen. Das Ausmaß dieser analytischen Störung ist testabhängig.

Um derartige Fehlinterpretationen von Immunoassay-Ergebnissen zu vermeiden, sollten hohe Prolaktinmessergebnisse nach Makroprolaktinfällung mit Polyethylenglykol (PEG) in einer zweiten Analyse überprüft werden. Der hierfür eingesetzte Prolaktintest muss allerdings bzgl. seiner korrekten Funktionalität in Gegenwart von PEG validiert sein. Ist das Messergebnis in der Zweitmessung signifikant niedriger als vor PEG-Fällung, kann auf eine Makroprolaktinämie geschlossen werden.

Klare Entscheidungsgrenzen zur Differenzierung einer Hyperprolaktinämie von einer Makroprolaktinämie wurden noch nicht definiert. Nach Übereinkunft wird eine Big-big-Fraktion von über 30–60 % des Gesamtprolaktins in der Gelfiltration als Makroprolaktinämie bezeichnet. Während eine gesicherte Hyperprolaktinämie, außerhalb einer Schwangerschaft, gewöhnlich Krankheitswert hat, ist dies für eine Makroprolaktinämie nicht der Fall. Letztere verläuft gewöhnlich symptomlos. Circa 30 % der „Hyperprolaktinämien“ müssen als idiopathisch bewertet werden. Mit der Diagnose einer Makroprolaktinämie ist eine Ursache für eine solche idiopathische Hyperprolaktinämie erfassbar.

Literatur

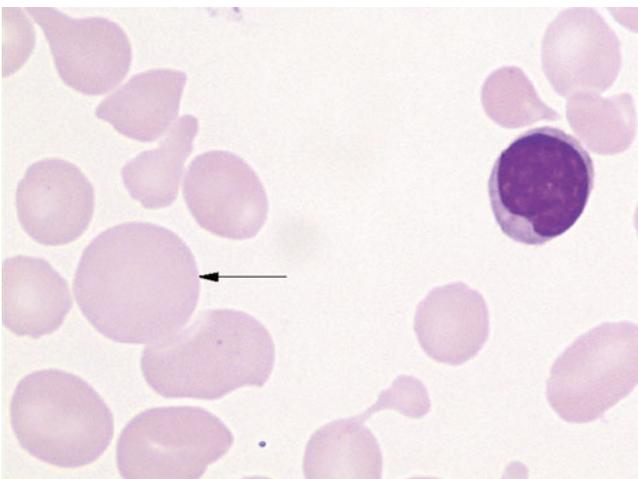
- Shimatsu A, Hattori N (2012) Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol* 2012: 167132
- Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ (2003) Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 49:1504–1509

Makrozyt

H. Baum

Englischer Begriff macrocyte

Definition Besonders großer Erythrozyt (*Pfeil*; 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Makrozyten sind besonders große ▶ **Erythrozyten** mit einem Durchmesser von 10–14 µm. Ihr Nachweis ist ein Zeichen einer gestörten Erythropoese (▶ **Erythropoese, ineffektive**). Sie können in erster Linie bei einer megaloblastären Anämie, aber auch bei hämolytischen Anämien nachgewiesen werden.

Literatur

- Koepfen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzell Diagnostik*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 170–171

MAK-Wert

- ▶ **Arbeitsplatzkonzentration, maximale**

Malaria

- ▶ **Plasmodien**

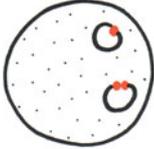
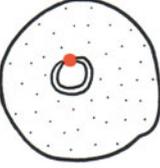
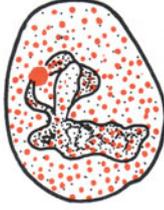
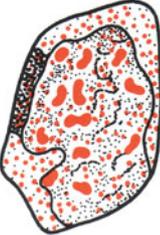
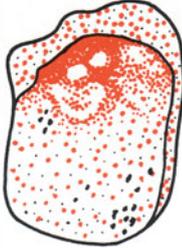
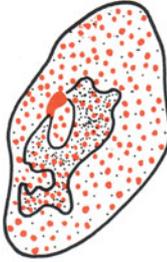
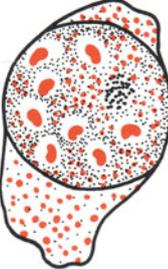
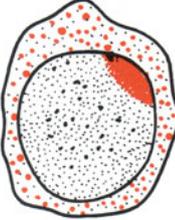
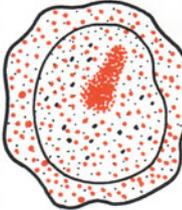
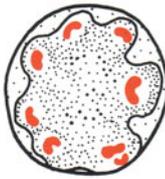
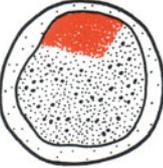
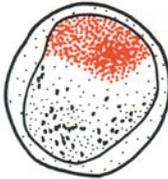
Malaria-Diagnostik

H. Baum

Englischer Begriff malaria diagnostic

Definition Nachweis von Plasmodien im „Dicken Tropfen“ oder Blutausschlag.

Beschreibung Die Diagnostik der Malaria erfolgt durch den direkten Erregernachweis im Blut. Im Fieberschub abgenommenes Blut soll möglichst rasch ausgestrichen und ein ▶ **Dicker-Tropfen** hergestellt werden. Nach Giemsa- oder ▶ **Pappenheim-Färbung** können die ▶ **Plasmodien** im Ausstrichpräparat als intraerythrozytäre Einschlüsse nachgewiesen werden. Angesichts ihrer individuellen Charakteristika kann auch eine Zuordnung zu den einzelnen Malariaformen erfolgen. Neben dem direkten morphologischen Erregernachweis können auch serologische und molekularbiologische Techniken zur Diagnostik und Differenzierung eingesetzt werden. In der Akutdiagnostik der Malaria haben diese Verfahren jedoch noch keine Bedeutung (Abb. 1).

	Junger Trophozoit (Ringform)	Älterer Trophozoit	Schizont	Makrogametozyt	Mikrogametozyt
<i>Plasmodium falciparum</i>		normalerweise im Ausstrich nicht vorhanden	normalerweise im Ausstrich nicht vorhanden		
<i>Plasmodium vivax</i>					
<i>Plasmodium ovale</i>					
<i>Plasmodium malariae</i>					

Malaria-Diagnostik, Abb. 1 Morphologie der Malariaerreger im Blutausstrich (Giemsa-Bandenfärbung). Das Chromatin der Parasiten stellt sich *rot* dar, das Zytoplasma blau (hier *schwarz*).

Die rötliche zytoplasmatische Tüpfelung der Erythrozyten entspricht Hämoinablagungen (Schüffner-Tüpfelung), die jedoch häufig nicht darstellbar sind (aus: Köhler et al. 2001)

Literatur

- Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl. Urban & Fischer-Verlag, München
- Seitz HM, Maier W (1994) Parasitologie – Plasmodien, Erreger der Malaria. In: Brandis H, Köhler W, Eggers HJ et al (Hrsg) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 658–665

Malariaerreger

- Plasmodien

Malatdehydrogenase

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) EC 1.1.1.37; MDH

Englischer Begriff malate dehydrogenase

Definition Ubiquitär in Geweben und Organen verbreitetes Enzym des Zitronensäurezyklus, das die NAD^+ -abhängige Oxidation von Malat zu Oxalacetat katalysiert und früher zur Diagnostik zellnekrotischer Prozesse, besonders der Leber, klinisch eingesetzt wurde.

Beschreibung MDH kommt als Enzym des Zitronensäurezyklus (Tricarbonsäurezyklus) in den Mitochondrien sowie zytosolisch als Enzym des Malat-Aspartat-Shuttle vor. Es katalysiert die NAD^+ -abhängige Oxidation von L-Malat zu Oxalacetat. MDH diente früher zur Diagnostik zellnekrotischer Leberschädigungen, der Myokardnekrose (Herzinfarkt) und der Megaloblastenanämie. Skelettmuskelnnekrosen (Rhabdomyolysen) und Karzinome gehen ebenfalls mit MDH-Erhöhungen einher. MDH-Bestimmungen sind in der Diagnostik heute obsolet.

MALDI

- Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

MALDI-TOF

- Massenspektrometrie

Malondialdehyd

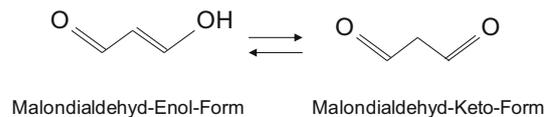
T. Arndt

Synonym(e) Propandial

Englischer Begriff malondialdehyde

Definition Hochreaktive Verbindung der Strukturformel $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ (s. Abbildung) mit Keto-Enol-Tautomerie. Oxidationsprodukt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren u. a. in der Zellmembran, dessen Plasmakonzentration als Maß für den sog. oxidativen Stress (► [Stress, oxidativer](#)) der Zellen gilt.

Die Abbildung zeigt die Strukturen der Enol- und der Ketoform von Malondialdehyd.



Beschreibung Malondialdehyd (Molmasse 72,06 g) wird insbesondere in der sog. Anti-Aging- oder orthomolekularen Medizin (► [Medizin, orthomolekulare](#)) als Kenngröße einer erhöhten Lipidoxidation durch freie Radikale interpretiert.

Untersuchungsmaterial Plasma; Probenversand: gefroren (Plasma in gekühlter Zentrifuge abtrennen); Stabilität: bei -18 °C 4 Wochen, bei $2\text{--}8\text{ °C}$ 12 Stunden.

Analytik HPLC nach Proteinfällung, Umsetzung mit Thio-barbitursäure oder 1-Methyl-2-Phenylindol zu einem ► [Fluorophor](#) und ► [Fluoreszenz](#)-Detektion.

Referenzbereich Die Angaben schwanken zwischen $<0,2$ und $<1,0\text{ }\mu\text{mol/L}$.

Diagnostische Wertigkeit Die diagnostische Aussagekraft der Malondialdehydbestimmung ist noch nicht hinreichend evaluiert.

Literatur

- Grune T, Siems W, Esterbauer H (1992) Comparison of different assays for malondialdehyde using thiobarbituric acid. Fresenius J Anal Chem 343:135

Maltase

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) Glukoamylase

Englischer Begriff Maltase; glucoamylase

Definition Glykohydrolase der intestinalen Bürstensaummembran, die unter Freisetzung von Glukose die Hydrolyse der $\alpha(1-4)$ -glykosidischen Bindung vom nicht reduzierenden Ende von Amylose, Amylopektin, Glykogen und Maltose katalysiert.

Beschreibung Maltase (EC 3.2.1.20) (Molmasse ca. 335 kDa) ist eine membranständige Glykohydrolase der intestinalen Bürstensaummembran insbesondere von Duodenum und Jejunum. Das Enzym besteht aus 2 Untereinheiten mit jeweils ähnlicher, vermutlich jedoch nicht gänzlich identischer katalytischer Aktivität.

Literatur

Semenza G, Auricchio S (1995) Small-intestinal disaccharidases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (Hrsg) The metabolic and molecular basis of inherited disease, Bd 3. McGraw-Hill, New York, S 4451–4480

Malvenfaktor

► Kryptopyrrol

Ma(Ma1, Ma2/Ta)-Autoantikörper

► Autoantikörper gegen Ma

Mancini-Technik

► Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Mandantenfähigkeit

► Multi-Lab-Fähigkeit

Mangan

D. Meißner und T. Arndt

Englischer Begriff manganese

Definition Mangan (chemisches Symbol: Mn) gehört zu den ► **Übergangsmetallen** mit der Ordnungszahl 25. Es ist ein essenzielles Spurenelement.

Struktur Mangan liegt in den Oxidationsstufen +2 bis +7 vor, wobei nur das divalente Kation eine essenzielle Funktion ausübt. Es ist Bestandteil zahlreicher Enzyme. Im Organismus liegt es an Proteine oder an andere organische Verbindungen gebunden vor.

Molmasse Relative Atommasse: 54,938.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Mangan wird über Nahrungsmittel und Getränke aufgenommen und im Dünndarm absorbiert. Im Blut liegt es als Mn(III)- β_1 -Globulin im Plasma und als Mn-Porphyrin in den Erythrozyten vor. Gespeichert wird es in Mitochondrien, hauptsächlich in Leber, Nieren und Pankreas, ferner in Knochenmark und Haar. Die Ausscheidung erfolgt zu 95 % über die Galle, in geringen Mengen über den Urin.

Körperbestand: 10–20 mg. Bedarf: <1 mg/Tag. Empfohlene Zufuhr: 2–5 mg/Tag. Tolerierbare Aufnahme: unbekannt. Manganreich sind Vollkorn, Hülsenfrüchte, Nüsse, Tee.

Halbwertszeit Zwei Phasen: 4 Tage mit einer Elimination von 30 % und 6–7 Wochen (70 %), bei beruflich exponierten Personen werden 15 Tage angenommen.

Funktion – Pathophysiologie Die Bedeutung des Mangans ergibt sich aus seiner hauptsächlich Funktion als Bestandteil oder Aktivator von Enzymen und damit aus seinem Einfluss auf wichtige physiologische Prozesse: Pyruvatcarboxylase (Glukoneogenese), Mevalonatkinase (Cholesterinsynthese), Mn-Superoxid-Dismutase (Schutz vor Radikalen), Glykosyltransferasen (Synthese der Glykosaminoglykane). Mangan ist mit der Blutgerinnung, der Spermatogenese und der Entwicklung des Zentralnervensystems verbunden und hat einen positiven Einfluss auf Herz-Kreislauf-Krankheiten.

Manganmangel beim Menschen ist bisher nicht entdeckt worden, auch ist die Umwelt kaum mit Mangan belastet. Erhöhte Aufnahme und Intoxikationen sind bei Arbeitern in Metallhütten, Braunsteinmühlen oder in der Metall-, Glas-, Keramik-, Düngemittel- und Farbenindustrie sowie bei der Herstellung von Trockenbatterien möglich. Je nach Belastung

sind unspezifische Beschwerden bis schwere Schädigungen des ZNS möglich, die von allgemeinen vegetativen Anzeichen über den sog. Manganismus bis zu den Symptomen des Parkinson-Syndroms reichen. Obwohl die neurotoxische Wirkung von Mangan noch weitgehend ungeklärt ist, nimmt man aus Ergebnissen der Speziationsanalyse an, dass bestimmte Manganspezies mit niedermolekularen Liganden (z. B. Manganzitrat), die bei Manganüberschuss vermehrt im Serum und in der Zerebrospinalflüssigkeit gefunden wurden, eine wichtige Rolle spielen. Mangan zeigt mutagene und karzinogene Wirkungen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Urin.

Probenstabilität 20 °C 7 Tage, 4–8 °C 14 Tage, –20 °C 1 Jahr.

Präanalytik Hohe Kontaminationsgefahr durch Abnahmege­räte (Kanülen!), Gefäße, Reagenzien. Geprüfte spurenelement­freie Materialien verwenden, unter Reinraumbedingungen arbeiten. Hämolyse führt zu falsch-hohen Werten im Serum. Spektrale Interferenzen durch Untergrundkompensation und Matrixinterferenzen durch Matrixmodifier korrigieren.

Analytik Elektrothermische Atomabsorptionsspektrometrie, ► [Inductively coupled plasma](#), Neutronenaktivierungsanalyse.

Konventionelle Einheit µg/L (d).

Internationale Einheit nmol/L (d).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit nmol/L (d) = 18,202 × µg/L (d), µg/L (d) = 0,05494 × nmol/L (d).

Referenzbereich – Erwachsene Vollblut: 6,0–11,0 µg/L (110–200 nmol/L); Serum/Plasma: 0,3–1,1 µg/L (5–20 nmol/L); Urin: <1,5 µg/L (<27 nmol/L) (Thomas).

Referenzbereich – Kinder Serum/Plasma: 0,2–0,7 µg/L (3–13 nmol/L) (Rükgauer 2005), Vollblut und Urin s. Erwachsene.

Indikation Patienten mit unklaren toxikologischen Beschwerden. Verdacht auf Vergiftung durch Mangan.

Interpretation

- Erhöhte Werte findet man bei Belastung, wenn das Mangan in resorptionsfähiger Form aufgenommen wird. Die Serumwerte sind auch erhöht bei ischämischer Herzkrankheit, Zirrhose und Hepatitis, speziell wenn die Ausscheidung gestört ist.

- BAR-Wert (Blut): 15 µg/L (BAT-Liste in DFG 2017)
- Grenzwert im Trinkwasser: 0,05 mg Mn/L (Trinkwasser-VO 2016)

Diagnostische Wertigkeit Erkennen einer übermäßigen Aufnahme, Belastung oder Vergiftung durch Mangan.

Literatur

- DFG (2017) Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 53. MAK- und BAT-Liste 2017. Wiley-VCH, Weinheim
- Meißner D (2002) Mangan. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 233–234
- Rükgauer M (2005) Mangan. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt am Main, S 495–496
- Trinkwasser-VO (2016) Trinkwasserverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 10.03.2016. https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkwv_2001/gesamt.pdf. Zugegriffen am 28.08.2017

Männliche Sexualhormone

- [Androgene](#)

Mannose-Lektin-Weg

- [Komplementsystem, Mannoseweg](#)

Mantelzone

H. Baum

Englischer Begriff mantle zone

Definition Morphologisch abgrenzbarer Bereich um das Keimzentrum der sekundären Follikel im lymphatischen Gewebe und der Milz.

Beschreibung Das ► [Keimzentrum](#) der ► [Sekundärfollikel](#) des lymphatischen Gewebes wird von einem Mantel von B-Lymphozyten (► [B-Lymphozyt](#)) umgeben, die auf ihrer Oberfläche überwiegend Pan-B-Zellantigene sowie ► [Immunglobulin D](#) und ► [Immunglobulin M](#) exprimieren. Es handelt sich dabei um naive, aktiv zirkulierende reife B-Zellen. Daneben können auch Memory-B-Zellen in der Mantelzone nachgewiesen werden.

Literatur

Sagaert X, De Wolf-Peeters C (2003) Classification of B-cells according to their differentiation status, their micro-anatomical localisation and their development lineage. *Immunol Lett* 90:179–186

M-Antigen

► [MNS-Blutgruppensystem](#)

M30-Antigen

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) CK18-Asp396-NE; M30

Englischer Begriff M30 antigen

Definition Das M30-Antigen ist ein Zytokeratin-18-Fragment, das durch spezifische Caspasenspaltung der Peptidbindung 396–397 am C-Terminus während der frühen Apoptose entsteht. Hierbei wird ein Neopepitop freigelegt, das durch die M30-Antikörper detektiert wird.

Struktur Die sauren Zytokeratine 18 (CK18) sind Typ-I-Intermediärfilamente (IF) und liegen in epithelialen Zellen im Verbund mit basischen Zytokeratinen (IF Typ II), insbesondere mit CK8, vor. Im frühen Stadium des apoptotischen Zelltods entsteht durch eine erste Caspasenspaltung des CK18 am Aspartat in Position 396 ein etwa 40 kDa großes CK18-Fragment; durch eine weitere Spaltung am Aspartat in Position 238 ein zusätzliches etwa 24 kDa großes CK18-Fragment während der späteren Apoptose. Beide werden durch die M30-Antikörper erfasst, die das Neopepitop an der C-terminalen Schnittstelle (Aminosäuren 387–396) detektieren.

Molmasse Etwa 40 kDa bzw. 24 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination CK18 finden sich in Zellen epithelialen Gewebes sowie in Tumorzellen. Intrazellulär kommen ihnen neben stabilisierenden auch funktionelle Aufgaben zu. Durch Fragmentierung werden CK18 wie auch andere Zytokeratine (z. B. CK19-Fragmente, CYFRA 21-1) löslich und können im Serum nachgewiesen werden. Die Freisetzung erfolgt bei Zelltodvorgängen aller Art, z. B. Apoptose, Nekrose und Autophagie. Während die CK18- und CK19-Fragmente keine Zelltodspezifität aufweisen, werden CK18-Asp396-NE (M30-Antigene) nur beim apoptotischen Zelltod nach entsprechender Spaltung durch

die Caspasen 9 bzw. 3 freigesetzt. Das Verhältnis von CK18-Asp396-NE zu Gesamt-CK18 (detektierbar im M65-Test; ► [M65-Antigen](#)) wird von einigen Gruppen zur Unterscheidung der vorliegenden spontanen oder induzierten Zelltodprozesse vorgeschlagen.

Funktion – Pathophysiologie Eine vermehrte Freisetzung der M30-Antigene wurde bei verschiedenen epithelialen Tumoren beschrieben, u. a. beim Mamma-, Lungen-, gastro-intestinalen, gynäkologischen, Hoden- und Prostatakarzinomen. Außerdem wurden erhöhte M30-Serumkonzentrationen bei Patienten mit Sepsis und mit benignen hepatischen Erkrankungen gefunden. Während einer systemischen Chemotherapie stiegen die M30-Werte bereits nach 24–48 Stunden deutlich an.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik Enzymimmunoassay (EIA).

Konventionelle Einheit U/L.

Referenzbereich – Erwachsene Keine Grenzwerte verfügbar.

Interpretation Aufgrund der beträchtlichen individuellen Streuung der M30-Werte bei gesunden Personen und unterschiedlicher Ergebnisse in klinischen Studien existieren derzeit keine verbindlichen Grenzwerte. In mehreren Studien weisen Tumorpatienten höhere Serum-M30-Werte als Kontrollpersonen auf. Allerdings wurden auch erhöhte Werte bei differenzialdiagnostisch relevanten benignen Erkrankungen beschrieben, sodass die diagnostische Wertigkeit derzeit limitiert ist. Der frühe Anstieg der M30-Werte 24–48 Stunden nach systemischer Chemotherapie war in einzelnen Studien mit dem späteren Therapieansprechen assoziiert. Allerdings sind diese Ergebnisse nicht durchgängig. Auch die prognostische Wertigkeit von M30 bei Tumorpatienten ist noch fraglich. Umfassende klinische Studien mit derzeit etablierten Biomarkern für die einzelnen Tumorentitäten stehen noch aus. Momentan wird in Studiensettings das Verhältnis von CK18-Asp396-NE zu Gesamt-CK18 zur Differenzierung der Zelltodprozesse Apoptose und Nekrose verwendet.

Diagnostische Wertigkeit Noch unklar; evtl. Prädiktion des Therapieansprechens und Prognose.

Literatur

Leers MP, Kölgen W, Björklund V et al (1999) Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. *J Pathol* 187:567–572

- Linder S (2007) Cytokeratin markers come of age. *Tumour Biol* 28:189–195
- Linder S, Olofsson MH, Herrmann R, Ulukaya E (2010) Utilization of cytokeratin-based biomarkers for pharmacodynamic studies. *Expert Rev Mol Diagn* 10:353–359

M65-Antigen

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) CK18-Fragmente; M65

Englischer Begriff M65 antigen

Definition Mit dem M65-Test werden alle Zytokeratin-18-Fragmente nachgewiesen.

Struktur Die sauren Zytokeratine 18 (CK18) sind Typ-I-Intermediärfilamente (IF) und liegen in epithelialen Zellen im Verbund mit basischen Zytokeratinen (IF Typ II), insbesondere mit CK8, vor. Während des Zelltods entstehen u. a. die löslichen CK18-Fragmente, die mit dem M65-Test erfasst werden. Die beiden Antikörper M5 und M6 des M65-Tests binden zwischen den Aminosäuren 300 und 380 und detektieren sowohl intakte wie auch Caspasen-gespaltene CK18-Fragmente. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen dem M65-Test und dem ► [Tissue polypeptide specific antigen](#)-(TPS)-Assay, der ebenfalls CK18-Fragmente nachweist; allerdings sind beide Teste nicht identisch.

Molmasse 43 kDa und kleinere Fragmente.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination CK18 finden sich in Zellen epithelialen Gewebes sowie in Tumorzellen. Intrazellulär kommen ihnen neben stabilisierenden auch funktionelle Aufgaben zu. Durch Fragmentierung während des Zelltods werden CK18 wie auch andere Zytokeratine (z. B. CK19-Fragmente, CYFRA 21-1) löslich und können im Serum nachgewiesen werden. Die Freisetzung erfolgt bei Zelltodvorgängen aller Art, z. B. ► [Apoptose](#), Nekrose und Autophagie. Mit dem M65-Test werden alle Arten von Zytokeratin-18-Fragmente nachgewiesen, d. h. die kompletten CK18 wie auch die durch M30-Antikörper (s. u. ► [M30-Antigen](#)) detektierten Fragmente. Das Verhältnis von CK18-Asp396-NE (M30) zu Gesamt-CK18 (M65) wird von einigen Gruppen zur Unterscheidung von apoptotischen und nekrotischen Zelltodprozessen vorgeschlagen.

Funktion – Pathophysiologie Eine vermehrte Freisetzung der CK18-Fragmente (M65) wurde bei einer Vielzahl epithelialer Tumoren beschrieben, u. a. bei Mamma-, Lungen-, HNO-, gastrointestinalen, gynäkologischen und Prostatakarzinomen. Außerdem wurden erhöhte CK18-Serumkonzentrationen bei Patienten mit benignen, insbesondere hepatischen Erkrankungen gefunden. Während einer systemischen Chemotherapie stiegen die CK18-Werte bereits nach 24–48 Stunden deutlich an.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik Enzymimmunoassay (EIA).

Konventionelle Einheit U/L.

Referenzbereich – Erwachsene Keine Grenzwerte verfügbar.

Interpretation Aufgrund der beträchtlichen individuellen Streuung der M65-Werte bei gesunden Personen und unterschiedlicher Ergebnisse in klinischen Studien existieren derzeit keine verbindlichen Grenzwerte. In mehreren Studien weisen Tumorpatienten höhere Serum-M65-Werte als Kontrollpersonen auf, wobei der Unterschied der Patientengruppen häufig deutlicher ausfällt als bei M30. Allerdings wurden auch erhöhte Werte bei differenzialdiagnostisch relevanten benignen Erkrankungen beschrieben, weshalb die diagnostische Wertigkeit derzeit noch unklar ist. Der frühe Anstieg der M65-Werte 24–48 Stunden nach systemischer Chemotherapie war in einzelnen Studien mit dem späteren Therapieansprechen assoziiert. Auch wurde bei einzelnen Tumoren eine prognostische Wertigkeit von M65 beschrieben. Umfassende klinische Studien mit derzeit etablierten Biomarkern für die einzelnen Tumorentitäten stehen noch aus. Momentan wird in Studiensettings das Verhältnis von CK18-Asp396-NE (M30) zu Gesamt-CK18 (M65) zur Differenzierung der Zelltodprozesse Apoptose und Nekrose verwendet.

Diagnostische Wertigkeit Noch unklar; evtl. Prädiktion des Therapieansprechens und Prognose.

Literatur

- Kramer G, Erdal H, Mertens HJ et al (2004) Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Res* 64:1751–1756
- Linder S, Olofsson MH, Herrmann R et al (2010) Utilization of cytokeratin-based biomarkers for pharmacodynamic studies. *Expert Rev Mol Diagn* 10:353–359

Scott LC, Evans TR, Cassidy J et al (2009) Cytokeratin 18 in plasma of patients with gastrointestinal adenocarcinoma as a biomarker of tumour response. *Br J Cancer* 101:410–417

M(1-9)-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Mitochondrien

MAO

- ▶ Maximal acid output
- ▶ Monoaminoxidase im Serum

Marburger Liquor-Modell

T. O. Kleine

Synonym(e) Physiologie von Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)

Englischer Begriff Marburg model for formation and diagnostics of human cerebrospinal fluid

Definition Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) ist eine Mischung aus Ventrikelliquor (V-CSF), Subokzipitalliquor (SOP-CSF) und Lumballiquor (Lumbal-CSF).

Beschreibung V-CSF in 2 Seitenventrikel mit ≤ 1 Leukozyt/ μl , zurückgedrängt aus Ventrikel V3 (weniger V4) mit ≤ 3 Leukozyten/ μl , gepresst durch 6 zirkumventrikuläre Organe (CVOs) (▶ [Liquor cerebrospinalis](#)) aus Blut in V-CSF: kleine lymphozytäre Zellen >> größere monozytäre Zellen (▶ [Liquor-Monozyten](#)); V-CSF in V3 und V4 fließt in SOP-Liquor und hauptsächlich kranial in Schädelkalotte, um in Arachnoidvilli resorbiert zu werden. Nur ein Teil SOP-CSF gelangt in den Spinalraum und wird modifiziert durch Flüssigkeitsabfluss in Nervenscheiden der Spinalnerven. In Lumbal-CSF fließt etwas Lymphe aus Ductus thoracicus zurück und erhöht die Leukozytenzahl auf ≤ 5 Leukozyten/ μl (▶ [Liquor-Zellzählung, mikroskopisch](#)).

Das Marburg Liquor-Modell erklärt variierende Proteinkonzentration in CSF: In V-CSF 50–180 mg/L, in SOP-CSF 133–267 mg/L Gesamtprotein: Blut-Plasma, filtriert durch Molekularsieb in „tight junctions“ von Choroidepithel von 4 Plexus choroidei, lokalisiert in V1, V2, V3, V4

(Blutkapillaren in Choroidplexus ohne „tight junctions“ im Gegensatz zu ZNS-Kapillaren); filtrierte Blutproteine werden gemischt mit Lymphproteinen aus Ductus thoracicus auf 209–412 mg/L Gesamtprotein in Lumbal-CSF (▶ [Liquor-Protein](#)).

Variierende Einflussgrößen sind: Blutdruck für Blutleukozyten und Plasmaproteine; Körperhaltung (Stehen, Liegen), tief Atmen, Pressen, Husten, Nießen u. a. m. für Lymphrückfluss aus Ductus thoracicus.

Stichworte, auf die verwiesen wird:

- ▶ [Liquor cerebrospinalis](#)
- ▶ [Liquor-Monozyten](#)
- ▶ [Liquor-Zellzählung, mikroskopisch](#)
- ▶ [Liquor-Protein](#)

Querverweise ▶ [Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste](#); ▶ [Liquor cerebrospinalis](#); ▶ [Zelluläre Immunüberwachung des ZNS \(HLA-DR+ Lymphozyten\)](#)

Literatur

Kleine TO (2015) Cellular immune surveillance of central nervous system bypasses blood-brain barrier and blood-cerebrospinal-fluid barrier: revealed with the New Marburg Cerebrospinal-Fluid Model in healthy humans. *Cytometry A* 87:227–243

Marginalzone

H. Baum

Englischer Begriff marginal zone

Definition Äußerer Teil der Mantelzone der sekundären Follikel des lymphatischen Gewebes.

Beschreibung Der äußere Teil der ▶ [Mantelzone](#) der ▶ [Sekundärfollikel](#) der lymphatischen Gewebe wird als Marginalzone bezeichnet. Diese Zone ist am ausgeprägtesten in den lymphatischen Geweben, in denen der Zufluss an Antigenen besonders hoch ist, wie in der weißen Pulpa der Milz, den Peyer'schen Plaques oder den Tonsillen. Die Zellen der Marginalzone setzen sich aus T-Lymphozyten (▶ [T-Lymphozyt](#)), Granulozyten, Plasmazellen (▶ [Plasmazelle](#)), kleinen Lymphozyten und den sog. Marginalzonen-B-Lymphozyten zusammen. Letztere sind durch ein weiteres Zytoplasma und einen blassen, zentral gelegenen Kern charakterisiert

(monozytoide B-Zellen). Diese B-Zellen können T-Zell-unabhängig durch Antigene vom Typ 2, wie Polysaccharide von Bakterienkapseln, direkt stimuliert werden.

Literatur

Sagaert X, De Wolf-Peeters C (2003) Classification of B-cells according to their differentiation status, their micro-anatomical localisation and their development lineage. *Immunol Lett* 90:179–186

Marihuana

► [Hanf](#)

Marker, klinisch-chemischer

► [Kenngröße, klinisch-chemische](#)

Markierung mit Fluoreszenzfarbstoffen

► [Fluoreszenzmarkierung](#)

Markierung pathologischer Analyseergebnisse

O. Colhoun

Englischer Begriff marking

Definition Kennzeichnung eines Messwertes (s. ► [Messwert](#)) in der Labor-EDV.

Beschreibung Die jeweilige Kennzeichnung weist auf Über- oder Unterschreitung des Referenzbereiches (in mehreren möglichen Ausprägungen von leicht bis extrem pathologisch; s. ► [Referenzbereich, biologischer](#), ► [Referenzbereich, dosisbezogener](#)) oder präanalytische ► [Einflussgrößen](#) (Hämolyse, Hyperbilirubinämie etc.) hin, die bei der Beurteilung des Messwertes mit einbezogen werden müssen. Die jeweiligen Beurteilungsgrenzen sind in den ► [Stammdaten](#) der ► [Labor-EDV](#) für die Messgröße hinterlegt.

Markierungsbeleg

► [Anforderungsbeleg](#)

Masern-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff measles virus

Beschreibung des Erregers Morbilli-Virus aus der Familie der *Paramyxoviridae*. Die Viruspartikel sind von pleomorpher Gestalt und haben eine Größe von 110–250 nm. Sie enthalten ein unsegmentiertes, einzelsträngiges RNA-Genom negativer Polarität. Zusammen mit Nukleokapsidprotein, Phosphoprotein und Polymerase bildet die RNA einen helikalen Ribonukleoproteinkomplex, der von einer Lipidhülle umgeben ist. Diese wird an der Innenseite von einem Matrixprotein ausgekleidet, während außen Spikes aus Hämagglutinin und Fusionsprotein erscheinen. Im Gegensatz zu anderen Paramyxo-Viren enthält das Masern-Virus keine Neuraminidase. Es existiert nur ein einziger Serotyp, der eine hohe Antigenstabilität besitzt. Das Virus ist sehr empfindlich gegenüber Hitze, Licht, UV-Strahlung, Detergenzien und Desinfektionsmitteln.

Erkrankungen Die Masern sind eine weltweit verbreitete, hoch fieberhafte und schwere Infektionskrankheit, die überwiegend im Kindesalter auftritt. Morbidität und Mortalität sind vor allem in Entwicklungsländern sehr hoch. Nach Angaben der WHO starben im Jahr 2015 weltweit 14.400 Personen an Masern. In Europa ist die Zahl der Masernfälle seit Einführung der Schutzimpfung stark zurückgegangen, von 850.000 (1980) auf nur noch etwa 3000 (2015), davon 6 % gemeldete Fälle in Deutschland. Jedoch treten immer wieder lokale Epidemien auf. Das einzige natürliche Reservoir des Masern-Virus ist der Mensch. Die Übertragung des hochkontagiösen Erregers erfolgt durch Tröpfcheninfektion sowie durch Kontakt mit Nasopharyngealsekret. Akute Masern beginnen nach einer Inkubationszeit von ca. 10 Tagen mit einem katarrhalischen Prodromalstadium (Fieber, Rhinitis, Pharyngitis, Husten, Konjunktivitis). Pathognomonisch sind die Koplik-Flecken der Wangenschleimhaut. Am 14.–15. Inkubationstag tritt unter erneutem Fieberanstieg das charakteristische makulopapulöse Masernexanthem auf. Es erscheint zunächst hinter den Ohren und im Gesicht, breitet sich rasch auf den gesamten Körper aus und klingt nach 5–7 Tagen wieder ab. Häufig liegt eine generalisierte Lymphadenopathie vor. Zudem führen Masern zu einer tran-

sienten Schwächung des Immunsystems und damit zu einer Prädisposition für bakterielle Sekundärinfektionen mit Otitis media, Bronchitis, Pneumonie, Myokarditis und Diarrhoe. Nur bei 0,1 % der Erkrankungen kommt es zu einer Meningoenzephalitis, diese verläuft jedoch in einem Fünftel der Fälle tödlich, bei weiteren 30 % bleiben dauerhafte Schädigungen des Gehirns zurück.

Zu den folgenschwersten Komplikationen zählen die akute postinfektiöse Enzephalitis (Inzidenz: 1:1000 Masernfälle) und die stets tödlich verlaufende subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE; Latenz: 7–10 Jahre; Inzidenz: 7–11 pro 100.000 Masernfälle). Eine Maserninfektion während der Schwangerschaft kann zu Abort, Früh- oder Totgeburt führen.

Die Therapie erfolgt symptomatisch. Zur Prävention wird eine aktive Immunisierung mit attenuiertem Lebendimpfstoff empfohlen, in der Regel als Kombinationsimpfung: Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV-Vakzine). Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod an Masern sowie der direkte oder indirekte Nachweis des Erregers sind meldepflichtig.

Analytik Direktnachweis des Masern-Virus mittels RT-PCR (► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**), direkter Immunfluoreszenz oder Antigen-ELISA (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**). Zur Virusanzucht werden Kulturen aus Affenrienzellen eingesetzt, im positiven Fall beobachtet man einen zytopathischen Effekt (mit Synzytienbildung).

Serologie: Antikörperbestimmung durch ► **Enzymimmunoassay** (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassays), indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) unter Verwendung Masern-Virus-infizierter Kulturzellen, Hämagglutinationshemmtest, Komplementbindungsreaktion oder ► **Neutralisationstest**.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Das Virus wird in der Regel nicht direkt nachgewiesen. Zur Differenzialdiagnose werden Nasen-, Rachen-, Bronchialsekret und Konjunktivalflüssigkeit untersucht. Bis zur Weiterverarbeitung muss das Material bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit Die Diagnose der Masern kann häufig aufgrund der typischen klinischen Symptomatik gestellt werden, manchmal in Verbindung mit der aktuellen

epidemischen Situation. Aufgrund der zunehmenden Seltenheit des Krankheitsbilds gewinnt die Labordiagnostik jedoch an Bedeutung. Mittels RT-PCR kann bereits im frühen Krankheitsstadium (Exanthembeginn) ein schneller Virusnachweis erfolgen. Bei positivem RNA-Nachweis lässt sich auch der Genotyp des Erregers feststellen, wodurch Infektionsquellen und Transmissionswege erkundet und zwischen Wild- und Impfstämmen differenziert werden kann. Die Virusanzucht ist dagegen aufwendig und nicht sehr zuverlässig. Weder beim RNA-Nachweis noch bei der Virusisolierung rechtfertigt ein negatives Ergebnis den Ausschluss einer Masernerkrankung.

Sicherster Marker akuter Masern sind virusspezifische IgM-Antikörper. Sie können bei 50 % der Patienten bereits 3 Tage nach Exanthembeginn nachgewiesen werden, bei mehr als 90 % innerhalb von 10 Tagen. Ein positiver IgM-Nachweis sollte mit einem virusspezifischen IgG-Test bestätigt werden. Eine Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg des spezifischen IgG gelten als beweisend für eine frische Infektion. In Zweifelsfällen untersucht man die Avidität des spezifischen IgG; ist sie hoch, ist eine akute Maserninfektion unwahrscheinlich. Bei Verdacht auf eine Masern-Enzephalitis werden spezifische, intrathekal synthetisierte IgG-Antikörper im Liquor bestimmt: SSPE-Patienten zeigen extrem hohe IgG-Titer in Serum und Liquor. Die Möglichkeit von Kreuzreaktionen mit anderen Paramyxoviren ist zu berücksichtigen. Als Differenzialdiagnosen sind u. a. Scharlach, Röteln, Kawasaki-Syndrom und Arzneimittelexantheme auszuschließen.

Literatur

- Darai G, Handermann M, Sonntag HG, Tidona CA, Zöller L (Hrsg) (2009) Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen, 3. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg/Berlin/New York, S 512–515
- Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München, S 641–644

Maske

O. Colhoun

Synonym(e) **Bildschirmmaske**

Englischer Begriff mask

Definition Formularartiger Eingabebildschirm des ► **Labor-EDV**-Systems, der zum Ausfüllen vorgegebener Felder dient.

Beschreibung Die Maske besteht aus beschreibbaren Feldern, sog. Eingabefeldern (z. B. für Patientenname, Auftragsnummer, Material, angeforderte Analysen). In Laborinformationssystemen mit grafischer Benutzeroberfläche stehen eine Reihe sinnvoller Formularfeatures zur Verfügung: Auswahlfelder, Rollbalken, Ankreuzfelder, Arbeitsblattreiter etc.

Maßanalyse

► Titration

Masse, exakte und akkurate

B. Güssregen

Englischer Begriff exact mass; accurate mass

Beschreibung Die exakte Masse ist die Masse, die durch Aufsummierung der Massen der Isotope des Moleküls erhalten wird. Die akkurate Masse ist die Masse, die durch hochaufgelöste Massenspektrometrie gemessen wird (3–4 Stellen hinter dem Komma genau).

Masse, molare

T. Arndt

Englischer Begriff molecular mass

Definition Die auf die Stoffmenge 1 Mol bezogene Atom- bzw. Molekülmasse wird als molare Masse eines Stoffes bezeichnet. Sie hat die Einheit g/mol. Dabei entspricht 1 Mol einer Substanz jener Stoffmenge (Teilchenzahl), die aus ebenso vielen Teilchen besteht, wie Kohlenstoffatome in genau 12 g des Kohlenstoffisotops ^{12}C enthalten sind, also $6,022 \times 10^{23}$ (Loschmidt- bzw. Avogadro-Zahl).

Beschreibung Im Jahr 1961 wurde beschlossen, die Atommassen einheitlich auf das zu 98,893 % im Kohlenstoff enthaltene leichteste Isotop der Masse 12 [^{12}C] zu beziehen. Auf die ^{12}C -Atommasse bezogen hat z. B. Wasserstoff eine relative Atommasse von 1,008, Sauerstoff von 15,999 und Kohlenstoff (Isotopengemisch) von 12,011. Die relative Atommasse ist dimensionslos.

Addiert man die relativen Atommassen der in einem Molekül enthaltenen Atome (z. B. für H_2O : $1,008 + 1,008 + 15,999 = 18,015$), erhält man die relative Molekülmasse (früher Molekulargewicht oder Molekularmasse) der Verbindung.

Die Masse von 1 Mol eines Elements oder einer Verbindung (früher Molmasse) ist numerisch identisch mit der relativen Molmasse, hat jedoch die Einheit g.

Masse, molare, Tab. 1 Molare Masse: Begriffe

Begriff	Bedeutung	Symbol und Beispiel
Atommasse	Masse eines einzelnen Atoms	$m_{\text{H}} = 1,673 \times 10^{-24} \text{ g}$
Molekülmasse	Masse eines einzelnen Moleküls (entspricht der Summe der Atommassen aller am Aufbau eines Moleküls beteiligten Atome)	$m_{\text{H}_2} = 3,346 \times 10^{-24} \text{ g}$
Molmasse	Masse von Mol, Atom oder Verbindung	1 Mol H = 1,008 g 1 Mol H_2 = 2,016 g 1 Mol Glukose = 180,16 g 1 Mol Transferrin = ca. 79600 g = 79600 Da = 79,6 kDa
Relative Atommasse („Atomgewicht“)	Relatives Gewicht des Atoms im Verhältnis zu 1/12 der Masse eines Atoms des Kohlenstoffisotops ^{12}C	$A_{\text{r}}(\text{H}) = 1,008$
Relative Molekülmasse („Molekulargewicht“)	Relatives Gewicht eines Moleküls im Verhältnis zu 1/12 der Masse eines Atoms des Kohlenstoffisotops ^{12}C	$M_{\text{r}}(\text{H}_2) = 2,016$
Molare Masse	Relatives Gewicht eines Mols, eines Elements oder einer Verbindung im Verhältnis zu 1/12 eines Mols des Kohlenstoffisotops ^{12}C	$M_{\text{H}} = 1,008 \text{ g/mol}$ $M_{\text{H}_2} = 2,016 \text{ g/mol}$
Grammatom	Den relativen Atommassen numerisch entsprechende Atommenge (historische Mengenangabe)	1 Grammatom (TOM) H = 1,008 g H
Grammmolekül	Den relativen Atommassen numerisch entsprechende Molekülmenge (historische Mengenangabe)	1 Grammmolekül $\text{H}_2 = 2,016 \text{ g H}_2$
Mol	Zähleinheit, Definition	1 Mol H = $6,022 \times 10^{23}$ H-Atome 1 Mol $\text{H}_2 = 6,022 \times 10^{23}$ H_2 -Atome

In der organischen Chemie und Biochemie wird häufig das Dalton als Masseinheit verwendet. Dabei entspricht ein Dalton (D oder Da) der Masse eines Wasserstoffatoms ($1,66 \times 10^{-24}$ g) und ist damit gleich der atomaren Grundeinheit. Ein Kohlenstoffatom hat die Masse von 12 Da, ein Wassermolekül von 18 Da. Die Masseinheit Dalton wird allerdings meist nur bei großen Molekülen wie Peptiden und Proteinen verwendet, im vorliegenden Lexikon für Verbindungen mit einer molaren Masse von ≥ 1000 g/mol (= Molmasse ≥ 1000 g).

Die IUPAC-Nomenklatur wurde und wird oft nicht konsistent angewandt. In der Literatur sind deshalb weitere Begriffe zu finden (Tab. 1).

Literatur

Holleman AF, Wiberg E (1995) Lehrbuch der Anorganischen Chemie. W. de Gruyter, Berlin/New York

Masse, monoisotopische

B. Güssregen

Englischer Begriff monoisotopic mass

Beschreibung Mit monoisotopischer Masse wird die Molmasse bezeichnet, die sich aus den häufigsten Isotopen berechnen lässt. Beispielsweise für CH_3Cl ergibt sich aus ^{12}C , ^1H und ^{35}Cl eine monoisotopische Masse (Molmasse) von 49,9923 g.

Literatur

Murray KK et al (2005) IUPAC standard definitions of terms relating to mass spectrometry. www.msterms.com

Masse, spezifische

► [Dichte, spezifische und relative](#)

Maßeinheit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Einheit](#); [Einheit im Messwesen](#)

Englischer Begriff measurement unit

Definition Reelle skalare Größe, durch Vereinbarung definiert und angenommen, mit der jede andere Größe gleicher Art verglichen werden kann, um das Verhältnis der beiden Größen als Zahl auszudrücken (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Masse-Ladungs-Verhältnis

► [Massenspektrometrie](#)

Massenbestimmung, akkurate

► [Präzisionsmassenbestimmung](#)

Massenbestimmung, exakte

► [Präzisionsmassenbestimmung](#)

Massendefekt

B. Güssregen

Englischer Begriff mass deficiency; mass defect

Beschreibung Als Massendefekt bezeichnet man in der Kernphysik den Masseunterschied zwischen der tatsächlichen Masse eines Atomkerns und der größeren Summe der Massen der in ihm enthaltenen einzelnen Nukleonen (Protonen und Neutronen). Der Massendefekt resultiert aus der Kernbindungsenergie der Nukleonen. So beträgt z. B. die Masse des Iod-Isotops ^{127}I nicht 127 u, sondern 126,904477 u, der Massendefekt beträgt 0,095 u.

IUPAC: Differenz zwischen monoisotopischer Masse (► [Masse, monoisotopische](#)) und Nominalmasse eines Moleküls oder Atoms.

Literatur

Murray KK et al (2005) IUPAC standard definitions of terms relating to mass spectrometry. www.msterms.com

Massendichte

► Dichte, spezifische und relative

Massenspektren-Bibliothek

► Bibliotheksuche

Massenspektrometrie

B. Güssregen

Synonym(e) MS; Tandem-Massenspektrometrie

Englischer Begriff mass spectrometry

Definition Analytisches Verfahren, das Ionen entsprechend ihres Verhältnisses Masse/Ladung (m/z) auftrennt und detektiert.

Beschreibung In der Massenspektrometrie wird die zu untersuchende Probe im Hochvakuum in den gasförmigen Zustand überführt und ionisiert. Als bewegte geladene Teilchen lassen sich die Ionen in einem Analysator auf verschiedene Weise nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis (m/z) auftrennen und anschließend detektieren. Die Registrierung der im Massenspektrometer (Abb. 1) aufgetrennten Ionen erfolgt entweder auf einer Photoplatte oder häufiger als Ionen-

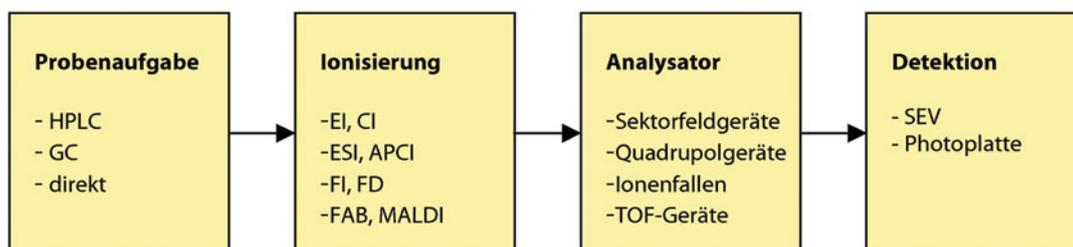
strom mit einem Sekundärelektronenvervielfacher („electron multiplier“).

Im ersten Fall spricht man von Massenspektroskopie, im zweiten von Massenspektrometrie. Die Massenspektrometrie findet u. a. Anwendung in der Bestimmung der Molekülmasse einer chemischen Verbindung und in der Peptidanalytik. Häufig resultiert aus der Ionisierung eine Fragmentierung des Moleküls, wodurch wertvolle Informationen über die Struktur einer chemischen Verbindung erhalten werden können. In der klinischen Chemie sind die Identifizierung sowie die Quantifizierung von Arzneimitteln bzw. Drogen Hauptanwendungsgebiete der Massenspektrometrie. Der qualitative Nachweis von Drogen erfolgt häufig durch die Kopplung der ► **Gaschromatographie** mit Massenspektrometrie (GC-MS). Nach geeigneter Derivatisierung (z. B. Acetylierung) der zu analysierenden Probe werden die erhaltenen Massenspektren mit Substanzbibliotheken verglichen und identifiziert (► **Bibliotheksuche**). Die Quantifizierung von chemischen Substanzen erfolgt nach der internen oder externen Standardmethode häufig in Kombination von ► **GC-MS**, ► **LC-MS** (Liquid-Chromatographie-Tandem-Massenspektrometrie) oder LC-MS/MS (Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie). Als interne Standards werden häufig isotope markierte Analoga verwendet, da diese gleiche Fragmentierungsmuster und gleiche chromatographische Eigenschaften wie der Analyt besitzen. Vor allem die Tandem-Massenspektrometrie LC-MS/MS (s. u.) findet immer mehr Anwendung, da hier durch Erhöhung der Selektivität der Aufwand für die Probenvorbereitung minimiert werden kann.

Prinzipiell lässt sich ein Massenspektrometer in die 4 Komponenten aufgliedern:

- Probenaufgabe
- Ionisierung (Ionenquelle)
- Massentrennung
- Detektion

Durch die Probenaufgabe wird der Analyt in den gasförmigen Zustand überführt. Feste Probensubstanzen können



Massenspektrometrie, Abb. 1 Schematischer Aufbau eines Massenspektrometers

direkt über eine Schubstange in die Ionenquelle eingebracht werden (Direkteinlass). Für flüssige oder gasförmige Proben eignet sich der Direkteinlass, die Kopplung mit einem Gaschromatographen (► [Gaschromatographie](#)) oder Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographen (► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#)).

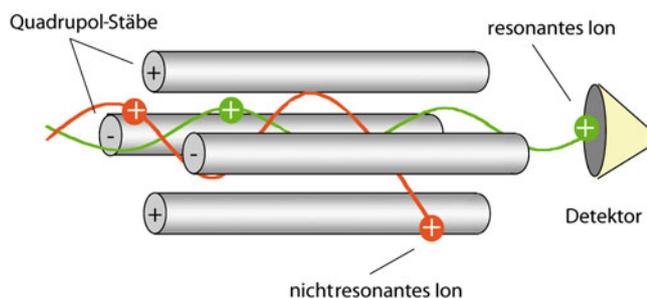
In Abhängigkeit vom Analyten werden verschiedene Ionisierungsmethoden angewandt, wobei man prinzipiell zwischen Verdampfung vor der Ionisation (Elektronenstoßionisation [EI], chemische Ionisation [CI]), Sprayverfahren (ESI, APCI) und Desorptionsmethoden (MALDI, FAB) unterscheiden kann. Die älteste Methode stellt die Elektronenstoßionisation (EI) dar. Zur Ionisation wird die Probe mit einem Elektronenstrahl von 70 eV beschossen. Durch Wechselwirkungen der Elektronen mit den neutralen Molekülen entstehen positiv geladene Molekül-Ionen (► [Molekül-Ion](#)). Die Bildung negativ geladener Ionen ist unter diesen Bedingungen nahezu ohne Bedeutung, sodass im Regelfall EI-Spektren positive Ionen zeigen. Die Elektronenstoßionisation wird häufig in Verbindung mit der Gaschromatographie (GC-MS) angewandt. Bei dieser harten Ionisierungsmethode werden die Moleküle weitgehend fragmentiert. Da das Fragmentierungsmuster reproduzierbar ist, sind Spektrenvergleiche mit Substanzbibliotheken möglich.

Bei der chemischen Ionisation (CI) handelt es sich um eine sanfte Ionisierungsmethode. Bei sanften Ionisierungsmethoden bleibt das Molekül-Ion weitgehend erhalten, die Massenspektren sind weniger reproduzierbar und daher für den Aufbau einer Spektrenbibliothek weniger geeignet. Bei der chemischen Ionisierung wird der Analyt durch ein Reaktionsgas (z. B. CH_4^+) ionisiert. Bei den Sprayverfahren ESI („electrospray ionization“) und APCI („atmospheric chemical pressure ionization“) handelt es sich ebenfalls um milde Ionisierungsmethoden, die häufig in Kombination mit HPLC (LC-MS) eingesetzt werden. Beim Elektrospray wird der Analyt in Lösung in einem elektrischen Feld unter Atmosphärendruck zu einem Nebel feinsten, hochgeladener Teilchen versprüht, wobei aus sauren oder basischen Analyten je nach Bedingung positive oder negative Ionen entstehen.

Beim APCI wird der gelöste Analyt ähnlich wie beim Elektrospray durch eine Kapillare zerstäubt, wobei ein Spray entsteht. Dieses Spray wird durch eine beheizte Keramik (300–400 °C) geführt, wobei das Lösungsmittel vollständig verdampft. Das dabei entstehende Aerosol strömt über eine Corona-Entladungsnadel, wobei Lösungsmittelmoleküle ionisiert werden, die ihre Ladung auf den Analyten übertragen. APCI eignet sich aufgrund der hohen Temperaturen nicht für thermisch labile Verbindungen. Dafür lassen sich mit APCI auch unpolare Substanzen ionisieren, sodass sich APCI und ESI ergänzen.

Vor der Entwicklung von ESI war FAB („fast atom bombardment“) die Methode der Wahl für schwer oder nicht verdampfbare Moleküle. Der Analyt wird mit einer flüssigen Matrix (z. B. Glycerol, Thioglycerin) gemischt. Durch Beschuss mit schnellen Neutralatomen werden Stoßkaskaden ausgelöst, die zur Desorption von Ionen führen. Ähnlich arbeiten Laserdesorptionsmethoden, wie z. B. MALDI („matrix assisted laser desorption/ionization“), nur stammt die auf den Analyten übertragene Energie von einem Laserpuls. Die Probe wird mit einem kurzen Laserpuls unter Verwendung einer Matrixsubstanz (z. B. 2,5-Dihydroxybenzoesäure) verdampft und ionisiert. MALDI eignet sich für Proben mit hohen Molmassen (z. B. Proteine) und wird deshalb häufig wegen ihres unbegrenzten Massenbereichs in Kombination mit TOF-Massenspektrometern (s. u.) eingesetzt. Weitere Ionisierungsmethoden sind FI (Feldionisation, „field ionization“) oder FD (Feldesorption, „field desorption“). Bei der FI werden die Proben in extrem hohen elektrischen Feldern (10^9 – 10^{10} VM^{-1}) ionisiert. Bei FD erfolgt die Ionisierung ebenfalls in einem elektrischen Feld, wobei die Probe auf einen Emitter aufgetragen (Wolfram-Filament) wird. Diese Methode eignet sich besonders für thermisch empfindliche Analyte.

Die bei den unterschiedlichen Ionisierungsmethoden entstandenen Ionen werden im Analysator entsprechend ihres Masse-Ladungs-Verhältnisses aufgetrennt. Bei den Analysatoren werden mehrere Typen unterschieden, die sich in der Scanzeit, der Empfindlichkeit, der Auflösung, dem messbaren Massenbereich und der Massengenauigkeit unterscheiden. Die Auflösung ist definiert als $A = m/\Delta m$, wobei m als die zugehörige Masse eines Signals und Δm der Abstand zur Nachbarmasse bezeichnet wird. Die benachbarten Massensignale müssen bei gleicher Intensität noch getrennt sein, wobei hierfür verschiedene Definitionen existieren. Als getrennt gelten Signale, wenn sie bei gleicher Intensität nicht mehr als 10 % (je nach Definition auch 50 %) überlappen. Eine andere Definition FWHM („full width half maximum“) bezieht sich auf die Breite des Signals bei halber Höhe. Eine Auflösung von 2000 beispielsweise bedeutet, dass ein Ion der Masse $m = 1999$ von einem der Masse $m = 2000$ getrennt wird. Systeme mit Auflösungen von mehr als 10.000 werden als hochauflösend bezeichnet. Hochauflösende Massenspektrometer werden bei der ► [Präzisionsmassenbestimmung](#) eingesetzt. Die Messgenauigkeit gibt den maximalen Fehler bei der Bestimmung einer Masse an. Diese wird häufig absoluter Fehler in Masseneinheiten u oder als relativer Fehler in ppm angegeben. Für Präzisionsmessungen werden meist Sektorfeldgeräte herangezogen. Bei den Sektorfeldgeräten handelt es sich um den ältesten Typ von Massenspektrometern. In Sektorfeld-Massenspektrometern werden die Ionen in elektrischen und magnetischen Feldern abgelenkt. Der Radius der Kreisbahnen, die sie in den Feldern durchlaufen, hängt von



Massenspektrometrie, Abb. 2 Ein Quadrupol-Massenspektrometer besteht aus 4 Metallstäben, die als Elektroden dienen. Jeweils die beiden gegenüberliegenden Paare sind an eine um 180 Grad phasenverschobene Hochfrequenzspannung angeschlossen. Zusätzlich liegt an den Stabpaaren noch Gleichspannung an. Die Ionen werden im Quadrupol durch die anliegenden Spannungen auf eine spiralförmige Bahn gezwungen. Abhängig vom Verhältnis von Frequenz und Amplitude der Wechselspannung sowie der Gleichspannung können nur Ionen mit einem bestimmten Verhältnis von Masse zu Ladung (m/z) das Quadrupol passieren. Ionen mit einem anderen m/z geraten auf Spiralbahnen, deren Durchmesser zunimmt, und schlagen infolgedessen auf die Stäbe des Quadrupols auf

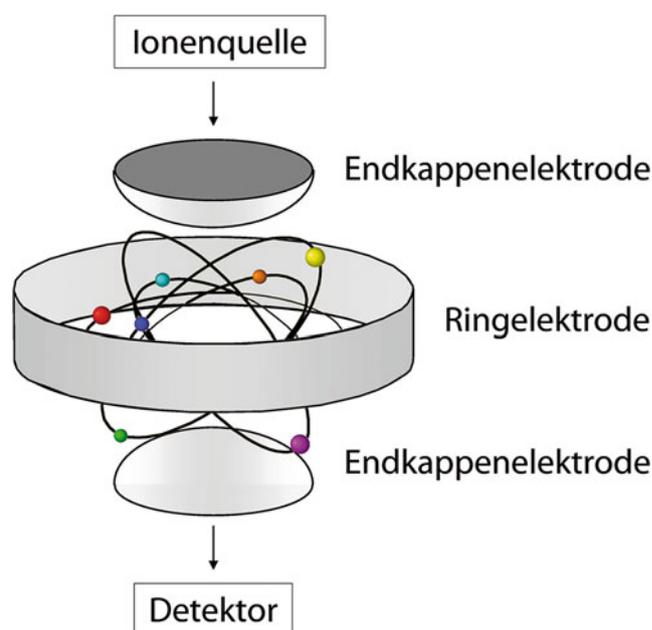
der Energie (im elektrischen Feld) und vom Impuls (im magnetischen Feld) der Ionen ab. In Kenntnis der Ladung, der Energie und des Impulses kann dann die Masse bestimmt werden. Sektorfeld-Massenspektrometer sind die genauesten, aber auch die teuersten Geräte. Sie erreichen eine Auflösung (definiert als Verhältnis der Ionenmasse zur Linienbreite) von bis zu 100.000. Durch die hohe Auflösung finden Sektorfeld-Massenspektrometer Anwendung in der Bestimmung von Bruttosummenformeln in der Strukturauflösung.

Einer der wegen seines günstigen Preis-Leistungs-Verhältnisses am häufigsten im analytischen Labor eingesetzten Analysatoren ist das Quadrupol-Massenspektrometer (Abb. 2). Der Quadrupol-Massenfilter besteht aus vier symmetrisch angeordneten Metallstäben, von denen die jeweils gegenüberliegenden elektrisch verbunden sind. An diese Stabpaare wird eine elektrische Wechselspannung gelegt. Ionen, die in Längsrichtung zwischen die Stäbe eingeführt werden, fliegen mit einer taumelnden Bewegung um die Mittenachse. Die Wechselspannung kann so gewählt werden, dass nur die Ionen innerhalb eines engen m/z -Fensters das Stabsystem vollständig passieren. Quadrupol-Massenspektrometer sind relativ kleine Geräte (Benchtop-Geräte), die sehr robust sind. Ihre Leistung bezüglich der Auflösung, der Genauigkeit der Massenbestimmung und des messbaren Massenbereiches ist eingeschränkt.

Durch das Hintereinanderschalten von 3 Quadrupolen entstehen Tandem-Massenspektrometer („triple quadrupole“). Diese werden für gezielte Fragmentierungen bei der Strukturauflösung sowie bei der Quantifizierung eingesetzt. Bei der gezielten Fragmentierung wird der erste Quadrupol als selektiver Filter für ein Ion einer bestimmten Masse („parent ion“)

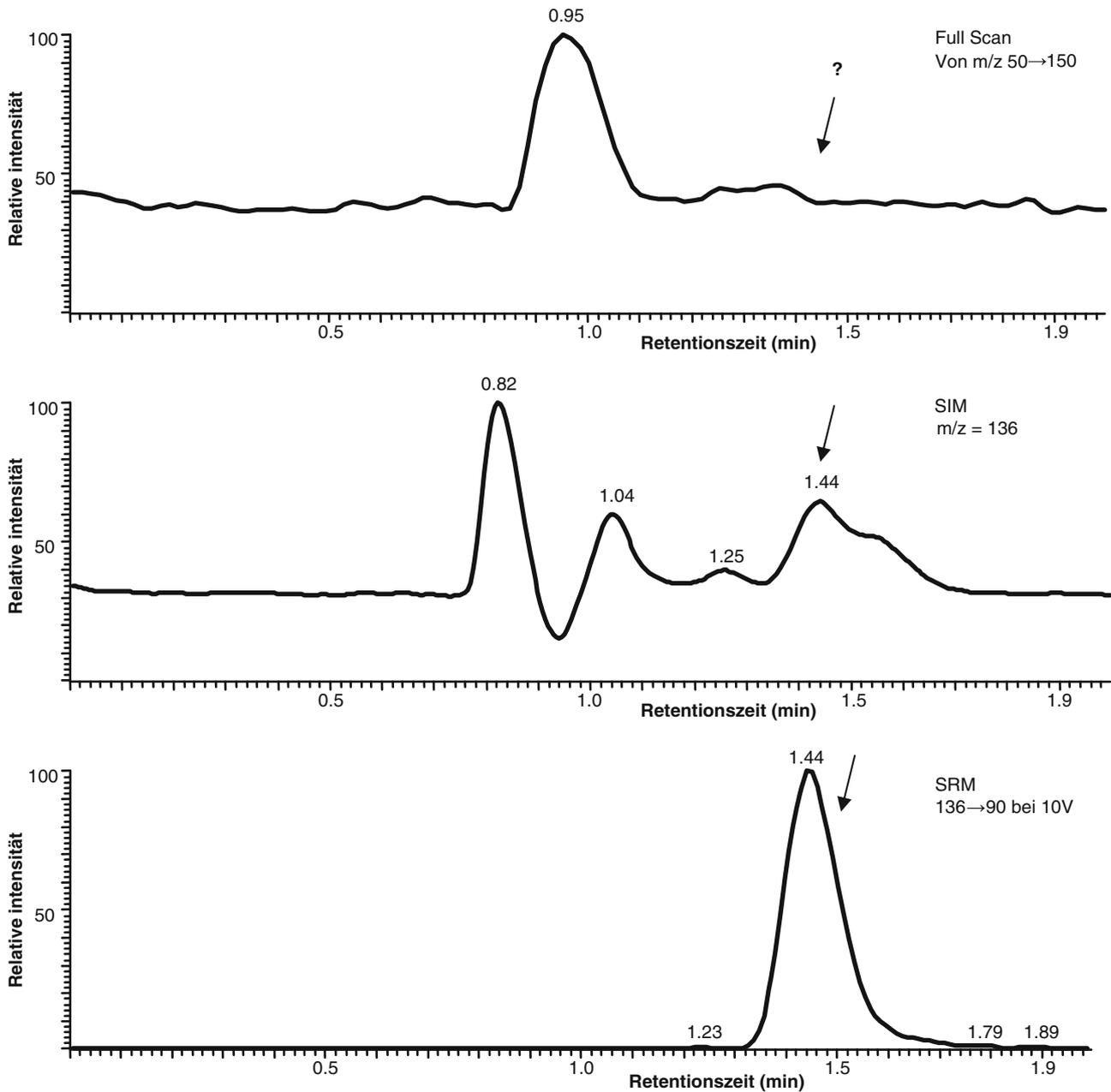
benutzt. Im zweiten Quadrupol wird das „parent ion“ mit einem inerten Gas fragmentiert („collision induced dissociation“, CID, Stoßaktivierung), die entstehenden Fragmente werden im dritten Quadrupol nach ihren Massen aufgetrennt. Alle entstehenden Fragmente (► **Fragment-Ion**) sind echte Tochterionen („daughter ions“). Der große Vorteil der Tandem-MS besteht darin, dass auch komplexere Mischungen ohne Vortrennung analysiert werden können. Bei Quantifizierungen werden im dritten Quadrupol nur Ionen einer bestimmten Masse herausfiltriert („selected reaction monitoring“, SRM, bzw. „multiple reaction monitoring“, MRM), die dann detektiert werden. Der große Vorteil von SRM oder MRM zur Quantifizierung liegt in der hohen Spezifität der Methode (Abb. 3).

Ionenfallen-Massenspektrometer („ion traps“) sind Speicher-Massenspektrometer. Nachfolgend ist eine Ionenfalle dargestellt:



Die Ionenfalle besteht aus 3 Elektroden: zwei gegenüberliegenden hyperbolischen Endkappen auf Erdpotential mit Eintrittsöffnung für die Ionen von der Ionenquelle bzw. austretenden Ionen zum Sekundärelektronenvervielfacher und einer dazwischenliegenden hyperbolischen Ringelektrode, an der eine Radiofrequenzhochspannung und gegebenenfalls zusätzlich eine konstante Gleichspannung anliegen.

Dadurch entsteht im Inneren der Ionenfalle ein periodisches, inhomogenes, dreidimensionales Quadrupolfeld, mit dem Ionen gespeichert bzw. nach ihren Massen analysiert werden können. Helium im Inneren der Ionenfalle dient zum Abbremsen der aus der Ionenquelle eintretenden Ionen



Massenspektrometrie, Abb. 3 Vergleich von Full-Scan-, SIM- und SRM-Modus am Beispiel von Homocystein im Plasma. Im Full-Scan-Modus ist die Identifikation von Homocystein (Molekulargewicht 135) nicht möglich. Im SIM („selected ion monitoring“)-Modus sind mehrere Ionen der Masse $m/z = 136$ (Homocystein + H^+) erkennbar, die Identifizierung von Homocystein erfolgt über den Vergleich der Retentionszeit mit einem Homocysteinstandard. Beim SRM („selective reaction moni-

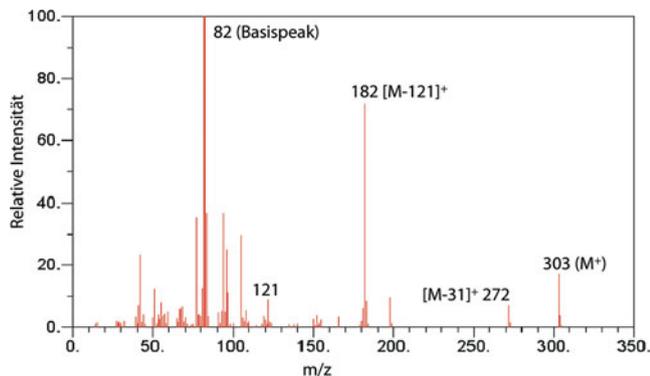
toring“)-Experiment passieren nur Ionen der Masse $m/z = 136$ (Homocystein + H^+) („parent ions“) den ersten Quadrupol. Diese Ionen werden im zweiten Quadrupol fragmentiert; den dritten Quadrupol passieren nur Fragmente („daughter ions“) mit der Masse 90 (neutraler Verlust von CO_2 ; Homocystein + $H^+ - CO_2$), die anschließend detektiert werden

oder als Stoßpartner im MS/MS-Betrieb. Mithilfe von Ionenfallen-Massenspektrometer können ► MS^n -Spektren erzeugt werden, die häufig zur Strukturaufklärung von organischen Verbindungen verwendet werden. In der klinischen

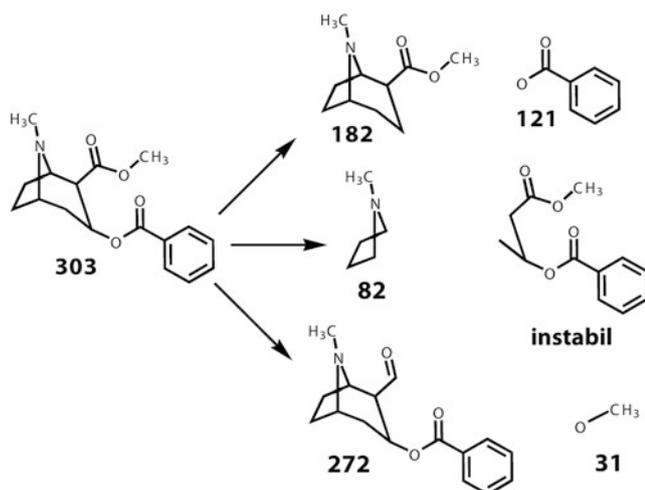
Chemie dienen sie auch der Quantifizierung von Arzneimitteln oder Drogen.

In dem weiter unten folgenden ESI-Massenspektrum von Kokain (70 eV) sind neben dem Molekülpeak bei $m/z = 303$

Fragmentationen erkennbar (vgl. Fragmentierung von Kokain in der nächsten Abbildung), der Peak höchster Intensität wird als Basispeak bezeichnet (hier bei $m/z = 82$):



Die Fragmentierung von Kokain erfolgt auf drei unterschiedlichen Wegen:



In Flugzeit-Massenspektrometern („time of flight“, TOF) werden die in der Ionenquelle erzeugten Ionen durch einen kurzen Spannungsstoß beschleunigt und auf einer feldfreien Flugstrecke allein durch ihre massenabhängige Flugzeit unterschieden. TOF-Geräte arbeiten somit nicht nach dem Scanprinzip. Flugzeit-Massenspektrometer werden häufig in Kombination mit MALDI verwendet (MALDI-TOF). Vorteile des Flugzeit-Massenspektrometers liegen in dem nahezu unbegrenzten Massenbereich, der hohen Empfindlichkeit sowie in der sehr schnellen Aufnahmegeschwindigkeit. Das Hauptanwendungsgebiet liegt in der Strukturaufklärung von biologischen Makromolekülen.

Literatur

Barker J (1999) Mass spectrometry. Wiley, New York
Gerhards P, Bons U, Sawazki J et al (1996) GC/MS in der klinischen Chemie. VCH, Weinheim

Hübschmann HJ (1996) Handbuch der GC-MS, Grundlagen und Anwendung. VCH, Weinheim
Lehmann WD (1996) Massenspektrometrie in der Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Massenspektroskopie

► [Massenspektrometrie](#)

Massenspuren

B. Güssregen

Beschreibung Die Massenspur beschreibt die Intensität eines Ions m/z als Funktion der Zeit oder der Scannummer. Massenspuren werden in der Kombination ► [LC-MS](#) oder ► [GC-MS](#) häufig zur Identifizierung einer Targetsubstanz mit bekannter Masse herangezogen.

Massenwirkungsgesetz

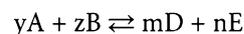
T. Arndt

Synonym(e) [MWG](#)

Englischer Begriff mass action law

Definition Das Massenwirkungsgesetz besagt, dass eine chemische Reaktion in einem geschlossenen System bei konstanter Temperatur einen dynamischen Gleichgewichtszustand annimmt, in dem der Quotient aus dem Produkt der Konzentrationen der Reaktionsprodukte und dem Produkt der Konzentrationen der Ausgangsstoffe einem charakteristischen Zahlenwert, der Gleichgewichtskonstanten, entspricht.

Beschreibung In seiner allgemeinen Form für eine chemische Reaktion der Art

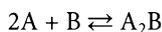


lautet das Massenwirkungsgesetz

$$K_c = \frac{k_{\rightarrow}}{k_{\leftarrow}} = \frac{c_D^m \times c_E^n}{c_A^y \times c_B^z}$$

d. h. ein mit mehreren Molekülen an der Umsetzung teilnehmender Reaktionspartner geht mit der zur Potenz erhobenen Molzahl in die Gleichung ein.

Für die Umsetzung



lautet das MWG dann

$$K_c = \frac{c_{A_2B}}{c_A^2 \times c_B}$$

Welche Einzelwerte die Konzentrationen c_A , c_B , c_C und c_D im Gleichgewichtszustand annehmen, ist gleichgültig, sofern o. g. Gleichung erfüllt ist. Ist der Quotient der Konzentrationsprodukte kleiner oder größer als K_c , so verläuft die Reaktion so lange von links nach rechts (Hinreaktion) bzw. rechts nach links (Rückreaktion), bis durch die Konzentrationsänderung der Reaktionsteilnehmer K_c erreicht und damit das Massenwirkungsgesetz erfüllt ist.

Das chemische Gleichgewicht ist auch nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes nicht statisch. Vielmehr findet permanent eine Hin- und Rückreaktion statt; nur hebt sich der gegenseitige Umsatz gerade auf, d. h. die Geschwindigkeiten der Hin- und Rückreaktion sind gleich ($v_{\rightarrow} = v_{\leftarrow}$). Die Konzentrationen der Reaktionspartner bleiben konstant. Es liegt ein dynamisches Gleichgewicht vor.

Aus dem Massenwirkungsgesetz leitet sich ab, dass durch Erhöhung der Konzentration eines Ausgangsstoffes oder Entfernung eines Reaktionsproduktes das Gleichgewicht in Richtung Hinreaktion, d. h. verstärkte Umsetzung der Ausgangsstoffe zu Reaktionsprodukten, verschoben werden kann (und zwar solange bis die Gleichgewichtskonstante K_c im System wieder erreicht ist). Zusätzlich kann die Lage des Gleichgewichts durch Temperatur- und/oder Druckveränderungen (bei der Beteiligung von Gasen) in Richtung Ausgangsstoffe oder Reaktionsprodukte verschoben werden. Man bezeichnet diese Zusammenhänge auch als Prinzip vom kleinsten Zwang.

Das Massenwirkungsgesetz und seine speziellen Anwendungen auf die Dissoziations-, Hydrolyse-, Löslichkeits-, Puffer-, Komplexbildungs-, Säure-Basen-Gleichgewichte, oft auch in seiner logarithmierten Form angewandt (z. B. pH- und pK-Werte) sind von universeller Bedeutung für die Chemie und damit auch für deren Teilgebiete Biochemie und Klinische Chemie. Die im klinisch-chemischen Labor angewandten Analysemethoden und -verfahren beruhen letztlich alle auf dem Massenwirkungsgesetz, auch wenn nicht immer Gleichgewichtszustände abgewartet oder eingehalten werden und stattdessen in offenen Systemen und im Ungleichgewichtszustand gearbeitet wird.

Literatur

Holleman AF, Wiberg E (1995) Lehrbuch der anorganischen Chemie, 101. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York

Mäßig wiederholte DNA-Sequenzen

- ▶ [Low Copy Repeat](#)

Massive Parallelesequenzierung von Gensets

- ▶ [Panel-Sequenzierung](#)

Maßverkörperung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff material measure

Definition Messgerät, das während seines Gebrauchs permanent Größen einer oder mehrerer Arten reproduziert oder liefert, jede mit einem zugewiesenen Größenwert (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Mast cell growth factor

- ▶ [Stem Cell Factor](#)

mAST, Aspartataminotransaminase, mitochondriale

- ▶ [Aspartat-Aminotransaminase](#)

mAST bei Alkoholmissbrauch

- ▶ [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)

Mastzelle

► [Gewebsmastzelle](#)

Matchcode

O. Colhoun

Synonym(e) [Übereinstimmungsmerkmal](#)

Englischer Begriff matchcode

Definition Ordnungsbegriff, auf den hin Datenbestände der ► [Labor-EDV](#) durchsucht werden können.

Beschreibung Ein Matchcode benutzt meist nur wenige Zeichen, dies können etwa phonetische Abstraktionen des Patientennamens oder Bruchstücke desselben sein. Dient der toleranten Suche nach Datenmaterial wie Patientendatensätzen, die im System vorhanden sind und aufgrund fehlender Information, Schreibfehlern oder unterschiedlicher Patienten-Aufnahmenummern nicht direkt zur Verfügung stehen.

Material, biologisches

► [Untersuchungsgut, biologisches](#)

Material, infektiöses

W. G. Guder

Synonym(e) [Ansteckungsgefährliche Stoffe](#); [Untersuchungsgut, gefährliches, infektiöses](#)

Englischer Begriff infectious substance; biohazard; infectious hazard

Definition Als infektiöses Material werden alle Stoffe gekennzeichnet, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie Krankheitserreger enthalten, die bei Menschen oder Tieren infektiöse Krankheiten verursachen und die in der Lage sind, an der Stelle ihres Freiwerdens Krankheiten auf zufällig anwesende Personen oder Tiere zu übertragen. Krankheitserreger können Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze etc.),

aber auch endogene Moleküle wie Prionen sein, welche die spongiforme Enzephalopathie übertragen.

Beschreibung Infektiöses Material im Sinne der UN-Definition stellen alle diagnostisch und zum Zwecke der Erforschung von Patienten (und Tieren) entnommenen Materialien sowie ihre Ausscheidungen mit potenziell infektiösen Erregern dar. Sie müssen während des Umgangs, des Transports und der Entsorgung entsprechend gekennzeichnet und behandelt werde. Die Regeln zum Umgang und zum Versand sind in internationalen Gesetzen und Richtlinien geregelt. Lokale Verhaltensmaßnahmen am Arbeitsplatz werden durch Gefahrgutbeauftragte vorgeschrieben und überwacht.

In der ► [Laboratoriumsmedizin](#) hat dies nicht nur in der mikrobiologischen Diagnostik, sondern bei allen mit menschlichem und tierischem Untersuchungsmaterial umgehenden Personen weitgehende Konsequenzen, da in Unkenntnis des Patienten zur Sicherheit jede Probe wie infektiöses Material zu behandeln ist. Dies gilt insbesondere im Umgang mit Kulturen von Krankheitserregern, infektiösen Ausscheidungen und flüchtigen Stoffen mit infektiösem Material (z. B. Sputum von Tuberkuloseerkrankten).

Die Vorschriften für den Transport dieser Stoffe sind in nationalen Gesetzen geregelt (s. a. ► [Versand von Proben](#)).

Literatur

- Deutsche Post AG (2010) Regelungen über den Postversand von medizinischem und biologischem Untersuchungsgut. <http://www.suesse.de/service/postversand-medizinisches-biologisches-untersuchungsgut/>
- Guder WG, Narayanan S. (2015) Sample transport, treatment after arrival, storage and disposal. In Guder WG, Narayanan S. Pre-Examination Procedures in Laboratory Diagnostics. Berlin, New York: Walter de Gruyter, S. 251–263
- WHO (2007–2008) Guidance on regulation for the transport of infectious substances. World Health Organization (WHO), Geneva

Materialcodierung

O. Colhoun

Synonym(e) [Materialkennung](#)

Definition Vergabe eines materialspezifischen Codes in der Identifikationsnummer einer Laborprobe.

Beschreibung Mit der Vergabe der Proben-Identifikationsnummer werden für unterschiedliche Probenmaterialien jeweils materialspezifische Codes zur eigentlichen Proben-ID hinzugefügt. Beispiel: Die Materialien Serum, Plasma

und Urin eines Auftrags für die Klinische Chemie mit der Proben-ID 123456 sind jeweils um einen zweistelligen Materialcode ergänzt. Auf den Etiketten der Probenröhrchen finden sich die Identifikationsnummern 12345650 für das Serum, 12345651 für Plasma und 12345621 für Urin. Notwendig ist diese Materialcodierung für die automatisierte Prozessierung der Proben in Verteilsystemen und Vielfachanalysegeräten, da in einem Auftrag dieselbe Analyse mehrfach aus unterschiedlichen Materialien angefordert sein kann (beispielsweise Natrium im Serum und im Urin). Die Vergabe der Materialcodierung erfolgt bereits bei der Identifikation der Proben durch den Einsender, indem z. B. vorkonfektionierte materialspezifische Etiketten zur Kennzeichnung der Proben verwendet werden oder bei elektronischen Order-Entry-Systemen auf den aktuell gedruckten Probenetiketten die entsprechende Codierung mit generiert wird.

Materialkennung

► [Materialcodierung](#)

Materialprobe (z.B. Blut, Urin, Liquor, Gewebe)

► [Spezimen](#)

Matrix

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Mutterboden](#), [biologischer](#); [Probenumgebung](#)

Englischer Begriff matrix

Definition Sie ist die Summe aller Komponenten und Strukturen einer ► [Probe](#), in die der zu bestimmende ► [Analyt](#) eingebettet ist.

Beschreibung Der zu bestimmende Bestandteil der ► [Analyse](#) ist eingebettet in die Summe der Haupt- und Nebenbestandteile und Strukturen einer ► [Probe](#), die in ihrer Gesamtheit als Matrix bezeichnet wird. Die Analyse kann durch die Matrix erheblich beeinflusst werden (sogenannte Matrixeffekte). Daher können Analysemethoden, die für Analyte in proteinreichen Matrices (► [Plasma](#), ► [Serum](#), ► [Exsudat](#)) entwickelt und optimiert wurden, nicht unkritisch auf solche

in proteinarmen Matrices (► [Urin](#), ► [Liquor cerebrospinalis](#), ► [Transsudat](#)) übertragen werden. Proben der laborinternen und externen Qualitätskontrolle sollten daher eine Matrix aufweisen, die in ihrer Zusammensetzung den Patientenproben so ähnlich wie möglich sind. In nachfolgender Tabelle ist die Matrixklassifikation in Standardlösungen und Kontrollproben zusammengefasst:

Synthetische Matrix	Reine Substanz(en) in reinen Lösungsmitteln Reine Substanz(en) in reiner Albuminlösung
Halbsynthetische Matrix	Isolierte Enzyme in reiner Albuminlösung Reine Substanz(en), aufgestockt auf Serumpräparationen Kombinationen von Serumfraktionen Reine Substanz(en), aufgestockt auf natürliches Serum
Biologische Matrix	Aufstockung von Serumfraktionen auf natürliches Serum Natürliche Serumpools

Literatur

Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung Klinisch-Chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

Matrix, alternative

T. Arndt

Synonym(e) [Alternativmatrix](#)

Englischer Begriff alternative matrix; complementary matrix

Definition Nicht näher definierter Begriff für Untersuchungsmaterial jenseits von Blut und seinen Produkten sowie Urin als häufigste Matrices des klinisch-chemischen Labors.

Beschreibung Die technologischen Entwicklungen der letzten Jahrzehnte erschlossen auch dem klinisch-chemischen und forensisch-toxikologischen Labor biologische Matrices, die vorher nur ungenügend oder unvollständig analytisch zugänglich waren. Hierzu gehören in alphabetischer Reihenfolge Atemluft, Einzelhaare, Erbrochenes, Glaskörperflüssigkeit, Haare (Bart, Körper, Kopf, Scham), Fruchtwasser, Gewebe, Herzkammer- und Hohlvenenblut, Insekten (auf Leichen), Knochen, Liquor, Mageninhalt, Muttermilch, Mundflüssigkeit, Nagelmaterial (Hand, Fuß), Ohrenschmalz, Organe, Schweiß, Speichel, Sperma, Stuhl, Tränenflüssigkeit, Zähne.

Der Einsatz einiger Matrices wird sich weiter auf wenige Indikationen, ggf. Einzelfälle der forensischen Toxikologie, beschränken. Andere Matrices kommen vergleichsweise häufig und in weiter gefassten Indikationen zur Analyse, z. B. Liquor, Haare, Nagelmaterial, Speichel bzw. Mundflüssigkeit, Sperma.

Alternative Matrices bieten nicht nur eine Fülle an diagnostischen Informationen, sondern noch immer ein weites Forschungsfeld in Bezug auf Präanalytik, Analytik inkl. Qualitätssicherung und Interpretation.

Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization

► [Ionisationsmethoden \(Massenspektrometrie\)](#)

Matrixeffekte

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff matrix effect

Definition Einfluss einer von der eigentlichen ► [Messgröße](#) verschiedenen Eigenschaft der ► [Probe](#) auf die Bestimmung der Messgröße mittels eines bestimmten Messverfahrens (s. ► [Messverfahren](#)) und damit auf ihren gemessenen Wert.

Beschreibung Anmerkung 1: Eine bestimmte Ursache für einen Matrixeffekt ist eine Einflussgröße.

Anmerkung 2: Die Benennung „Matrixeffekt“ wird gelegentlich fälschlicherweise für mangelnde Kommutabilität (► [Referenzmaterials](#), [Austauschbarkeit eines](#)) verwendet, die als Folge eines denaturierten Analyten oder als Folge eines zur Simulation des Analyten zugesetzten, natürlicherweise nicht vorkommenden Bestandteils („Surrogat-Analyt“) auftritt.

Matrix (eines Materialsystems): Alle Bestandteile eines Materialsystems mit Ausnahme des Analyten (s. ► [Analyt](#)).

Literatur

EN 12286 (1998)
EN ISO 17511 (2003)

Matrixine

► [Matrix-Metalloproteinasen](#)

Matrix-Metalloproteinase 8

T. Arndt

Synonym(e) [Kollagenase-2](#); [MMP-8](#); [Neutrophilen-Kollagenase](#)

Englischer Begriff matrix-metalloproteinase 8

Definition Kollagen-I-, -II- und -III-spaltendes Metallionenhaltiges Enzym aus der Gruppe der ► [Matrix-Metalloproteinasen](#).

Beschreibung Die Bestimmung der MMP-8 in (mit sinkender Spezifität) Sulcusflüssigkeit, Speichel oder Mundspülflüssigkeit mithilfe von Teststreifen, die entweder in den Sulcus gingivalis eingelegt und nach wenigen Minuten vor Ort qualitativ ausgewertet oder vom Zahnarzt zur quantitativen Auswertung in ein Labor gesandt werden, wurde wiederholt zur labormedizinischen Unterscheidung von parodontal entzündeten und gesunden Flächen an einem Zahn oder Implantat sowie zur Abgrenzung zwischen Gingivitis und Parodontitis vorgeschlagen.

Unter physiologischen Bedingungen besteht eine Homöostase zwischen der Aktivität von Metalloproteinasen und deren Inhibitoren, den TIMPs („tissue inhibitors of metalloproteinasen“). Bei Entzündung, z. B. durch Parodontitis, erfolgt eine vermehrte Bildung von Exsudat (gingivaler Sulcusflüssigkeit) mit Einwanderung von Neutrophilen und Ausschüttung von Metalloproteinasen in den Weichgeweben am Zahnfleisch bzw. am Implantat, wobei besonders MMP-8 (syn. Neutrophilen-Kollagenase) freigesetzt wird.

Die Bestimmung der MMP-8 erfolgt immunologisch, wobei testabhängig die Gesamtkonzentration (aktive + passive Form) oder (diagnostisch sicher sinnvoller) nur die aktive Form (aMMP-8) erfasst werden. Für letztere gilt momentan ein Schwellenwert von <25 ng/mL als normal.

Tatsächlich können bei Parodontitis erhöhte MMP-8-Konzentrationen nachgewiesen und eine Progression des Krankheitsverlaufes mithilfe von MMP-8 vorhergesagt werden. Doch erst die Kombination von MMP-8 mit klinischen und ggf. bakteriologischen Parametern gestattet eine ausreichende Diskriminierung zwischen stabilen und fortschreitenden Verläufen.

Die diagnostische Relevanz der Untersuchung ist umstritten. Ungeklärte Aspekte sind die diagnostische Spezifität für o. g. Fragestellungen, insbesondere bei der Untersuchung von Mundspüllösungen, die auch bei Rauchern, Mukositis, Lichen planus und Karies erhöhte MMP-8-Konzentrationen enthalten können. Zudem benötigt ein Zahnarzt keinen Labortest, um eine Gingivitis von einer Parodontitis zu unterscheiden.

Umstritten ist auch der therapeutische Nutzen: Welche Konsequenz ist zu ziehen, wenn an einer Stelle erhöhte MMP-8-Konzentrationen detektiert werden und welche Maßnahme kann verhindern, dass sich an einer solchen Stelle im Verlauf tiefe Taschen bilden und Attachmentverlust entsteht? Ob dabei Pharmaka (Perioceuticals) hilfreich sein können, wird gegenwärtig untersucht.

In der Konsequenz kommt die u. g. Mitteilung (Meisel und Eickhol 2015) zu folgender Feststellung: „Wenn MMP-8-Konzentrationen allerdings nur mit klinischen Parametern korrelieren, wird der Test nicht benötigt und man kann besser mit den einfacher zu erhebenden klinischen Parametern arbeiten.“

Literatur

Meisel P, Eickhol P (2015) Gemeinsame Wissenschaftliche Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) – Parodontitis-Diagnostik mit dem Entzündungsmarker MMP-8. Stand November 2015. http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/WM_DG_PARO_aMMP8_160111.pdf. Zugegriffen am 17.03.2017

Matrix-Metalloproteinasen

H.-D. Haubeck

Synonym(e) Matrixine; MMP; MT-MMP

Englischer Begriff matrix metalloproteinases

Definition Matrix-Metalloproteinasen (MMP) bilden eine große Familie von Proteinasen (Tab. 1), die an zahlreichen wichtigen Umbauprozessen der Extrazellulärmatrix während der Embryonalentwicklung, Wachstums- und Wundheilungsprozessen, der Angiogenese, aber auch Tumordinvasion und Metastasierung beteiligt sind.

Struktur Die Primärstruktur der MMP besteht aus mehreren charakteristischen Domänen. An das N-terminale Signalpeptid schließt sich die Prodomäne an. Die Prodomäne enthält das sog. Cystein Switch Motif PRCG(V/N)PD, dessen Cysteinrest an das katalytische Zinkion bindet und damit die MMP in ihrer inaktiven Proform hält. An die Prodomäne schließt sich die katalytische Domäne mit dem Zinkbindenden Motif HEXGHXXGXXH an. Diese charakteristische Struktur der MMP ähnelt der anderer Familien von ► **Metalloproteinasen**, u. a. der Familie der ADAM (Reprolysine, ► **Disintegrin-Metalloproteinasen**). MMP und

ADAM werden deshalb zur Familie der Matrixine zusammengefasst. Die meisten MMP enthalten darüber hinaus eine Hämopexin-ähnliche Domäne, die bei den Kollagenasen für die Bindung tripelhelikaler Kollagene notwendig ist. Einige MMP, die nicht als Pro-MMP sezerniert werden, sondern bereits intrazellulär durch Furin gespalten werden, enthalten außerdem eine Furinerkennungssequenz. Die Untergruppe der membranständigen MMP (MT-[membrane-type-]MMP) enthält zusätzlich eine Transmembrandomäne.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination MMP werden als Präproenzyme synthetisiert und überwiegend als inaktive Pro-MMP (Zymogen) sezerniert. Unter physiologischen Bedingungen wird die Aktivität der MMP präzise auf verschiedenen Ebenen kontrolliert. Neben der Kontrolle auf der Transkriptionsebene wird die Aktivität der MMP auch über die Aktivierung der MMP aus den Pro-MMP, über die Interaktion mit Komponenten der Extrazellulärmatrix und durch spezifische Inhibitoren, die sog. TIMP (TIMP 1–4; „tissue inhibitors of metalloproteinases“) reguliert. MMP können durch verschiedene Proteinasen, z. B. Plasmin oder andere MMP bzw. MT-MMP, oder Mediatoren, z. B. reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid (NO), aktiviert werden. Pro-MMP-11 (Stromelysin 3) und die MT-MMP werden intrazellulär durch die Proprotein-Convertase Furin aktiviert. Die Inaktivierung der MMP kann über die TIMP (mit unterschiedlicher Spezifität), aber z. B. auch über α_2 -Makroglobulin erfolgen.

Pathophysiologie Umbauprozesse der Extrazellulärmatrix sind nicht nur während der Embryonalentwicklung und während des Wachstums von essenzieller Bedeutung, sondern auch bei der Wundheilung und bei zahlreichen Krankheitsbildern. Unter physiologischen Bedingungen wird die Aktivität der für diese Prozesse entscheidenden MMP sehr präzise auf verschiedenen Ebenen kontrolliert. Störungen der Regulation der MMP-Aktivität werden bei zahlreichen Krankheitsbildern gefunden: Die Aktivität von MMP und insbesondere von MT-MMP ist für die perizelluläre Proteolyse von Tumorzellen notwendig und ermöglicht Tumorzellen ein invasives Wachstum. Auch an der Tumorangio-genese und der Metastasierung von Tumoren sind MMP beteiligt. Dementsprechend gibt es zahlreiche therapeutische Ansätze mit spezifischen MMP-Inhibitoren in der Tumorthherapie. MMP sind aber auch bei chronisch-entzündlichen und degenerativen Erkrankungen, z. B. der rheumatoiden Arthritis oder der Osteoarthritis/-arthritiden, für die Gewebsschädigung verantwortlich. Darüber hinaus sind MMP aber auch an fibrotischen und kardiovaskulären Krankheitsprozessen beteiligt. Bei den kardiovaskulären Erkrankungen wurde u. a. der Einfluss der MMP und TIMP bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques und der Plaqueruptur beschrieben, aber auch beim Gewebsumbau („remodeling“) nach Myokardinfarkt. Bei all

Matrix-Metalloproteinasen, Tab. 1 Matrix-Metalloproteinasen

Matrix-Metalloprotease (MMP)	Alternative Namen	Substrate
MMP-1	Kollagenase-1, fibroblast collagenase, interstitial collagenase	Kollagen I, II, VII, VIII, X, Gelatine
MMP-2	72-kDa-Gelatinase, Gelatinase, Typ-IV-Kollagenase	Kollagen IV, V, VII, X, Elastin, Fibronectin, Gelatine, Pro-Kollagenase-3
MMP-3	Stromelysin-1, Transin, Proteoglycanase	Kollagen III, IV, V, IX, Kollagenase-1, Entactin, Fibronectin, Gelatine, Laminin, Proteoglycane, SPARC
MMP-7	Matrilysin, PUMP	Kollagen IV, Elastin, Entactin, Fibronectin, Gelatine, Laminin, Tenascin
MMP-8	Neutrophilen-Kollagenase, Kollagenase-2	Kollagen I, II, III
MMP-9	92-kDa-Gelatinase, Gelatinase B	Kollagen IV, V, Elastin, Gelatine
MMP-10	Stromelysin-2	Kollagen III, IV, V, IX, Fibronectin, Gelatine, Laminin, Proteoglycane
MMP-11	Stromelysin-3	Fibronectin, Laminin, α -1-Proteinase-Inhibitor
MMP-12	Makrophage Metalloelastase	Elastin, Fibrinogen
MMP-13	Kollagenase-3	Aggrecan, Kollagen I, II, III
MMP-14	MT1-MMP	Kollagen I, II, III, Fibronectin, Prokollagenase-3, Progelatinase A, Proteoglycane
MMP-15	MT2-MMP	Progelatinase A
MMP-16	MT3-MMP	Kollagen III, Fibronectin, Gelatine
MMP-17	MT4-MMP	
MMP-18	Kollagenase-4	Kollagen I, II, III
MMP-19	RASI	Gelatine, Aggrecan
MMP-20	Enamelysin	Amelogenin
MMP-21	XMMP	Casein, Gelatine
MMP-22	MMP-23B, Femalysin	
MMP-23	Cysteine Array MMP, CAMMP, MIFR	
MMP-24	MT5-MMP	Metastin
MMP-25	MT6-MMP, Leukolysin	Progelatinase-A
MMP-26	Matrilysin-2	Fibrinogen, Fibronectin
MMP-27		Vitronectin
MMP-28	Epilysin	Casein

diesen Krankheitsbildern ist die Rolle der verschiedenen MMP, ihrer Aktivierung und Regulation aber bisher erst teilweise verstanden. Dies, und der Mangel an spezifischen Inhibitoren, begrenzt aktuell noch die therapeutische Anwendung solcher Inhibitoren bei den verschiedenen Krankheitsbildern.

Analytik Für die verschiedenen MMP aber auch für den ► [Tissue inhibitor of metalloproteinase-1](#) stehen z. T. spezifische Enzymimmunoassays zur Verfügung.

Literatur

- Galis ZS, Khatri JJ (2002) Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. *Circ Res* 90:251–262
- Nagase H, Woessner JF Jr (1999) Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 274:21491–21494
- Pavlaki M, Zucker S (2003) Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPi): the beginning of phase I or the termination of phase III clinical trials. *Cancer Metastasis Rev* 22:177–203

Visse R, Nagase H (2003) Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Circ Res* 92:827–839

Matthews-Antigen

- [Kell-Blutgruppensystem](#)

Maulbeerzelle

- [Grape cells](#)

Mauve-Faktor

- [Kryptopyrrol](#)

Maximal acid output

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) MAO; Maximale Säuresekretion

Englischer Begriff maximal acid output

Definition Die maximale Säuresekretion entspricht der gesamten Menge der mit dem Magensaft während 60 Minuten nach Stimulation sezernierten Säure (HCl).

Beschreibung Die maximale Säuresekretion (MAO) dient in der Magensekretionsanalyse zusammen mit der basalen Säuresekretion (BAO) und dem „peak acid output“ (PAO) der Diagnostik einer Hyper- (z. B. bei Zollinger-Ellison-Syndrom) oder einer Hyposekretion des Magens (z. B. bei chronisch atrophischer Gastritis). Gemessen wird die innerhalb der ersten Stunde nach Gabe von 6 µg Pentagastrin pro kg KG sezernierte H⁺-Menge durch Titration mit NaOH. Der Einsatz von ▶ [Histamin](#) und Analoga zur Stimulation ist wegen der ausgeprägteren Nebenwirkungen seit der Verfügbarkeit von Pentagastrin nicht mehr üblich (s. a. ▶ [Magensekretionsanalyse](#)).

Literatur

Metz DC, Starr JA (2000) A retrospective study of the usefulness of acid secretory testing. *Aliment Pharmacol Ther* 14:103–111

Maximale analytische Empfindlichkeit

▶ [Empfindlichkeit, maximale analytische und praktische analytische](#)

Maximale Arbeitsplatzkonzentration

▶ [Arbeitsplatzkonzentration, maximale](#)

Maximale Säuresekretion

▶ [Maximal acid output](#)

Maximum

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Englischer Begriff maximum

Definition Das Maximum ist das größte beobachtete
▶ [Messergebnis](#).

Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

May-Grünwald-Giemsa-Färbung

▶ [Pappenheim-Färbung](#)

May-Grünwald-Lösung

H. Baum

Synonym(e) Eosin-Methylenblau-Lösung nach May-Grünwald

Englischer Begriff May-Grünwald solution

Definition Eosin-Methylenblau-Farblösung zur Färbung von Ausstrichpräparaten.

Beschreibung Kombination eines sauren (Eosin) und eines basischen (Methylenblau-)Farbstoffs zur simultanen Anfärbung von „eosinophilen“ und „basophilen“ Strukturen in Zellen.

Literatur

Diagnostica MERCK (1986) Hämatologische Labormethoden, 4. Aufl. GIT-Verlag, Darmstadt, S 28–29

May-Hegglin-Anomalie

H. Baum

Englischer Begriff May-Hegglin anomaly

Definition Trias aus Thrombozytopenie, Makrothrombozyten und Döhle-Körper-ähnlichen Leukozyteneinschlusskörpern (▶ [Döhle-Körperchen](#)).

Beschreibung Ursächlich ist eine autosomal dominant vererbte Mutation, wobei das MYH9-Gen an unterschiedlichen Stellen mutiert sein kann. MYH9 kodiert für die nicht muskuläre Myosin-Schwerkette A (▶ [Myosin-Schwerketten](#)). Neben der May-Hegglin-Anomalie (MHA) kann auch beim Fechtner-, Sebastian- und dem Epstein-Syndrom eine Mutation in diesem Gen nachgewiesen werden, weshalb diese Anomalien in einer Gruppe zusammengefasst werden.

Die meisten Patienten mit einer MHA sind klinisch unauffällig oder haben nur eine geringe Blutungstendenz. In wenigen Fällen kann es aber zu schwerwiegenden Blutungen kommen, die nur durch die Gabe von Thrombozytentransfusionen behandelt werden können.

Literatur

Dong F, Li S, Pujol-Moix N et al (2005) Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. *Br J Haematol* 130:620–627
 Noris P, Spedini P, Belletti S et al (1998) Thrombocytopenia, giant platelets, and leukocyte inclusion bodies (May-Hegglin Anomaly): clinical and laboratory findings. *Am J Med* 104:355–360

Mayo Model End Stage Liver Disease

▶ [MELD-Score](#)

MBDB (Methylbenzodioxazolybutanamin)

▶ [Amphetamine](#)

MBP im Liquor cerebrospinalis (CSF)

▶ [Liquor, basisches Myeloprotein](#)

MBP im Liquor

▶ [Liquor, basisches Myeloprotein](#)

MCA

▶ [Mucin-like cancer associated antigen](#)

M-capture assay

▶ [Antibody Capture Assay](#)

McArdle's test

▶ [Fullererde](#)
 ▶ [Ischämie-Test](#)

McCoy-Antigen

▶ [Knops-Blutgruppensystem](#)

MCH

▶ [Erythrozyten-Indices](#)
 ▶ [Hämoglobingehalt, Erythrozyten](#)

MCHC

▶ [Erythrozyten-Indices](#)

mCK

▶ [Kreatinkinase](#)

McLeod-Syndrom

- ▶ Kx-Blutgruppensystem

MCP-Test

- ▶ Metoclopramid-Test

MCV

- ▶ Erythrozyten-Indices

MCV-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin

MDA

- ▶ Strand Displacement Amplifikation (SDA)

MDA (Genetik)

- ▶ Whole-Genome-Amplification (WGA)

MDA (Methylenoxyamphetamin)

- ▶ Amphetamine

MDE (Methylenoxyethylamphetamin)

- ▶ Amphetamine

MDEA (Methylenoxyethylamphetamin)

- ▶ Amphetamine

MDH

- ▶ Malatdehydrogenase

MDMA (Methylenoxyamphetamin)

- ▶ Amphetamine

MDRD-Formel

- ▶ Kreatinin-Clearance

Media-Access-Control-Adresse

- ▶ MAC-Adresse

Median

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) 50%-Quantil

Englischer Begriff 50 %-quantile; median

Definition Der Median ist dadurch charakterisiert, dass mindestens die Hälfte der Messwerte kleiner oder gleich diesem Wert und mindestens die Hälfte größer oder gleich diesem Wert sind.

Beschreibung Der Median ist ein Maß für die (zentrale) Lage der Messergebnisse. Dieses Lagemaß ist im Gegensatz zum arithmetischen Mittelwert (▶ [Mittelwert, arithmetischer](#)) unempfindlich gegenüber Ausreißern (▶ [Ausreißer, statistischer](#)). Die Berechnung des Medians erfolgt analog zur Berechnung der p-Quantile (s. ▶ [p-Quantil](#)). Bei Vorliegen symmetrisch verteilter Daten nehmen Median und arithmetischer Mittelwert in etwa denselben Wert an. Liegt hingegen eine schiefe Verteilung der Daten vor, so können die berechneten Werte dieser beiden Größen deutlich voneinander abweichen: Bei linksschiefen Verteilungen nimmt der Median, bei rechtsschiefen Verteilungen der arithmetische Mittelwert den größeren Wert an.

Wird dieselbe lineare Maßstabstransformation auf alle Messwerte der Messreihe angewendet, so ändert sich der Median entsprechend.

Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Medikamente als Störgrößen

► [Arzneimittelleffekte](#)

Medikamentenwirkung

► [Drogen als Einflussgrößen](#)

Medizin, orthomolekulare

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Englischer Begriff orthomolecular medicine

Definition Die wissenschaftlich umstrittene orthomolekulare Medizin propagiert die Versorgung des Körpers mit hohen Dosen von ► [Vitaminen](#), Mineralstoffen, ► [Spurenelementen](#), ► [Aminosäuren](#), essenziellen ► [Fettsäuren](#) und sogenannten Vitalstoffen (Nahrungsergänzungsmitteln) zur Krankheitsprävention (z. B. von malignen Tumoren).

Beschreibung Der von dem amerikanischen Doppel-Nobelpreisträger (Chemie, Frieden) Linus Pauling geprägte Begriff der orthomolekularen Medizin/Psychiatrie geht davon aus, dass zur Erhaltung von Gesundheit und folglich zur Prävention von Krankheiten dem Körper hohe tägliche Dosen (bis zum 1000-Fachen des physiologischen Bedarfs) von Spurenelementen, Vitaminen, einigen Aminosäuren (z. B. Arginin, Glutamin, Tryptophan), Antioxidanzien und Radikalscavengern (z. B. Coenzym Q10) zugeführt werden müssen. Nur so sei ein im Körper vorhandener, krankheitsrelevanter Mangelzustand vermeidbar. Wissenschaftliches Fundament und Nut-

zen der hochdosierten Gabe o. g. Substanzen sind sehr umstritten sowie nicht evidenzbasiert und werden folglich kontrovers beurteilt. Die Bedeutung für die Labordiagnostik liegt in der Messung extrem hoher, weit außerhalb der Referenzbereiche für die entsprechenden ► [Analyte](#) liegender Konzentrationen.

Literatur

Niestroj I (2001) Praxis der orthomolekularen Medizin, 2. Aufl. Hippokrates, Stuttgart

Medizin, personalisierte

J. Arneemann

Synonym(e) [Individuelle Krankheitsbehandlung](#)

Englischer Begriff personalised medicine

Definition Unter personalisierter oder individualisierter Medizin versteht man vordergründig ein alternatives Behandlungskonzept, das individuelle Gegebenheiten, spezielles Krankheitsbild, Nachweis definierter Biomarker und Genmutationen zur Auswahl einer maßgeschneiderten Pharmakotherapie heranzieht.

Beschreibung Den größten therapeutischen Einfluss hat die personalisierte Medizin auf dem Gebiet der Onkologie. Hier werden oftmals vor einer Behandlung die Tumorbiosien der Patienten molekulargenetisch auf HotSpot-Mutationen in tumorspezifischen Signal- und Regulationsgenen analysiert, deren Ergebnisse unmittelbar das Therapieschema bedingen. Relevante Gene sind u. a. BRAF (u. a. Melanom), EGFR (u. a. Lungenkarzinom), KRAS, NRAS (u. a. Kolonkarzinom), EML-ALK (Lungenkarzinom) oder BRCA1/2 (Ovarialkarzinom).

Ein weiterer, wichtiger Aspekt der personalisierten Medizin ist, dass bei Veränderungen des Befindens oder klinischer Parameter unter der Therapie eine Überprüfung der Biomarker erfolgt, oftmals durch ► [Next-Generation-Sequencing \(NGS\)](#), um für die medikamentöse Therapie relevante Sekundär- oder Resistenzmutationen zu identifizieren. In der Erprobung sind hierfür sog. Liquid-Biopsies, mit deren Hilfe aus Blut-, Stuhl- oder Urinproben zirkulierende Tumorzellen (ctcDNA) oder auch zellfreie DNA (cfDNA) isoliert und analysiert werden.

Literatur

Richter-Kuhlmann E (2012) Personalisierte Medizin: Erst am Anfang des Weges. Dtsch Arztebl 109:A-1305

Medizinische Chemie

► Klinische Chemie

Medizinisches Erfordernis

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff medical requirement

Beschreibung Die Anforderungen an quantitative klinisch-chemische Untersuchungen bezüglich der maximal zulässigen ► **Unpräzision** und ► **Unrichtigkeit** sollen in der Weise den medizinischen Erfordernissen Rechnung tragen, dass z. B. falsch positive Zuordnungen auf einer Seite des Referenzintervalls $\leq 5\%$ betragen.

Diese Vorgabe ist gewährleistet, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- $s_a \leq 0,33 \times s_b$ (s_a = Standardabweichung für Bestimmungen von Tag zu Tag, s_b = biologische Standardabweichung). Für den Fall, dass das ► **Referenzintervall (RI)** definiert ist als $RI = \bar{O} \pm 2s_b$ (\bar{O} = Mittelwert) gilt: $s_b = 0,25 \times RI$ und $s_a \leq 0,33 \times 0,25 RI$
- Maximale Unrichtigkeit: $D \leq s_a \leq 0,33 \times 0,25 RI$
- Maximale Abweichung eines einzelnen Messwerts d : $\leq 3 \times 0,33 \times 0,25 RI \leq 0,25 RI$

Diese Vorgaben werden von vielen Messverfahren erfüllt. Die Vorgaben sind schwer zu erfüllen, wenn die biologische Streuung und somit das Referenzintervall relativ klein sind.

Literatur

Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 72–95

Medizinisches Untersuchungsgut

► **Material, infektiöses**

Medizinische Validation

► **Validierung**

Medizinproduktegesetz

U. Zimmermann und A. Steinhorst

Definition In dem Medizinproduktegesetz sind die Richtlinien

- RL/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte,
- RL/93/42/EWG über Medizinprodukte,
- RL 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (► **In-vitro-Diagnostika-Richtlinie**)

verankert.

Beschreibung Zweck des Medizinproduktegesetzes ist es, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.

Das Gesetz gilt für das Herstellen, das Inverkehrbringen, das Inbetriebnehmen, das Ausstellen, das Errichten, das Betreiben und das Anwenden von Medizinprodukten sowie deren Zubehör. Zubehör wird als Medizinprodukt behandelt. In dem Gesetz sind als Medizinprodukte u. a. genannt:

- Alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke der
 - Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
 - Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,

- Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs oder
- Empfängnisregelung
bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann. Dem neuen steht ein als neu aufbereitetes Medizinprodukt gleich.
- Aktives Medizinprodukt, dessen Betrieb auf eine Stromquelle oder eine andere Energiequelle als die unmittelbar durch den menschlichen Körper oder die Schwerkraft erzeugte Energie angewiesen ist. Ein Medizinprodukt, das zur Übertragung von Energie, Stoffen oder Parametern zwischen einem aktiven Medizinprodukt und dem Patienten eingesetzt wird, ohne dass dabei eine wesentliche Veränderung von Energie, Stoffen oder Parametern eintritt, wird nicht als aktives Medizinprodukt angesehen.
- In-vitro-Diagnostikum, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriersubstanz (► [Kalibriernormal](#)) oder -vorrichtung, Ausrüstung, Instrument, Apparat oder System – einzeln oder kombiniert – nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, verwendet wird und allein oder hauptsächlich dazu dient, Informationen über physiologische Zustände oder Krankheits- oder Gesundheitszustände oder angeborene Anomalien zu liefern oder die Unbedenklichkeit und die Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern zu prüfen. Als In-vitro-Diagnostika gelten auch Probenbehältnisse – leer oder gefüllt –, die vom Hersteller speziell für medizinische Proben bestimmt sind.

Dass ein Medizinprodukt die Anforderungen gemäß dem Medizinproduktegesetz erfüllt, festgestellt durch eine Konformitätsbewertung, wird durch das Anbringen des CE-Kennzeichens kenntlich gemacht.

Das Errichten, Betreiben, Anwenden und Instandhalten von Medizinprodukten, z. B. von In-vitro-Diagnostika, ist in der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) geregelt.

Literatur

Medizinprodukte-Betreiberverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3396), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 27. September 2016 (BGBl. I S. 2203) geändert worden ist

Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das durch Artikel 16 des Gesetzes vom 23. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3191) geändert worden ist
Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 über aktive implantierbare medizinische Geräte
Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte
Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika

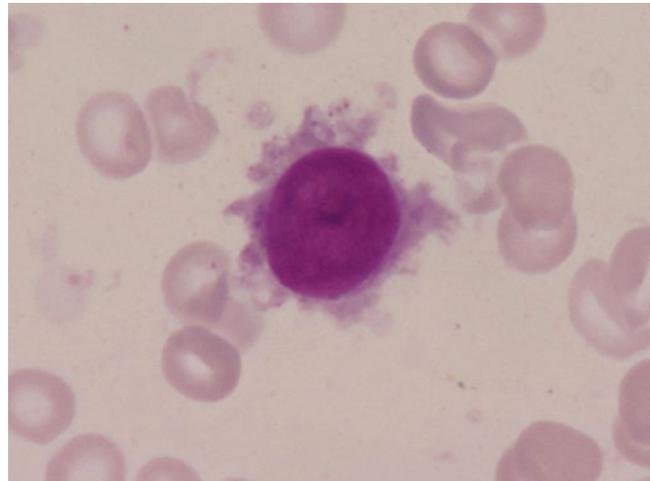
Megakaryoblast

H. Baum

Englischer Begriff megacaryoblast

Definition Unreife Vorstufe des ► [Megakaryozyten](#).

Beschreibung Der Megakaryoblast ist eine unreife, morphologisch differenzierbare Vorläuferzelle der Thrombopoese. Der Megakaryoblast hat einen sehr dunklen feinretikulären eingekerbten Kern (s. *Abbildung; 1000× May-Grünwald-Giemsa Färbung*), teilweise ist er zweikernig und hat einen kleinen, meist dunkelbasophilen Zytoplasmasaum:



Häufig können feinste Zytoplasmaausläufer nachgewiesen werden. Granula sind nicht nachweisbar. Der Anteil der Megakaryoblasten an der Gesamtzellzahl des Knochenmarks beträgt 0,1 %, innerhalb der megakaryozytären (► [Megakaryozyten](#)) Zellreihe 25 %.

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 292

Megakaryozyten

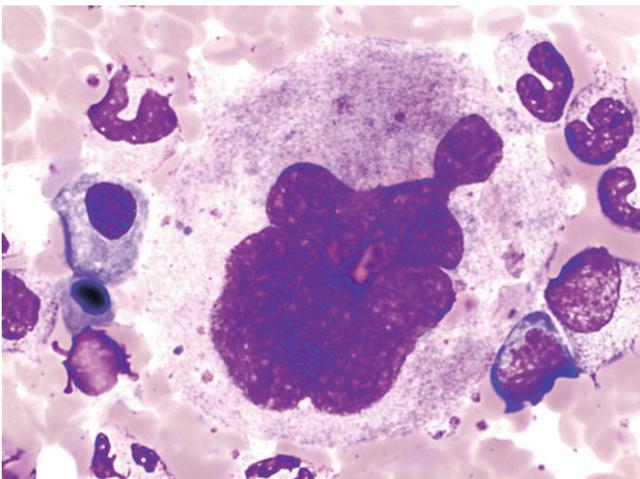
H. Baum

Synonym(e) Knochenmarkriesenzellen

Englischer Begriff megacaryocyte

Definition Hyperploide Knochenmarkriesenzelle, aus der durch Zytoplasmaabschnürungen die ▶ [Thrombozyten](#) hervorgehen.

Beschreibung Die Megakaryozyten sind durch Endomitose entstandene hyperploide Riesenzellen mit einem durchschnittlich 16-fachen Chromosomensatz. Der Zellkern besteht aus mehreren zusammengelagerten Kernen mit einem aufgelockerten, wolkig erscheinenden ▶ [Kernchromatin](#) (s. Abbildung; Knochenmark, 630×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Das weite Zytoplasma ist dicht feingranuliert, die Kern-/Zytoplasmarelation beträgt lediglich 0,2–0,3. Auch eine Ausknospung reifer Thrombozyten ist meist nachweisbar. Die Megakaryozyten sind in der Regel nur im Knochenmark nachweisbar, wobei sie 0,2 % der Gesamtzellzahl und 50 % innerhalb der megakaryopoetischen Zellreihe ausmachen. Nur im Rahmen von myeloproliferativen Erkrankungen und akuten Leukämien können sie auch im peripheren Blut nachgewiesen werden.

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 293

Megaloblasten

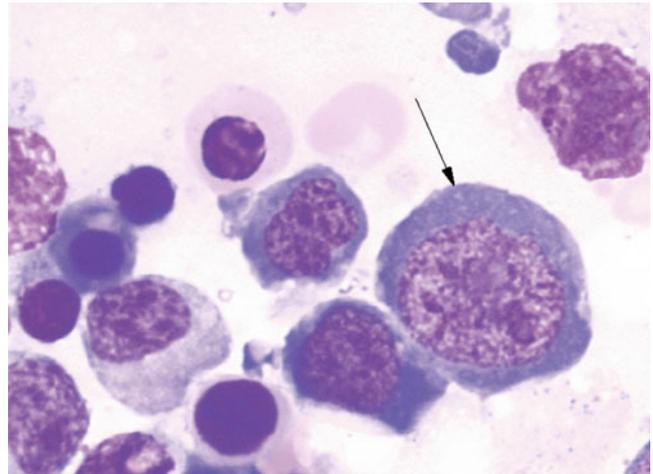
H. Baum

Englischer Begriff megaloblast

Definition Abnorme Reifungsformen der Erythropoese bei Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel.

Beschreibung Megaloblasten (s. Abbildung) sind abnorme kernhaltige Vorstufen der Erythropoese bei Vitamin-B₁₂- (▶ [Vitamin B₁₂](#)) oder Folsäuremangel (▶ [Folsäure](#)).

In der Abbildung ist ein Megaloblast (*Pfeil*) bei Vitamin-B₁₂-Mangelanämie dargestellt; daneben sind reifere Formen der gestörten Erythropoese zu sehen (Knochenmark, 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Es sind größere ▶ [Erythroblasten](#) mit einem häufig weiten dunkelbasophilen Zytoplasmasaum. Das ▶ [Kernchromatin](#) ist bei jüngeren Formen zart, netzförmig und unregelmäßig verteilt, teilweise auch mit Verklumpungen sowie Aussparungen. Daneben sind auch häufig Nukleolen nachweisbar. Reifere Formen haben ein stark verklumptes Kernchromatin und eine unregelmäßige Kernform. Auch Kernabsprengungen sind nachweisbar.

Literatur

Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 154

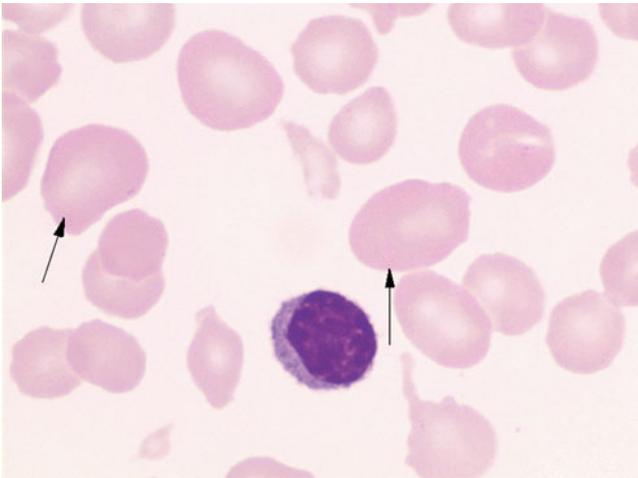
Megalozyt

H. Baum

Englischer Begriff megalocyte

Definition Maximal großer Erythrozyt mit ovaler Form.

Beschreibung Der Megalozyt ist die Maximalform des Makrozyten (► **Makrozyt**). Er hat meist eine unregelmäßig bis ovale Form und zeigt eine verstärkte Anfärbbarkeit (Hyperchromasie) (s. Abbildung, *Pfeile*; 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Das Vorkommen deutet auf einen Mangel an ► **Vitamin B₁₂** oder ► **Folsäure** hin.

Literatur

Koepfen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 170–171

MEGX-Test

► **Lidocain-Eliminationstest**

1-MeHis

► **1-Methylhistidin**

3-MeHis

► **3-Methylhistidin**

Mehrfachanalyse

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Definition Gleichzeitige(r) Nachweis und/oder Bestimmung mehrerer Messgrößen in einer Probe (ggf. mithilfe eines Analysengerätes).

Beschreibung Beispiel: Urinuntersuchung mittels ► **Teststreifen** zur gleichzeitigen Untersuchung z. B. auf Protein (s. ► **Protein, gesamt im Serum (Plasma)**, ► **Protein, gesamt im Urin**), ► **Glukose**, ► **Bilirubin**, ► **Urobilin(ogen)**, Nitrat (s. ► **Nitrit im Urin**) und ► **Ketonkörper**.

Zur gleichzeitigen quantitativen Bestimmung mehrerer Messgrößen in einer Probe werden Mehrkanalanalysensysteme eingesetzt, die (selektiv) die verschiedenen Bestimmungen durchführen. Die Auswertung der Mehrfachanalyse erlaubt weitergehende diagnostische Schlüsse als die Bestimmung nur einer Messgröße oder der zeitlich versetzten Messung verschiedener Messgrößen. Es muss bei der Auswertung berücksichtigt werden, ob die Messgrößen bezüglich z. B. der speziellen Krankheit voneinander abhängig oder unabhängig sind (s. a. ► **Befundkrankter**).

Literatur

Büttner J, Stamm D (1995) Ärztliche Verwendung von klinisch-chemischen Befunden. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 96–111
Galen RS, Gambino SR (1979) Norm und Normabweichung klinischer Daten. G. Fischer-Verlag, Stuttgart

Mehrfach-PCR

► **Multiplex-PCR**

Mehrkomponentenvererbung

► **Multifaktorielle Vererbung**

Meiose

J. Arnemann

Synonym(e) Reduktionsteilung

Englischer Begriff meiosis

Definition Die Meiose ist eine besondere Form der Zellteilung, die ausschließlich die Keimzellen betrifft, zur Rekombination des Erbguts und zu einer Reduktion, d. h. Halbierung des Chromosomensatzes führt.

Beschreibung Für eine geschlechtliche Fortpflanzung werden schon im Embryo die primordialen Keimzellen angelegt, die sich, je nach genetischer Ausstattung und nach mehreren Mitosen, zu den weiblichen Oogonien und den männlichen Spermatogonien entwickeln. Sie entwickeln sich dann durch Wachstum und Differenzierung weiter zu den primären Oozyten und den primären Spermatozyten mit jeweils diploiden Chromosomensatz. Diese Zellen treten dann in die erste meiotische Teilung ein, bei der keine Replikation der DNA erfolgt. In der Prophase I tauschen die homologen Chromosomen miteinander DNA-Abschnitte aus, es kommt zu einer Rekombination, d. h. neuen Zusammensetzung der chromosomalen DNA. Die Prophase I ist dabei in 5 Teilabschnitte unterteilt:

- Leptotän: Die Chromosomen sind ungepaarte Fäden aus 2 Schwesterchromatiden.
- Zygotän: Die homologen Chromosomen von Vater und Mutter paaren sich zu Bivalenten.
- Pachytän: Es kommt zum obligaten Crossing over zwischen den elterlichen Chromosomen und damit zur Rekombination der genetischen Information.
- Diplotän: Die homologen Chromosomen beginnen sich zu trennen, aber an den Chiasmata, den Kreuzungsstellen des Crossing overs, hängen sie noch zusammen.
- Diakinese: Es kommt zur stärkeren Kontraktion der Bivalente.

Im weiblichen Geschlecht bleiben die primären Oozyten bis zur Pubertät und darüber hinaus genetisch in der Prophase I arretiert.

Es kommt zur ersten meiotischen Teilung (Meiose I, M I). Beim Mann entstehen 2 haploide sekundäre Spermatozyten, bei der Frau eine haploide sekundäre Oozyte und ein haploides erstes Polkörperchen. Anschließend kommt es für die sekundären Spermatozyten und die sekundäre Oozyte zur zweiten meiotischen Teilung (Meiose II, M II), die bis auf

die Tatsache, dass nur 23 Chromosomen vorliegen, inklusive der DNA-Replikation vergleichbar mit einer mitotischen Teilung ist. Aus der Meiose II ergeben sich insgesamt 4 haploide Spermatiden, die sich zu Spermien differenzieren, und eine haploide Oozyte und ein haploides zweites Polkörperchen. Während die Spermatiden zu 50 % jeweils ein Y-Chromosom oder ein X-Chromosom enthalten, haben die Oozyten immer ein X-Geschlechtschromosom. Bei der Befruchtung der haploiden Eizelle mit einem haploiden Spermium entsteht eine wieder diploide Zygote, die sich dann mitotisch vermehrt.

Durch die Rekombination in der Prophase I wird die genetische Variationsbreite in der Bevölkerung verbreitert.

Literatur

Alberts B et al (2002) Molecular biology of the cell, 4. Aufl. Garland Science, New York

Meixner-Test

- ▶ Zeitungspapier-Test

MEKC

- ▶ Mizellare elektrokinetische Kapillarchromatographie

Melanin

W. Hubl

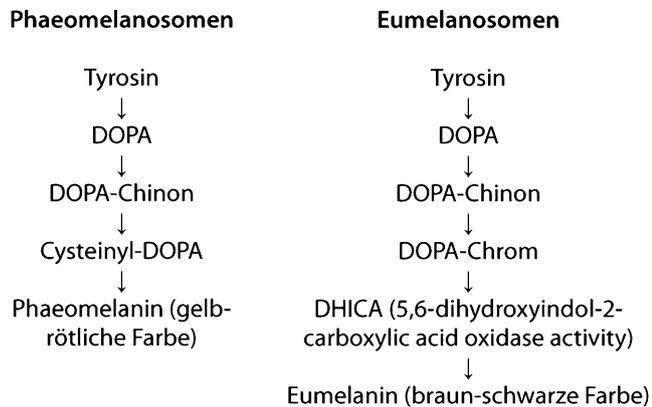
Synonym(e) Eumelanin; Phaeomelanin

Englischer Begriff melanin

Definition Melanin ist ein braunes bis schwarzes (Eumelanin) bzw. ein gelb-rötliches (Phaeomelanin-)Pigment. Es wird in den Melanozyten gebildet und bestimmt die Farbe der Haut, der Augen und der Haare.

Beschreibung Melanin wird in den Melanozyten mithilfe der Melanosomen synthetisiert, gespeichert und transportiert (s. Abbildung).

Melaninsynthese:



Die Melaninsynthese erfolgt in den ersten Schritten aus dem Tyrosin über DOPA (► [Katecholamine](#)) zum Dopachinon über eine Aktivierung der Tyrosinase. Danach werden zwei unterschiedliche Melanine synthetisiert. In Abwesenheit des Melanozyten-stimulierenden Hormons (► [Melanozyten-stimulierende Hormone \(MSH\)](#)) wird das Phaeomelanin gebildet, das eine gelb-rötliche Farbe besitzt.

Im Gegensatz hierzu wird unter dem Einfluss des MSH in den Eumelanosomen mithilfe von Phenoxidasen sowie weiterer Proteine das Eumelanin mit einer braun-schwarzen Farbe gebildet. Die Aktivierung der Phenoxidasen erfolgt durch UV-, α - oder Röntgenstrahlung.

Die Eumelanosomen werden an die Hornzellen der Haut, die Keratinozyten, abgegeben und in Form einer Schutzkappe auf dem Zellkern gelagert. Hierdurch wird die DNA vor schädigenden Einflüssen der UV-Strahlung geschützt. Die Melanozyten im Auge speichern die Melanosomen im Zytoplasma der Iris und bilden somit eine wirkungsvolle licht-absorbierende Schicht.

Die Eumelaninsynthese ist an die Anwesenheit bestimmter Proteine gekoppelt:

- TYRP-1-Protein („tyrosinase-related protein 1“, TRP-1): Stabilisierung der Tyrosinase
- P-Protein („pink-eye protein“): Aktivierung und Stabilität der Tyrosinase
- AIM-1-Protein („altered in melanoma 1“): Regulation des TYRP-1-Proteins
- OA1-Protein (okulokutaner Albinismus 1): Organisation des Eumelanosomes, Sensor für die Größe der Melanosomen

Erkrankungen des Melaninstoffwechsels Melaninmangel: Genetische Veranlagungen oder erworbene Schäden der Erbsubstanz können zur Synthesestörung des Melanins führen.

Es kommt zur Hypopigmentierung. Bei Abwesenheit bestimmter Proteine in den Melanosomen kommt es zu Erkrankungen des Albinismus. Als Albinismus bezeichnet man eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung mit einem ausgeprägten Melaninmangel in der Haut, den Haaren und den Augen. Als Symptome des okulären Albinismus gelten Hellhäutigkeit und Pigmentmangel der Augen. Es kommt zur erhöhten Blendungsempfindlichkeit sowie zur Einschränkung der Sehschärfe. Bei den okulokutanen Formen kommen weitere systemische Veränderungen außerhalb der Augen, in der Haut und den Haaren, hinzu.

In Abwesenheit des schützenden Eumelanins kommt es häufiger zur Disposition verschiedener Hauttumoren (Malignes Melanom, Basaliom).

Die Häufigkeit des Albinismus liegt in Deutschland bei 1:18.000. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht zu den Albinismus-Typen mit zugrunde liegenden Gendefekten:

Albinismus-Typen	Gendefekt
Okulokutaner Albinismus Typ 1 (OCA1)	Mutationen im Tyrosinase-Gen; Chromosom 11
Okulokutaner Albinismus Typ 2 (OCA2)	Mutationen im P-Gen; Chromosom 15
Okulokutaner Albinismus Typ 3 (OCA3)	1-bp-Deletion im TYRP1-Gen; Chromosom 9p23
Okulokutaner Albinismus Typ 4 (OCA4)	Mutationen im Membran-assoziierten Transporterprotein (MATP); Chromosom 5p
Okulärer Albinismus (OA)	Mutationen im OA1-Gen; Chromosom Xp22

Erhöhte Melaninproduktion: Eine Überproduktion von Melanin führt zur Hyperpigmentierung mit dunklen Flecken auf der Haut, die zur bösartigen Form, dem Melanom, entarten können.

Beim Krankheitsbild des Morbus Addison kommt es über eine erhöhte Hypophysenvorderlappenstimulation nicht nur zur Steigerung der ACTH-Freisetzung (► [Adrenokortikotropes Hormon](#)), sondern auch zur erhöhten MSH-Konzentration gefolgt von einer Steigerung der Melaninsynthese und Braunfärbung der Haut (inkl. der Handlinien).

Regulation der Melaninsynthese

- UV-Strahlung führt zur Aktivierung der Melanozyten (Braunfärbung der Haut).
- MSH stimuliert die Melaninfreisetzung.

Analytik HPLC (► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#)) nach Abbau des Eumelanins zu Pyrrol-2,3,5-Tricarbonsäure und des Pheomelanins zum Aminohydroxyphenylalanin-Isomer.

Literatur

- Ito S, Wakamatsu K (2003) Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: a comparative review. *Pigment Cell Res* 16:523–531
- Tolleson WH (2005) Human melanocyte biology, toxicology, and pathology. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 23:105–161
- Yamaguchi Y, Hearing VJ (2014) Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4:a017046, 1–18

Melanogennachweis nach Thormählen

- [Thormählen-Test](#)

Melanoma inhibitory antigen

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) MIA

Englischer Begriff melanoma inhibitory antigen

Definition MIA ist ein 11 kDa schweres, lösliches Protein, das von Melanozyten und Chondrozyten produziert wird.

Struktur MIA besteht aus 131 Aminosäuren und ist lokalisiert auf dem Chromosom 19q13.32.

Molmasse 11 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination MIA wird von Melanozyten und Chondrozyten produziert und führt im Zellkulturexperiment zu einer schnellen Isolierung und Kugelbildung von Melanomzellen, weshalb vermutet wird, dass MIA am Prozess der Metastasierung und/oder der Invasion maligner Melanomzellen beteiligt ist.

Funktion – Pathophysiologie Die klinische Bedeutung der MIA-Bestimmung liegt im Therapiemonitoring und der Rezi-diverkennung von malignen Melanomen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Liquor.

Analytik ► [Enzymimmunoassay \(EIA\)](#), ► [Radioimmunoassay \(RIA\)](#), ► [Immunradiometrischer Assay \(IRMA\)](#).

Konventionelle Einheit ng/mL (µg/L).

Referenzbereich – Erwachsene 97 %-Perzentile 8,8 ng/mL (methodenabhängig).

Interpretation Die meisten MIA-Methoden sind für die Anwendung im Serum ausgetestet. Darüber hinaus kann MIA auch in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

MIA weist eine hohe Tumorspezifität für das maligne Melanom auf. Bei anderen malignen Tumoren wurden nur vereinzelt gering gradige Erhöhungen von MIA im Serum beobachtet. Ebenso verursachen viele differenzialdiagnostisch relevante benigne Erkrankungen keine oder nur gering erhöhte MIA-Konzentrationen. Ein eindeutiger Vorteil gegenüber S100 konnte bisher nicht gezeigt werden; allerdings ist insbesondere bei Melanompatienten mit unauffälliger S100-Konzentration im Serum eine Kombination mit MIA zur Verlaufsbeobachtung sinnvoll.

Diagnostische Wertigkeit Malignes Melanom: Therapiekontrolle und Nachsorge (mit S100), Prognose.

Literatur

- Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications, 1. Aufl. AACC Press, Washington, DC

Melanotropine

- [Melanozyten-stimulierende Hormone \(MSH\)](#)

Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH)

W. Hubl

Synonym(e) MSH; [Melanotropine](#)

Englischer Begriff melanocyte-stimulating hormone

Definition Hormone, die in den pigmentbildenden Melanozyten die Melaninsynthese (► [Melanin](#)), Melanozytenexpansion und Pigmentdispersion stimulieren.

Beschreibung MSH-RH (MRH) (RH = releasing hormone) oder Melanoliberin aus dem Hypothalamus bewirkt die Freisetzung von Melanotropinen (MSH) aus dem Hypophysenvorderlappen. MSH-IH (MIH) (IH = inhibitory hormone) oder Melanostatin bewirkt als Gegenspieler von MSH-RH eine verminderte Ausschüttung von MSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Die Melanozyten-stimulierenden Hormone (MSH) sind Peptidhormone. Zur Gruppe dieser Hormone gehören alpha-MSH, beta-MSH und gamma-MSH, die wie das ACTH aus dem Proprotein Proopiomelanocortin (POMC) gebildet werden.

MSH stimuliert über Melanocortinrezeptoren (MC1R, MC3R, MC4R und MC5R) die Melaninsynthese, wodurch über die Braunfärbung der Haut ein UV-Schutz aufgebaut wird. Beim Krankheitsbild des Morbus Addison kommt es durch eine Dauerstimulation mit MSH ebenfalls zur ausgeprägten Braunfärbung der Haut.

Der Melanocortinrezeptor 1 (MC1R) beeinflusst die Haarfärbung und die Hautbräunung.

Der Melanocortinrezeptor 2 (MC2R) kontrolliert die Wirkung von ACTH.

Der Melanocortinrezeptor 3 (MC3R) wird im Gehirn, der Plazenta und im Darm exprimiert und steuert mithilfe der MSH die Absenkung der Fieberreaktion und die Nahrungsverwertung, wobei die Körperfetteinlagerung verringert wird.

Alpha-MSH bindet aber auch an den so genannten MC4-Rezeptor (humaner Melanocortinrezeptor 4), der wiederum den Stoffwechsel beschleunigt und eine gesteigerte Fettverbrennung sowie eine Reduktion des Appetits bewirkt. Dieser Zusammenhang mit der Gewichtsregulation des Menschen konnte kürzlich bei extrem adipösen Patienten bestätigt werden. Patienten mit einer Mutation im POMC-Gen oder MC4-Rezeptor-Gen zeigen eine schwere und früh beginnende, extreme Adipositas.

Die Analyse erfolgt mit Immunoassay. Referenzbereich: 0,9–14,9 pmol/L.

Literatur

- Baltazi M, Hatzitolios A, Tziomalos K et al (2008) Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension. *Int J Clin Pract* 62(9):1432–1440
- Görtzen A, Veh RW (2007) Adipositas – Eine Einführung in molekulare Mechanismen. *Obesity – an introduction to molecular mechanisms. Dtsch Arztebl* 104:A-1166/B-1039/C-991
- Kotsis V, Nilsson P, Grassi G et al (2015) New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens* 33:1499–1508
- Singh M, Mukhopadhyay K (2014) Alpha-melanocyte stimulating hormone: an emerging anti-inflammatory antimicrobial peptide. *Biomed Res Int* 2014(874610):1–10

Melatonin

M. Bidlingmaier

Synonym(e) N-(2-[5-Methoxyindol-3-yl]ethyl)acetamid; N-Acetyl-5-Methoxytryptamin

Englischer Begriff melatonin; N-acetyl-5-methoxy tryptamine

Definition Biogenes Amin, das in der Zirbeldrüse gebildet wird. Es reguliert den Tag-Nacht-Rhythmus, die Synthese und Sekretion werden durch Licht inhibiert.

Struktur Biogenes Amin, Stoffwechselprodukt des Tryptophans. Summenformel $C_{13}H_{16}N_2O_2$.

Molmasse 232,28 Da.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Melatonin entsteht in der Epiphyse (auch Zirbeldrüse, Pinealorgan) durch enzymatische Umwandlung des Tryptophanabkömmlings ▶ [Serotonin](#). Die Umwandlung erfolgt in 2 Schritten, der erste – die Acetylierung des Serotonins – ist geschwindigkeitsbestimmend und wird durch die Serotonin-N-Acetyltransferase katalysiert. Die Expression dieses Enzyms wird genau wie die Freisetzung des entstehenden Melatonins durch Licht gehemmt. Die Hemmung erfolgt beim Menschen indirekt, bei manchen Tieren auch direkt durch Lichteinwirkung auf das Pinealorgan. Zirkulierendes Melatonin wird in der Leber unter Einfluss der Cytochrom-P450-Monooxygenasen metabolisiert. Die Ausscheidung des Metaboliten 6-Hydroxy-Melatonin erfolgt renal zum größten Teil (ca. 70 %) in sulfatierter Form, ein kleinerer Teil wird auch glukuronidiert ausgeschieden.

Halbwertszeit Wenige Minuten. Nach oraler Gabe von nichtretardierten Produkten ca. 20 Minuten.

Pathophysiologie Melatonin reguliert über verschiedene Rezeptoren, die hauptsächlich in hypothalamischen Kernen exprimiert sind, verschiedene Aspekte des Tag-Nacht-Rhythmus. Rezeptoren finden sich auch in anderen Organen, so in thermoregulatorischen Zellen des Hirnstamms, zerebralen Blutgefäßen, der Retina, im Gastrointestinaltrakt und auf Zellen des Immunsystems. Die Ausschüttung folgt einer zirkadianen Rhythmik, maximale Konzentrationen werden normalerweise zwischen 2 und 4 Uhr nachts erreicht. Tageslicht – insbesondere kurzwelliges Licht im blauen

Spektralbereich – inhibiert die Melatoninausschüttung. Niedrigere Melatoninkonzentrationen sind in Zusammenhang mit Schlafstörungen, aber auch im Alter beschrieben. Melatonin-Rezeptoragonisten werden zur Behandlung der Schlaflosigkeit eingesetzt.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma – Versand gefroren! Speichel. Urin (zur Bestimmung des Metaboliten Melatonin-sulfat (6-Hydroxy-Melatonin-sulfat).

Probenstabilität Blutproben sollten innerhalb von 30 Minuten verarbeitet und eingefroren werden. 2–8 °C 24 Stunden, eingefroren (–20 °C) mindestens 3 Monate. Urin bei 2–8 °C 4 Tage, eingefroren (–20 °C) mehrere Jahre.

Präanalytik Abnahme unter standardisierten Bedingungen – bei Blut- und Speichelabnahme Einfluss des Lichts beachten.

Analytik Immunoassays.

Konventionelle Einheit pg/mL.

Internationale Einheit pmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 1 pg/mL = 4,3 pmol/L.

Referenzbereich Die Referenzbereiche sind vom verwendeten Assay abhängig. Typischerweise werden Angaben in folgender Größenordnung gemacht:

Serum/Pasma

- Tagsüber: <30 pg/mL
- Nachts: 30–150 pg/mL

Speichel

- Tagsüber: <5 pg/mL
- Nachts: >10 pg/mL

Urin (6-Hydroxymelatonin-sulfat)

- <50 Jahre: ca. 10–60 µg/24 Stunden
- >50 Jahre: ca. 10–30 µg/24 Stunden

Indikation Die klinische Wertigkeit ist umstritten, harte Indikationen für die Melatoninbestimmung gibt es derzeit nicht.

Interpretation S. Pathophysiologie und Referenzbereich.

Diagnostische Wertigkeit Die klinische Wertigkeit einer Melatoninbestimmung ist nicht etabliert. In wissenschaftlichen Studien hat sich die Bestimmung des sog. „dim-light melatonin onset“ (DLMO) als wichtigster Marker der Phasenlage des zirkadianen Systems durchgesetzt. Der DLMO liegt unter ungestörten Bedingungen bei regelmäßigem Tag-Nacht-Rhythmus ca. 2–3 Stunden vor der normalen Einschlafzeit. Die Bestimmung erfordert jedoch wiederholte Blutentnahmen unter sehr standardisierten Bedingungen (gedämpftes Licht).

Literatur

- Almeida EA de, Di Mascio P, Harumi T, Spence DW, Moscovitch A, Hardeband R, Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst* 2011;27(6):879-891
- Benloucif S, Guico MJ, Reid KJ, Wolfe LF, L'hermite-Balériaux M, Zee PC (2005) Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *J Biol Rhythm* 20(2):178–188
- Fonken LK, Nelson RJ (2014) The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev* 35(4):648–670. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1051>

MELD-Score

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Mayo Model End Stage Liver Disease

Definition Ein auf 3 objektiven, labormedizinischen Kenngrößen (► **Kreatinin**, ► **Bilirubin**, ► **International Normalized Ratio**) und der Ätiologie der Lebererkrankung basierender Prognoseindex für Patienten mit Leberzirrhose bzw. Endstadium chronischer Lebererkrankungen, der für die Dringlichkeitsbeurteilung einer anstehenden Lebertransplantation eingesetzt wird.

Beschreibung Der im Jahr 2001 von der Mayo Study Group eingeführte Index dient der Beurteilung der Erkrankungsschwere und somit des Mortalitätsrisikos von Patienten mit endgradiger chronischer Lebererkrankung (Leberzirrhose) zum Zwecke der Dringlichkeitsabschätzung für eine anstehende Lebertransplantation. Er korreliert gut mit der residuellen Leberfunktion und ist ein zuverlässiger Prädiktor der kurz- und mittelfristigen Patientenüberlebensrate. Im Vergleich zum Child-Pugh-Score (► **Child-Turcotte-Pugh-Score**) verwendet der MELD-Score keine subjektiven Krite-

rien, sondern nur einfach bestimmbare, objektive labormedizinische Kenngrößen (► [Kenngröße](#), [klinisch-chemische](#)) gemäß folgender Formel:

$$\begin{aligned} \text{MELD – Score} = & 3,8 \times \log(e) (\text{Bilirubin [mg/dL]}) + 11,2 \\ & \times \log(e) (\text{INR}) + 9,6 \\ & \times \log(e) (\text{Kreatinin [mg/dL]}) + 6,4 \\ & \times (\text{Ätiologie: } 0 \text{ für Cholestase oder} \\ & \text{alkoholisch, } 1 \text{ für andere}) \end{aligned}$$

(INR = ► [International Normalized Ratio](#))

Die pädiatrische Version dieses Modells wird als PELD bezeichnet.

Literatur

Botta F, Gianni E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Rizzo D, Colla G, Testa R (2003) MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver functions: a European study. Gut 52:134–139

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Ajimo G, Dickson ER, Kim ER (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 33:464–470

Meldungsdatei

O. Colhoun

Synonym(e) [Meldungsliste](#); [Vorfallprotokoll](#)

Englischer Begriff announcement file

Definition Protokolldatei zur Speicherung definierter relevanter Informationen der Labor-EDV für den Verantwortlichen im Labor.

Beschreibung Funktion der Labor-EDV zur Speicherung von wichtigen Systemmeldungen (etwa Warnmeldungen bei definiertem Füllstand der Festplatten).

Meldungsliste

► [Meldungsdatei](#)

Melting curve-Analyse

► [Schmelzkurvenanalyse](#)

Membran, semipermeable

► [Diaphragma](#)

Membran-Array

► [Makroarray](#)

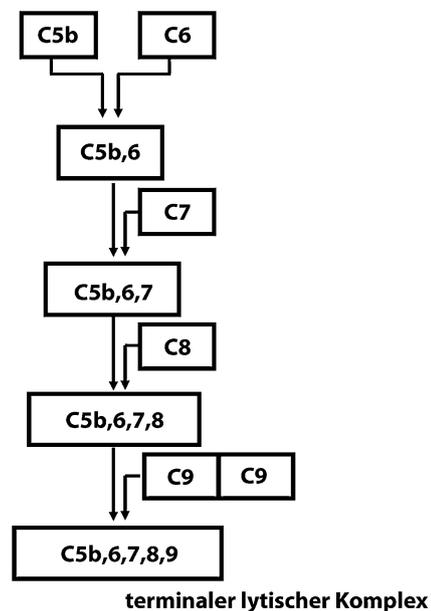
Membran-Attack-Komplex

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) [Komplex, lytischer](#); [Sequenz, lytische](#)

Englischer Begriff membrane attack complex; MAC

Struktur Komplex aus den Komplementfaktoren C5b, C6, C7, C8, C9. Schematischer Aufbau:



Molmasse ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

Funktion – Pathophysiologie C5b entsteht nach Spaltung von C5 durch eine der C5-Konvertasen und bildet zusammen mit C6 einen stabilen Komplex. Nach Reaktion mit C7 kann sich der neue Komplex durch hydrophobe Gruppen am C7-Molekül an die Lipidstrukturen in der Zellmembran der Zielzellen anlagern.

Danach wird an den Komplementkomplex ein Molekül C8 gebunden (C5b, 6, 7, 8). Der neu entstandene Komplex wiederum ist in der Lage, in Abhängigkeit von der C9-Konzentration mehrere Moleküle C9 zu binden, die die Membran der Zielzelle durchdringen. Dieser Vorgang resultiert in einer osmotischen Lyse der Zielzelle.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

Präanalytik ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

Literatur

Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2. Aufl. Blackwell Sciences, Oxford, S 375–378

Menachinon (K₂)

▶ [Vitamin K](#)

Menadioldiester (K₄)

▶ [Vitamin K](#)

Menadion (K₃)

▶ [Vitamin K](#)

Mendelejew, Dimitrij Iwanowitsch

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten Russischer Chemiker, geboren am 7. Februar 1834 in Tobolsk (Sibirien), gestorben am 20. Januar 1907 in St. Petersburg.

Verdienste Studium der Naturwissenschaften am Pädagogischen Institut in St. Petersburg, danach Gymnasiallehrer in Odessa, 1856 Privatdozent an der Universität von St. Petersburg und nach Studienaufenthalt in Heidelberg Professor an der Universität in St. Petersburg. Arbeiten auf dem Gebiet der Physikalischen Chemie. Wichtigste wissenschaftliche Leistung ist im Jahr 1869 die Aufstellung des Periodensystems der Elemente (zeitgleich mit der Entdeckung des Periodischen Systems durch J. L. Meyer [1830–1895]) mit Voraussage der Existenz von noch unbekanntem Elementen (z. B. Gallium, Germanium), deren spätere Entdeckung folgte. Auf Mendelejew geht auch die technologische Erschließung der Bodenschätze Russlands zurück (Erdöl, Kohle, Eisen).

Mendel, Gregor Johann

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten Österreichischer Geistlicher und Naturforscher, geboren am 22. Juli 1822 in Heizendorf (Mähren, Österreich), gestorben am 6. Januar 1884 in Brünn (Österreich).

Verdienste Lehrer und Professor für Naturgeschichte und Physik an der Oberrealschule in Brünn, später Pater und Abt des Augustiner-Klosters. Begründer der Vererbungs-forschung. Grundlagen der Mendelschen Vererbungslehre bilden seine Kreuzungsversuche an Pflanzen und Bienen (1856–1864), aus denen die 3 Gesetze für die Vererbung einfacher Merkmale abgeleitet wurden (Mendelsche Gesetze: Uniformitäts-, Spaltungs-, Rekombinationsgesetz). Diese grundlegenden Erkenntnisse wurden zu Mendels Zeit nicht gewürdigt, erst die Biologen Carl-Erich Correns (1864–1933), Hugo de Vries (1848–1935) u. a. haben um 1900 die Tragweite dieser Ergebnisse erkannt, von denen sie dann veröffentlicht und ausgewertet wurden.

Menschenpathogenes Immunschwächevirus

▶ [HIV-1 und -2](#)

Mensur

▶ [Messvorrichtungen, volumetrische](#)

Mentzer-Index

H. Baum

Englischer Begriff Mentzer-Index

Definition Quotient aus ► [Erythrozytenvolumen](#) (MCV) und ► [Erythrozyten-Zahl](#) zur Differenzierung einer Eisenmangelanämie von einer Thalassämie.

Beschreibung Der Mentzer-Index ist der Quotient von MCV (fL)/Erythrozytenzahl (T/L) und kann in der Differenzierung einer mikrozytären Anämie eingesetzt werden. Werte oberhalb des Quotienten von 13 deuten auf einen Eisenmangel hin, Werte darunter auf eine Thalassämie. Allerdings werden Patienten mit einer Thalassämie und dem gleichzeitigen Vorhandensein einer Anämie anderer Ursache (Hämolyse, Blutungen, Schwangerschaft) fälschlich als Eisenmangel klassifiziert. Umgekehrt werden Patienten mit Eisenmangelanämie und gleichzeitiger chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) den Thalassämiepatienten zugeordnet. Zudem können Thalassämiepatienten mit gleichzeitigem Eisenmangel nicht sicher klassifiziert werden. Werden diese Einschränkungen berücksichtigt, kann der Mentzer-Index als Entscheidungskriterium vor einer weiterführenden differenzierten Diagnostik von Patienten mit mikrozytärer Anämie herangezogen werden.

Literatur

Mentzer WC Jr (1973) Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* 1:882

MEOS

► [Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System](#)

Meperidin

► [Pethidin](#)

MEQUALAN

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Metrology of qualitative chemical analysis](#)

Definition MEQUALAN wurde in den Jahren 2000–2002 mit Unterstützung der Europäischen Kommission (G6MA-CT-2000-01012) erarbeitet. Es wird unterschieden zwischen 2 Typen von qualitativen Analysen:

1. Identifikation von Messgrößen, z. B. im Rahmen chromatographischer Analysen
2. Bewertung von Ordinalmerkmalen in Proben anhand vorab festgelegter Kriterien, z. B. Konzentration ober- oder unterhalb einer bestimmten Konzentration (► [Cut-off-Wert](#), ► [Entscheidungsgrenze](#)) (► [Urinteststreifen](#), ► [Drogenscreening](#) mittels Immunoassay)

Verfahren zur Ermittlung analytischer Charakteristika dieser qualitativen Messverfahren wie Empfindlichkeit, Spezifität und Zuverlässigkeit sowie Qualitätssicherung werden beschrieben.

Literatur

Rios A (2003) Qualitative assurance of qualitative analysis in the framework of the European project „MEQUALAN“. *Accred Qual Assur J Qual Comparab Reliab Chem Meas* 8:68–77

Mercaptane

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Alkanthiole](#); [Thioalkohole](#)

Englischer Begriff mercaptanes

Definition Es handelt sich um eine Gruppe niedermolekularer, neurotoxischer und schwefelhaltiger Abbauprodukte des ► [Methionins](#), die bei schwerer Leberzellinsuffizienz hochgradig im Serum ansteigen und in der Pathogenese des Coma hepaticum bzw. der hepato-genen Enzephalopathie bedeutsam sind.

Beschreibung Die extrem toxischen, übel riechenden, schwefelhaltigen Mercaptane der allgemeinen Struktur R-SH entstehen im Kolon durch bakterielle Zersetzung des Methionins und werden normalerweise von der Leber vollständig eliminiert. Dazu gehören Methanthiol (Methylmercaptan, CH₃SH), Dimethylsulfid, Dimethyldisulfid (CH₃-S-S-CH₃) und Ethan-thiol (Ethylmercaptan, C₂H₅SH), deren Konzentrationen im normalen Serum extrem niedrig oder nicht nachweisbar sind. Bei

schwerer Leberzellinsuffizienz und/oder portosystemischem Umgehungskreislauf kommt es zu signifikanten Konzentrationserhöhungen, wobei Zirrhotiker mit Enzephalopathie wesentlich höhere Konzentrationen aufweisen als Zirrhotiker ohne Enzephalopathie. Die höchsten Konzentrationen entstehen beim Leberzerfallskoma im Vergleich zum Leberausfallskoma. Der Schweregrad der Enzephalopathie korreliert mit der Höhe einzelner Mercaptane, z. B. Methanthiol. Ihre gaschromatographische Bestimmung ergänzt die diagnostische Aussage von ▶ **Oktopamin**. Konzentrationserhöhungen finden sich außer im Serum auch im Liquor und Urin. Dimethylsulfid und Trimethylamin sind für den (süßlichen) Foetor hepaticus beim Coma hepaticum verantwortlich.

Literatur

Blom HJ, Ferenci P, Grimm G et al (1991) The role of methanethiol in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 13:445–454
 Häussinger D, Schliess F (2008) Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 57(8):1156–1165

Merkmal

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) Variable

Englischer Begriff characteristic; variable

Definition Ein Merkmal ist eine beobachtbare bzw. messbare Eigenschaft einer ▶ **Beobachtungseinheit**, die in der Regel in unterschiedlichen Ausprägungen vorliegt.

Beschreibung Es werden verschiedene Merkmalstypen und Skalenniveaus, auf denen die Messung der Merkmalsausprägungen erfolgt, unterschieden. Die Art des Merkmalstyps bzw. Skalenniveaus hat einen Einfluss auf die Wahl adäquater Verfahren zur statistischen Analyse des Merkmals.

Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Meront

▶ **Schizont**

MERS-CoV

▶ **Middle East Respiratory Syndrome-Coronaviren (MERS-CoV)**

Merucathinon

▶ **Kath**

Mescaline

T. Arndt

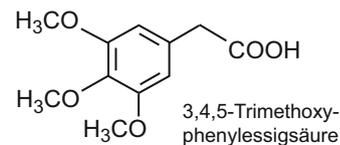
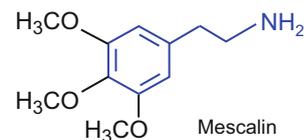
Synonym(e) Peyotl; 3,4,5-Trimethoxyphenethylamin

Englischer Begriff mescaline; mescal buttons; peyote

Definition Halluzinogenes Alkaloid, das im Jahr 1896 erstmals aus dem in Nordmexiko beheimateten Peyote-Kaktus (*Lophophora williamsii*) isoliert wurde.

Beschreibung Mescaline (Peyotl) ist ein Derivat des Phenylethylamins (▶ **Phenethylamine**) und zeigt strukturelle Ähnlichkeiten zu einigen synthetischen Derivaten der Amphetamine.

Struktur von Mescaline (Phenylethylamin-Grundstruktur in Blau) und seinem renalen Hauptausscheidungsprodukt 3,4,5-Trimethoxyphenylelessigsäure:



Die Droge wird in Form von sog. Mescal-Buttons (braune, ca. 0,5 cm dicke Scheiben des Kaktuskörpers) gehandelt und gekaut oder als Tee aufgebriht konsumiert. Die Droge soll widerlich und sehr bitter schmecken. Die Wirkung von Mescaline entspricht jener von LSD (obwohl keine strukturelle Ähnlichkeit besteht). Nach der Einnahme von 10–12 Buttons treten Halluzinationen auf. Reines Mescaline wirkt in einer

Dosierung von 200–500 mg halluzinogen. Nach oraler Gabe von 500 mg Mescaline-HCl wurden mittlere Blutkonzentrationen von 3,8 mg/L nach 2 Stunden und 1,5 mg/L nach 7 Stunden gefunden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden. Im 24-Stunden-Urin werden im Mittel 87 % der Dosis ausgeschieden, davon 55–60 % Mescaline und 27–30 % 3,4,5-Trimethoxyphenyllessigsäure. Weitere Metabolite sind quantitativ unbedeutend. Alle Metabolite sollen pharmakologisch inaktiv sein.

Während in den Ursprungsgebieten Mescaline vergleichsweise häufig konsumiert wird, hat Mescaline missbrauch in Deutschland kaum Bedeutung. Allerdings sind zuverlässige Angaben u. a. auch wegen der fehlenden Screening-Analyseverfahren (Teststreifen; ► **Screening-Untersuchung**) nicht verfügbar. Mescaline und seine Derivate sowie alle zur Reproduktion der Kakteen oder zur Mescalinegewinnung geeigneten Pflanzenteile unterliegen als nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel dem ► **Betäubungsmittelgesetz** (BtM).

Literatur

Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach

Mesothelin-related peptide

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) sMRP

Englischer Begriff soluble mesothelin-related peptide

Definition Mesothelin ist ein 40 kDa schweres Protein, das aus dem membranständigen 69-kDa-Vorläuferprotein abstammt, das neben dem membrangebundenen C-terminalen Mesothelin auch ein N-terminales 31-kDa-Fragment, den „megakaryocyte potentiating factor“ (MPF), freisetzt. Es sind mindestens 3 Varianten der Mesothelin-Familie bekannt, von denen 2 in löslicher Form vorkommen können und durch den monoklonalen Antikörper OV569 erkannt werden. Deshalb werden die detektierten Moleküle als „soluble mesothelin-related peptides“ bezeichnet.

Struktur Als sMRP wird v. a. die Mesothelin-Variante 1 erkannt; Variante 3 enthält durch eine 3'-Rahmenverschiebung einen ausgedehnteren C-Terminus, Variante 2 eine 24-bp-Insertion und kann nur auf dem mRNA-Level detektiert werden.

Molmasse 40 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Mesothelin wird durch den monoklonalen Antikörper OV569 auf normalen mesothelialen Zellen erkannt und zeigt eine Überexpression beim malignen Mesotheliom (insbesondere beim epithelialen Subtyp) und beim Ovarialkarzinom, ferner auch bei Pankreas-, Lungen- und gastrointestinalen Karzinomen. Zwar ist die Freisetzung von sMRP von mesothelialen Zellen noch nicht aufgeklärt, es wurden jedoch stark erhöhte sMRP-Konzentrationen im Serum von Patienten mit Mesotheliom und Ovarialkarzinomen beschrieben.

Funktion – Pathophysiologie Das 40-kDa-Mesothelin ist über Phosphatidylinositol an die zelluläre Oberfläche gebunden und weist Funktionen in der interzellulären Adhäsion und in der zellulären Erkennung und Signalübertragung auf.

Die klinische Bedeutung der Bestimmung löslicher „mesothelin-related peptides“ liegt in der Unterstützung der Diagnose von Mesotheliomen, v. a. zur Abgrenzung zu benignen Lungenerkrankungen und zur Asbestose sowie im Therapiemonitoring und Prognoseabschätzung von Mesotheliomen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Pleuraerguss, Aszites.

Analytik Enzymimmunoassay (EIA).

Konventionelle Einheit nmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene 99 %-Perzentile 1,5 nmol/L (methodenabhängig).

Interpretation Während bei gesunden Personen, selbst nach Asbestexposition, überwiegend niedrige sMRP-Konzentrationen im Serum gemessen werden, ist sie in mehr als der Hälfte der Mesotheliom-Patienten deutlich erhöht. Somit kann der Marker effizient zur Unterstützung der Diagnose eines Mesothelioms eingesetzt werden. Hierfür ist besonders bedeutsam, dass die sMRP Serumkonzentrationen auch bei Patienten mit benignen Erkrankungen der Lunge, des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts (Niereninsuffizienz!) im niedrigen Bereich liegen.

Auch bei Karzinomen verschiedenster Lokalisationen finden sich fast durchwegs niedrige Werte. Allein beim Ovarialkarzinom und beim Lungenkarzinom (insbesondere beim Adeno- und großzelligen Subtyp) finden sich bei einem Teil der Patienten ebenfalls mäßig erhöhte Werte. Für die Differenzierung von Mesotheliomen gegenüber gesunden Kontrollen und benignen Lungenerkrankungen konnte bei Kombination von sMRP und CYFRA 21-1 eine verbesserte diagnostische Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität nachgewiesen werden.

Diagnostische Wertigkeit Malignes Mesotheliom: Diagnose, Therapiekontrolle, Prognose.

Literatur

- Beyer HL et al (2007) MESOMARK: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 53:666–672
- Holdenrieder S et al (2015) Improved diagnosis of mesothelioma by a combination of soluble mesothelin-related peptide and CYFRA 21-1. *J Lab Med* 39:103–113
- Robinson BW et al (2007) Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362:1612–1616

Messabweichung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Abweichung](#)

Englischer Begriff measurement error; error of measurement; error

Definition ▶ [Messwert](#) minus einem ▶ [Referenzwert](#) (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

- Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messabweichung, quadratischer Mittelwert

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff mean square of measurement deviation

Definition Maß für die Streuung der Messwerte einer Probe um den Zielwert.

Beschreibung Der quadratische Mittelwert der Messabweichung (Δ^2) wird wie folgt berechnet:

$$\Delta^2 = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (x_i - x_0)^2$$

n = Anzahl der zur Berechnung herangezogenen Einzelergebnisse

x_0 = Zielwert

x_i = Messergebnis der Einzelmessung

Statt Δ^2 wird in der Regel Δ , d. h. die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwerts der Messabweichung verwendet (engl.: root mean square of measurement deviation).

Zwischen dem quadratischen Mittelwert der Messabweichung (Δ^2) einerseits und der systematischen Messabweichung ([Messabweichung, systematische](#)) und der empirischen [Standardabweichung](#) einer Stichprobe von Messergebnissen einer Probe besteht rechnerisch folgender Zusammenhang:

$$\Delta^2 = \frac{n-1}{n} \times s^2 + \delta^2$$

δ = Bias

s = empirische Standardabweichung

Literatur

- Macdonald R (2006) Quality assessment of quantitative analytical results in laboratory medicine by root mean square of measurement deviation. *J Lab Med* 30:111–117
- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (2014) *Dtsch Arztebl* 111: A1583–A1618

Messabweichung, relative

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff relative error

Definition Messabweichung dividiert durch einen wahren Wert der Messgröße (BIPM et al. 1994). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

- BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (1994) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM), 2. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messabweichung, systematische

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Systematische Abweichung](#)

Englischer Begriff systematic measurement error

Definition Komponente der Messabweichung, die bei wiederholten Messungen konstant bleibt oder sich in vorhersagbarer Weise ändert (BIPM et al. 2010). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messabweichung, zufällige

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff random measurement error; random error of measurement; random error

Definition Komponente der Messabweichung, die bei wiederholten Messungen in unvorhersagbarer Weise schwankt (BIPM et al. 2010). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messbereich

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measuring interval; working interval

Definition Menge von Werten von Größen derselben Art, die unter definierten Bedingungen gemessen werden können, und zwar mit einem speziellen Messgerät oder Messsystem mit einer vorgegebenen Gerätemessunsicherheit (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messeinheiten

► Einheiten

Messeinrichtungen

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff devices of measurement

Definition Unter Messeinrichtungen werden u. a. aufgeführt: Messgerät, Messsystem, Messkette (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messempfindlichkeit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) Empfindlichkeit eines Messsystems; Sensitivität, analytische

Englischer Begriff sensitivity of a measuring system; sensitivity

Definition Quotient der Änderung der Anzeige eines Messsystems und der entsprechenden Änderung im Wert einer Messgröße (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messergebnis

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measurement result; result of a measurement

Definition Menge von Größenwerten, die einer Messgröße zugewiesen sind, zusammen mit jeglicher verfügbarer relevanter Information (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messfehler

► [Messabweichung](#)

Messfühler, biologische

► [Biosensoren](#)

Messfunktion

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measurement function

Definition Funktion von Größen, deren Wert, wenn er mit bekannten Größenwerten für die Eingangsgröße des Modells der Messung berechnet wird, ein Messwert der Ausgangsgröße des Modells der Messung ist (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messgenauigkeit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Genauigkeit](#)

Englischer Begriff measurement accuracy; accuracy of measurement; accuracy

Definition Ausmaß der Annäherung eines Messwertes an einen wahren Wert einer Messgröße (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messgröße

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measurand

Definition Größe, die gemessen werden soll (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messgröße, intensive und extensive

C. Vidal

Englischer Begriff intensive and extensive quantity

Definition Intensive Messgrößen bleiben bei einer Größenänderung des Systems konstant (z. B. Temperatur, Druck), extensive Messgrößen ändern sich mit der Systemgröße (z. B. Masse, Stoffmenge, Länge, Volumen).

Literatur

Atkins PW, de Paula J (2006) Physikalische Chemie, 5. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, S 5

Messintervall

► [Messbereich](#)

Messkette, ionenselektive

- ▶ Ionenselektive Elektrode

Messkolben

- ▶ Messvorrichtungen, volumetrische

Messküvette

- ▶ Küvette

Messmethode

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Definition Allgemeine Beschreibung des logischen Vorgehens zur Durchführung einer Messung (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messmethode, definitive

- ▶ Messmethodenhierarchie

Messmethode, Referenz-

- ▶ Messmethodenhierarchie

Messmethode, Routine-

- ▶ Messmethodenhierarchie

Messmethodenhierarchie

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Methodenhierarchie

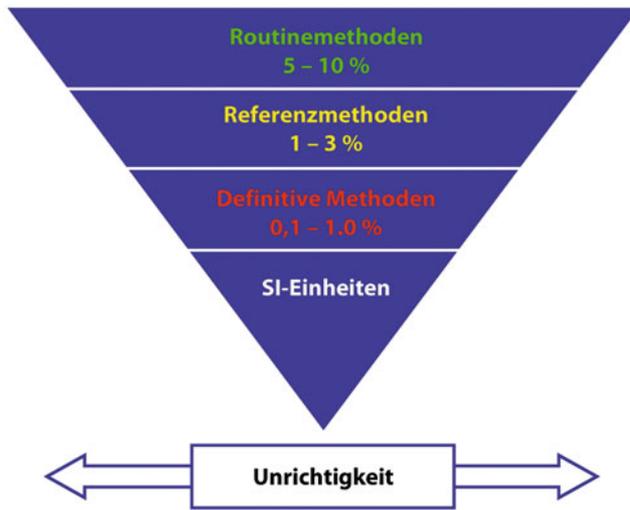
Englischer Begriff hierarchy of methods

Definition Rangordnung von Methoden unterschiedlicher Richtigkeit.

Beschreibung Im Konzept der Methodenhierarchie werden die benutzten Methoden entsprechend ihrer Richtigkeit in 3 Klassen unterteilt:

- **Definitive Methoden:** Analysenmethoden, bei denen nach erschöpfender Prüfung festgestellt wurde, dass bei ihnen keine Ursachen für ▶ **Unrichtigkeiten** oder andere Mängel gefunden wurden. Dem Anspruch dieser Methoden der geringsten Unrichtigkeit entsprechend ist die Durchführung der Analysen extrem aufwendig, was komplizierte Geräte und hoch spezialisierte Analytiker anbelangt. Demzufolge sind definitive Methoden nur in wenigen, besonders ausgewiesenen Laboratorien verfügbar (▶ **Methode, definitive**).
- **Referenzmethoden:** Analysenmethoden, deren Unrichtigkeit und ▶ **Unpräzision**, wie durch Vergleich mit einer definitiven Methode belegt ist, sehr klein sind und deren Anfälligkeit für bekannte Störgrößen ebenso sehr klein und sorgfältig dokumentiert ist (▶ **Präzisionskontrolle**). Unrichtigkeit und Unpräzision sind bei der Entwicklung, Prüfung und Durchführung der Referenzmethode ständig zu kontrollieren. Im Allgemeinen werden Referenzmethoden nicht in der klinisch-chemischen Routine eingesetzt (▶ **Referenzmessverfahren**).
- **Routinemethoden:** Analysenmethoden, deren Zuverlässigkeit (Unpräzision und Unrichtigkeit) den medizinischen Erfordernissen für die jeweiligen Untersuchungen genügt. Die Zuverlässigkeit der Routinemethoden muss bei der Publikation, der Einführung im Laboratorium und während der Durchführung der Routineuntersuchungen genau geprüft werden (kontinuierliche ▶ **Qualitätssicherung**) (▶ **Routinemessverfahren**).

Nachfolgend ist die Messmethodenhierarchie mit Angabe der (prozentualen) Unrichtigkeit dargestellt (aus: Uriano und Cali 1977):



Literatur

- Stamm D (1995) Zuverlässigkeit von Messergebnissen. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart
- Uriano GA, Cali JP (1977) Role of reference materials and reference methods in the measurement process. In: De Voe JR (Hrsg) Validation of the measurement process. Amer Chem Soc 140–161 [zitiert nach Stamm (1995)]

Messnormal

- [Normal](#)

Messpräzision

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Präzision](#)

Englischer Begriff measurement precision; precision

Definition Ausmaß der Übereinstimmung von Anzeigen oder Messwerten, die durch wiederholte Messungen an denselben oder ähnlichen Objekten unter vorgegebenen Bedingungen erhalten wurden (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

- Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messprinzip

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measurement principle; principle of measurement

Definition Phänomen, das als Grundlage einer ► [Messung](#) dient (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

- Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messrichtigkeit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Richtigkeit](#)

Englischer Begriff measurement trueness; trueness of measurement; trueness

Definition Ausmaß der Annäherung des Mittelwerts einer unendlichen Anzahl wiederholter Messwerte an einen Referenzwert (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

- Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messserie

C. Vidal

Englischer Begriff series of measurements

Definition Gesamtheit aller Messungen, deren Auswertung auf derselben ► [Kalibrierung](#) basiert.

Literatur

Erkennungsfähigkeit – Teil 1: Begriffe (2004) DIN ISO 11843-1:2004-09

Messsystem

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measuring system

Definition Kombination aus Messgeräten und oft anderen Geräten sowie bei Bedarf Reagenzien und Versorgungseinrichtungen, die so angeordnet und angepasst sind, dass sie Information liefern, um Messwerte innerhalb bestimmter Intervalle für Größen bestimmter Arten zu erhalten (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messtechnische Rückführbarkeit

► [Rückführbarkeit, metrologische](#)

Messtechnische Rückführungskette

► [Rückführungskette, metrologische](#)

Messung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measurement

Definition Prozess, bei dem ein oder mehrere Größenwerte, die vernünftigerweise einer Größe zugewiesen werden können, experimentell ermittelt werden (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messunsicherheit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Unsicherheit](#)

Englischer Begriff measurement uncertainty; uncertainty of measurement; uncertainty

Definition Nichtnegativer Parameter, der die Streuung der Werte kennzeichnet, die der ► [Messgröße](#) auf der Grundlage der benutzten Information beigeordnet ist (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messunsicherheit, Ermittlungsmethode der

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff evaluation type of measurement uncertainty; type A evaluation; type B evaluation

Definition Bei der Ermittlung der ► **Messunsicherheit** müssen mehrere Komponenten, Typ A und B, berücksichtigt werden. Ermittlungsmethode A basiert auf der statistischen Analyse von Messwerten, die man unter Wiederholbedingungen (s. ► **Wiederholbedingung von Messungen**) erhalten hat. Ermittlungsmethode B berücksichtigt andere Beiträge zur Messunsicherheit und kann u. a. abgeschätzt werden aus allgemeinen Kenntnissen und Erfahrungen zum Messverfahren und den eingesetzten Instrumenten bzw. Materialien, Herstellerangaben und Kalibrierscheinen oder Zertifikaten (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messverfahren

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measurement procedure

Definition Detaillierte Beschreibung einer ► **Messung** gemäß einem oder mehreren Messprinzipien und einer ► **Messmethode** auf der Grundlage eines Modells der Messung und einschließlich aller Berechnungen zum Erhalt eines Messergebnisses (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messvorrichtungen, gravimetrische

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Waagen

Englischer Begriff balance

Definition Zur gravimetrischen ► **Messung** geeignete Vorrichtungen (Waagen).

Beschreibung Im klinischen Laboratorium sind in Abhängigkeit von der zu messenden Masse und der erforderlichen Genauigkeit im Wesentlichen 3 Waagetypen zu unterscheiden:

- Technische oder Tellerwaage für grobe Massenfeststellungen
- Torsionswaage für den Messbereich von 0–500 mg
- Präzisionswaage mit einer Genauigkeit von ± 10 mg
- Analysenwaage mit einer Genauigkeit von $\pm 0,1$ mg und weniger

Literatur

Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Messvorrichtungen, volumetrische

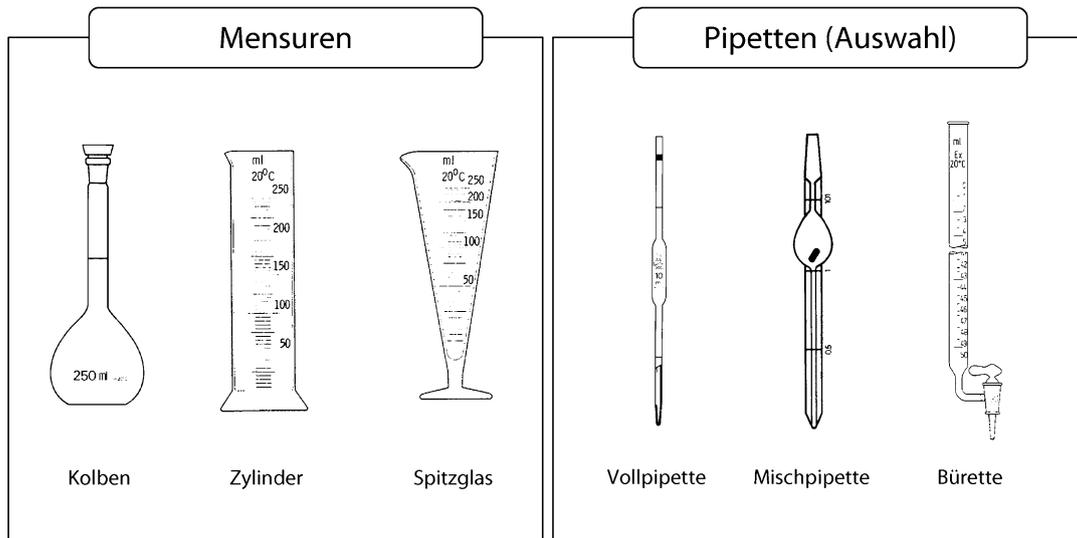
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Bürette; Eppendorf-Pipette; Kolbenhubpipette; Mensur; Messkolben; Messzylinder; Pipette; Volumenmessvorrichtungen

Definition Zur volumetrischen ► **Messung** von Flüssigkeiten geeignete, geeichte, in der Formgebung sehr unterschiedliche und aus verschiedenen Materialien (Glas, Kunststoff) bestehende Gefäße und Vorrichtungen.

Beschreibung Die Auswahl der zur volumetrischen Flüssigkeitsmessung zweckmäßigen Vorrichtung richtet sich nach der erforderlichen Messgenauigkeit, der Abmessart (Einguss- oder Auslaufvorrichtungen) sowie dem verarbeiteten Messvolumen (Makro- bzw. Mikrovolumina). Dementsprechend sind zu unterscheiden (Abb. 1):

- Eingussmessvorrichtungen:
 - Messuren (Messzylinder, Spitzgläser): erlauben nur sehr grobe Abmessungen (1–2000 mL)
 - Messkolben: für verschiedene Volumina justiert (1–5000 mL), zur Herstellung von Lösungen und Verdünnungen geeignet
- Auslaufmessvorrichtungen:
 - Büretten und Mikrobüretten: mit einem Hahn versehene, justierte und skalierte Glasröhrchen, z. B. für Titrationszwecke
 - Pipetten: für genaue Abmessungen geeignete, in vielen Varianten vorliegende skalierte Glasröhrchen (z. B. Auslauf-, Ausblas-, Voll-, Konstriktions-, Tropf-, Mischpipette). Verbreitet sind die für Mikrolitervolu-



Messvorrichtungen, volumetrische, Abb. 1 Klassische Messvorrichtungen

mina geeigneten Kolbenhubpipetten, auch als Eppendorf-Pipetten bekannt, deren Kolbenhub und somit die zu messenden Volumina frei wählbar sind.

Die Justierung der Messvorrichtungen erfolgt in der Regel mit Wasser bei 20 °C. Glasvolumengeräte ändern ihr Volumen um etwa 0,1 % pro °C. Eine periodische Überprüfung der ► **Messgenauigkeit** der in der Krankenversorgung eingesetzten Kolbenhubpipetten ist vorgeschrieben.

Literatur

Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Messwert

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measured quantity value; measured value of a quantity; measured value

Definition Größenwert, der ein Messergebnis repräsentiert (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Querverweise ► **Beobachtung**

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

DIN (1995) Guide to the expression of uncertainty in measurement (Deutsche Übersetzung). Beuth-Verlag, Berlin

DIN (1999) Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen. DIN V ENV 13005. Beuth-Verlag, Berlin

ISO/IEC (2008) Uncertainty of measurement – part 3: guide to the expression of uncertainty in measurement. Genf

Messwerterfassung

► **Ergebniserfassung**

Messwertprotokoll

O. Colhoun

Englischer Begriff result records

Definition Funktion der ► **Labor-EDV**, die jede Aktion zu den Messgrößen (s. ► **Messgröße**) im Zusammenhang mit einem bestimmten Laborauftrag protokolliert und bei Bedarf aufzeigen kann.

Beschreibung Das Messwertprotokoll zeichnet jede Eingabe, Änderung und Löschung an Laborauftrag und Ergeb-

nissen sowie deren Ausgabe exakt mit Datum, Uhrzeit und jeweiligen Benutzer auf. Die Funktion erweist sich als unverzichtbar bei der Fahndung nach Fehlerquellen bei der Ergebniserfassung. Mit ihrer Hilfe können Fehleingaben oder fehlerhafte Berechnungen und Automatismen als Quelle unerwarteter oder falscher Ergebnisse im Laborbefund identifiziert werden. Der Datenübertrag online angeschlossener Analysengeräte ist kontrollierbar, technische und medizinische Validation werden nachvollziehbar. Im Zuge von Ablaufanalysen lässt sich der ► [Befund-Druck](#) oder die Datenübergabe an Auskunftssysteme minutiös nachweisen.

Messwertzuordnung

O. Colhoun

Englischer Begriff result allocation

Definition Leistung des Online-Gerätetreibers der ► [Labor-EDV](#) für die Zuordnung der Rohdaten des Analysegeräts zu Ergebnis und Flags der angeforderten Messgrößen.

Beschreibung Aus der Fülle von Daten aus dem online an die Labor-EDV angeschlossenen Analysegerät müssen die Messergebnisse (s. ► [Messergebnis](#)) herausgefiltert und dem korrekten Auftrag zugeordnet werden, dabei sind ebenfalls alle relevanten Zusatzinformationen (Flags, Sperrungen) zu übernehmen und den jeweiligen Werten zuzuordnen.

Messzylinder

► [Messvorrichtungen, volumetrische](#)

Met

► [Methionin](#)

Metaanalyse

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Englischer Begriff meta analysis

Definition Die Metaanalyse ist eine statistische Methode zur Aggregierung von (summarischen) Resultaten verschiedener, bereits publizierter Studien.

Beschreibung Nach Glass ist die Grundlage für eine Metaanalyse eine große Anzahl von Analyseergebnissen individueller Studien mit dem Ziel der Formulierung einer Synthese. Hier erscheint es wichtig, Situationen einer großen Zahl kleinerer Studien und einer kleinen Zahl größerer Studien zu unterscheiden. Die Aggregierung erfolgt meist unter Verwendung gewichteter ► [Schätzer](#), wobei häufig fallzahlabhängige oder varianzabhängige Gewichte verwendet werden.

Große Bedeutung kommt der Analyse der Heterogenität der Studien zu, die als ein Indikator für studienspezifische Strukturunterschiede gewertet werden kann. Bei vorhandener Heterogenität sind „random effects models“ (Modelle mit Zufallseffekten) als alternative statistische Modelle (► [Modell, statistisches](#)) zur Aggregierung der Studienergebnisse zu verwenden.

Eine Vielzahl möglicher Biasquellen kann zu fehlerhaften Ergebnissen einer Metaanalyse führen. In diesem Zusammenhang werden vor allem „publication bias“ (nicht signifikante Studien werden nicht publiziert), „language bias“ (Studien aus anderen Sprachräumen werden nicht gefunden) und „selection bias“ genannt. Die detaillierte Diskussion dieser Biasarten und deren Einfluss auf die Gesamtaussage wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse (► [Sensitivität, diagnostische](#)) geführt.

Literatur

Glass GV (1976) Primary, secondary, and meta-analysis of research. Educ Res 5:3–8
 Hedges LV, Olkin I (1985) Statistical methods for meta analysis. Academic, London

Metabolische Basisdiagnostik

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Beschreibung Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer entgleisten Stoffwechselerkrankung geben einige Laborparameter des klinisch-chemischen Routinelabors bereits erste differenzialdiagnostische Hinweise für eine gezielte metabolische Diagnostik und Initialtherapie. Die Tabelle gibt einen Überblick über die metabolische Basisdiagnostik:

Laborparameter	Konzentration	Stoffwechselerkrankung
Ammoniak	Erhöht	Harnstoffzyklusdefekte Organoazidopathien Fettsäureoxidationsdefekte Mitochondriopathien
Blutgase	Alkalose	Harnstoffzyklusdefekte
	Acidose	Organoazidopathien Fettsäureoxidationsdefekte Mitochondriopathien
Anionenlücke	Erhöht	Organoazidopathie Fettsäureoxidationsdefekte Mitochondriopathien
Blutzucker	Erniedrigt	Endokrinopathien Glykogenosen Glukoneogenesedefekte Fettsäureoxidationsstörungen (Organoazidopathien, Mitochondriopathien)
	Erhöht	Endokrinopathien (Mitochondriopathien, Organoazidopathien)
Laktat	Erhöht	Mitochondriopathien Organoazidopathien Fettsäureoxidationsstörungen Glykogenosen Glukoneogenesedefekte
Harnsäure	Erhöht	Purinstoffwechsedefekte Glykogenosen Fettsäureoxidationsstörungen Mitochondriopathien
	Erniedrigt	Purinstoffwechsedefekte (z. B. Molybdän- Kofaktormangel)
Kreatinin	Erniedrigt	Kreatinsynthesedefekt (z. B. GAMT-Mangel)
Triglyzeride	Erhöht	Glykogenosen, Störungen im Lipoproteinstoffwechsel
CK	Erhöht	Fettsäureoxidationsstörungen Mitochondriopathien Glykogenosen Glykolysedefekte
GOT, GPT	Erhöht	Fettsäureoxidationsstörungen Harnstoffzyklusdefekte Mitochondriopathien CDG-Syndrome Peroxisomale Erkrankungen
Cholesteroll	Erniedrigt	Sterolsynthesedefekte Peroxisomale Erkrankungen

Literatur

Zschocke J, Hoffmann GF (2012) Vademecum Metabolicum – Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselkrankheiten, 4. Aufl. Milupa-Schattauer Verlag, Stuttgart

Metabolische Spezialdiagnostik

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Beschreibung Zur Diagnostik von Stoffwechselerkrankungen können zusätzlich zu dem selektiven Stoffwechselscreening weitere Analysen notwendig werden. Diese aufwendigen Verfahren erfordern den Einsatz von GCMS, Elektrophorese oder HPLC sowie enzymatische und/oder molekulare Untersuchungen und werden nur in wenigen spezialisierten Stoffwechsellaboratorien durchgeführt.

Die metabolische Spezialdiagnostik beinhaltet die CDG-Diagnostik (CDG = congenital disorder of glycosylation) zur Erkennung von Glykosylierungsstörungen, die lysosomale Diagnostik von Abbaufekten komplexer Kohlenhydrate und die peroxisomale Diagnostik zur Differenzierung von peroxisomalen Abbaustörungen oder Peroxisomen-Biogenesstörungen.

Weitere Gruppenteste sind die Analytik der Neurotransmitter, der Kreatinsynthesemetabolite, der Gallensäuremetabolite sowie der Purine und Pyrimidine.

Literatur

Zschocke J, Hoffmann GF (2012) Vademecum Metabolicum – Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselkrankheiten, 4. Aufl. Milupa-Schattauer Verlag, Stuttgart

Metabolische Vorteste

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) Gruppenreaktionen

Beschreibung Im selektiven Stoffwechselscreening können wichtige diagnostische Hinweise aus einfachen Voruntersuchungen im Urin gewonnen werden. Zu diesen Spottesten gehören verschiedene qualitative und halbquantitative Methoden meist in Form von Tüpfelproben oder Sticktests.

Gebräuchlich sind der ► **Dinitrophenylhydrazin-Test** (DNPH-Test) zum Nachweis von Ketoverbindungen (z. B. verzweigt-kettige Oxosäuren bei der Ahornsiruperkrankung), die Reduktionsprobe (► **Reduktionsproben**) auf reduzierende Substanzen (Zucker), die Brand'sche Probe (► **Brand-Test**, Nitroprussid-Test) zum Nachweis von schwefelhaltigen Ami-

nosäuren (Cystein, Homocystein) und der ► **Sulfit-Test** zur halbquantitativen Bestimmung von Sulfitionen (Diagnostik des Sulfitoxidasemangels).

Literatur

- Gibson KM, Duran M (2014) Simple tests. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg
- Zschocke J, Hoffmann GF (2012) Vademecum Metabolicum – Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselkrankheiten, 4. Aufl. Milupa-Schattauer Verlag, Stuttgart

Metadrenalin

- **Metanephrine**

Metall-Enzym-Komplexe

- **Metallionen-aktivierbare Enzyme**

Metallhaltige Enzyme

- **Metalloenzyme**

Metallionen-aktivierbare Enzyme

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) **Metall-Enzym-Komplexe**

Englischer Begriff metal dependent enzymes

Definition Enzyme, die Metallionen als Kofaktoren benötigen.

Beschreibung Metallionen-aktivierbare Enzyme benötigen zur vollen Entfaltung ihrer Aktivität die Anwesenheit von

bestimmten Metallen, die in Verbindung mit dem ► **Apoprotein** die Erkennung, Bindung und/oder Umsetzung des Substrats bewirken. Das Metall ist (im Unterschied zu ► **Metalloenzymen**) nur locker an das Protein gebunden und leicht abspaltbar. Metallverlust führt zu Aktivitätsminderung. Mehrere Metalle können sich gegenseitig vertreten, sofern sie einen vergleichbaren Ionenradius und gleiche stereochemische Eigenschaften haben. Typische Beispiele sind Arginase (Mn, Mg, Zn, Fe, Co), ► **Hexokinase** (Mg, Zn) und Leuzinaminopeptidase (Mn, Mg, Fe, Co, Zn).

Literatur

- Rückgauer M (2005) Labordiagnostik von Spurenelementen. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 480–487

Metalloenzyme

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) **Metallhaltige Enzyme**

Englischer Begriff metalloenzymes

Definition Enzyme, bei denen ein Metall integraler Bestandteil des Enzymmoleküls ist.

Beschreibung Eine Vielzahl der Enzyme benötigen Metallionen als Kofaktoren. Bei Metalloenzymen ist (im Unterschied zu metallionenaktivierten Enzymen [► **Metallionen-aktivierbare Enzyme**]) das Metall fest und in stöchiometrischen Verhältnissen an das Protein gebunden. Es kann Bestandteil der ► **prosthetische Gruppe** sein. Es ist weder dialysierbar noch durch andere Metalle austauschbar. Die Entfernung des Metalls führt zum Verlust der Aktivität und gegebenenfalls zur Zerstörung der Proteinstruktur. In vielen Fällen ist die Reduzierung der Enzymaktivität ein Indikator für Spurenmetallmangel. Typische Beispiele für Metalloenzyme sind alkalische Phosphatase (► **Phosphatase, alkalische**) (enthält Zn), Carboanhydrase (Zn), Katalase (Fe), Galaktoseoxidase (Cu), ► **Coeruloplasmin** (Cu), Pyruvatcarboxylase (Mn), Xanthinoxidase (Fe und Mo im Verhältnis 1:4). Dabei liegt der Anteil des Metalls am Enzym im mmol Metall/mol Enzym bzw. g Metall/mol Enzym Bereich.

Literatur

Rükgauer M (2005) Labordiagnostik von Spurenelementen. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 486

Metalloproteinasen

H.-D. Haubeck

Englischer Begriff metalloproteases

Definition Metalloproteinasen bilden eine große Untergruppe der Proteinasen, die für ihre katalytische Aktivität die Anwesenheit von Metallionen benötigen.

Beschreibung Ein Drittel aller bekannten Enzyme benötigt für die katalytische Aktivität die Anwesenheit von Metallionen, entweder als festgebundene Metallionen – Co^{3+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} (► [Metalloenzyme](#)) – oder als schwachgebundene Metallionen – z. B. Mg^{2+} , Ca^{2+} aus der Lösung (► [Metallionen-aktivierbare Enzyme](#)). Zu den Metalloproteinasen gehört u. a. die Superfamilie der Zinkproteasen mit den Untergruppen der Gluzincine, Metzincine, Inuzincine und verschiedene Carboxypeptidasegruppen. Die Untergruppe der Metzincine umfasst die Serralysine, Astacine, Matrixine und Adamalysine. Die Gruppe der Matrixine besteht aus den ► [Matrix-Metalloproteinasen](#) (MMP), die für die Degradation und das Remodelling der Extrazellulärmatrix verantwortlich sind und wichtige Funktionen während der Embryonalentwicklung, der Wundheilung, aber auch bei zahlreichen Krankheitsprozessen, z. B. der rheumatoiden Arthritis sowie Tumorwachstum und Metastasierung besitzen. Die Gruppe der Adamalysine umfasst die ADAM und ADAM-TS (► [Disintegrin-Metalloproteinasen](#)), die in ihrer Metalloproteinasedomäne den MMP ähneln, aber zusätzlich eine Integrin-bindende Disintegrindomäne besitzen. Die ADAM sind ebenfalls an zahlreichen wichtigen biologischen Prozessen beteiligt, z. B. der Freisetzung („shedding“) von Zytokinen und Wachstumsfaktoren und der Zellmigration, aber auch an der Kontrolle von Entzündungsprozessen und des Tumorwachstums.

Literatur

Hooper NM (1994) Families of zinc metalloproteases. FEBS Lett 354:1–6
 Malemud CJ (2006) Metalloproteinasen (MMPs) in health and disease: an overview. Frontiers. Bioscience 11:1696–1701

Stocker W, Grams F, Baumann U et al (1995) The metzincins – topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralysins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases. Protein Sci 4:823–840

Metalloproteine

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Proteine, metallhaltige](#)

Englischer Begriff metalloproteins

Definition Proteine mit Metallen als integralen Bestandteil.

Beschreibung Metalloproteine haben verschiedene Funktionen: Transport, Speicherung, Kontrolle der Bindung oder Freisetzung von Metallen. Transportproteine, z. B. ► [Coeruloplasm](#), ► [Transferrin](#), Transcuprein, sind in Körperflüssigkeiten nachzuweisen, ihr Metallgehalt ist gering. Speicherproteine, z. B. ► [Ferritin](#) und ► [Hämosiderin](#), sind in Organen und Geweben zu finden und können mehrere Masseprozent Metall enthalten. Ein Kontrollprotein ist z. B. ► [Metallothionein](#), das durch die Kontrolle der Metallkonzentration an der Regelung spurenmethallabhängiger Prozesse beteiligt ist. Die Bestimmung von Metalloproteinen ist zur Diagnostik von Mangel oder Überladung an Spurenmethallen geeignet. Auch die ► [Metalloenzyme](#) gehören zu den Metalloproteinen.

Literatur

Rükgauer M (2005) Labordiagnostik von Spurenelementen. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 480–487

Metallothionein

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [MT](#)

Englischer Begriff metallothionein

Definition Metallothionein ist ein die Bindung und Freisetzung von Spurenmetallen regulierendes Protein.

Beschreibung Metallothionein (MT) ist ein niedermolekulares Protein mit der Molmasse von 6–7 kDa. Es besteht aus 61 aliphatischen Aminosäuren, zu einem Drittel aus Cystein. Es ist in der Lage, 7 Metallionen, vorwiegend Zn, Cd und Cu, zu binden. Mehrere Isoformen des MT sind bekannt. Das MT ist intrazellulär in den meisten Geweben lokalisiert. Seine wesentlichsten biochemischen Funktionen sind die Speicherung von Zn, das auf diese Weise für intrazelluläre Prozesse bereitgehalten wird, sowie die Bindung und Eliminierung von toxischen Schwermetallen (Cd, Hg, Bi, Ag, Au). Auch Cu ist in der Leberzelle zum Teil an MT gebunden. Die MT-Synthese erfolgt in der Leber und wird durch die genannten Metalle und andere endogene Stoffe wie Glukokortikoide, Glukagon oder Adrenalin induziert.

Literatur

Günther T (1995) Allgemeine Pathochemie und klinisch-chemische Diagnostik des Zink-Stoffwechsels. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York, S 530–532

Metallseromucoid-β-1

► [Transferrin](#)

Metamfetamin

► [Methamphetamin](#)

Metamizol

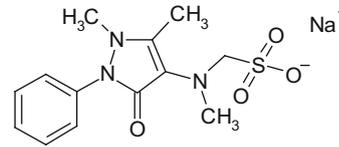
C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) Dipyrone; Noramidopyrin-Methansulfonat; Novaminsulfon

Englischer Begriff dipyrone; aminopyrine sulfonate; metamizol; sulpyrin

Definition Analgetikum, Antipyretikum, Antiphlogistikum, Spasmolytikum.

Strukturformel:



Molmasse 351,4 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Nach oraler Applikation wird Metamizol als Prodrug rasch zum aktiven Metaboliten 4-Methylamino-Phenazon (4-MAP) hydrolysiert. 4-MAP wird durch Oxidation und N-Demethylierung mit anschließender Acetylierung und Ausscheidung im Urin eliminiert. Durch Dimerisierung kann Rubazonsäure entstehen.

Halbwertszeit 4-Methylamino-Phenazon: 2–4 Stunden (Plasma).

Pathophysiologie Bei akuter Intoxikation werden beobachtet: Abstumpfung, Koma, Krämpfe, Atemstillstand. Bei chronischer Einnahme können auftreten: Exanthem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leberschaden.

Untersuchungsmaterial Serum (S), Plasma (P), Urin.

Analytik ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie \(HPLC\)](#), ► [Gaschromatographie \(GC\)](#), LC-MS/MS.

Indikation Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation Gesamtplasmakonzentration aktiver Metabolite: therapeutischer Bereich (S, P) ≤ 10 mg/L, toxisch ≥ 20 mg/L, komatös/letal: unbekannt.

Rot gefärbter Urin kann auf Rubazonsäure hinweisen, die bei Einnahme von Metamizol (und 4-Aminophenazon) gebildet werden kann.

Literatur

König H, Hallbach J (2009) Metamizole. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 202–203

Metamyelozyten

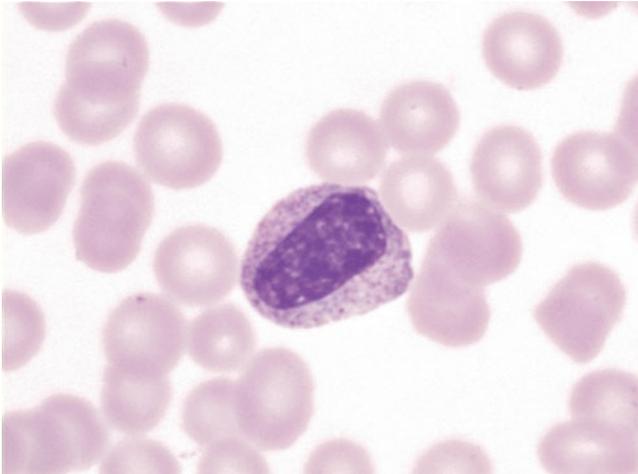
H. Baum

Synonym(e) [Granulozyten, jugendliche](#)

Englischer Begriff metamyelocyte

Definition Intermediäre Reifungsstufe der myeloischen Zellreihe mit neutrophilem Zytoplasmasaum und ovalem Kern.

Die Abbildung zeigt einen Metamyelozyten mit leicht basophilem Zytoplasma bei einem Patienten mit Sepsis (peripheres Blut; 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Der Metamyelozyt ist eine morphologisch differenzierbare intermediäre Reifungsstufe der ▶ **Granulopoese**. Der Metamyelozyt ist etwas kleiner als ▶ **Myelozyten** und hat einen ovalen, häufig leicht eingebuchteten Kern mit einem dichten, streifigen ▶ **Kernchromatin**. Das Zytoplasma ist oxyphil mit kleinen sekundären Granula. Der Metamyelozyt gehört zu den reiferen Formen der Myelopoese und besitzt noch die Fähigkeit zur Zellteilung. Normalerweise kann er nur im Knochenmark nachgewiesen werden. Etwa 15 % aller Knochenmarkszellen gehören zu den Metamyelozyten; innerhalb der myeloischen Reihe sind es 24 %.

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzelldiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 287–291

Metanephrine

W. Hubl

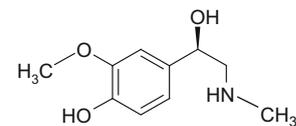
Synonym(e) **Metadrenalin**; Metanephrin; **MN**; **NMN**; **Nor-metadrenalin**; **Normetanephrin**

Englischer Begriff metanephrine; normetanephrine

Definition Metanephrin (MN) ist ein inaktiver Metabolit des Adrenalins und Normetanephrin (NMN) des Noradrenalins. Beide Metabolite werden häufig unter dem Sammelbegriff Metanephrine zusammengefasst (der irreführend synonym zur englischen Bezeichnung von Metanephrin verwendet wird). Die Metanephrine besitzen im Rahmen der Diagnostik des Phäochromozytoms eine herausragende Bedeutung.

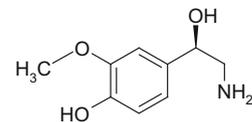
Struktur Metanephrin: 4-(1-Hydroxy-2-Methylaminoethyl)-2-Methoxy-Phenol, C₁₀H₁₅NO₃.

Strukturformel Metanephrin:



Normetanephrin: 4-(2-Amino-1-Hydroxyethyl)-2-Methoxy-Phenol, C₉H₁₃NO₃.

Strukturformel Normetanephrin:



Molmasse Metanephrin: 197,231 g, Normetanephrin: 183,204 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Metanephrin wird durch enzymatischen Abbau des Adrenalins mit Hilfe der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gebildet (s. Abbildung im Stichwort ▶ **Katecholamine**). Analog erfolgt die Umwandlung des Noradrenalins zu Normetanephrin. Der weitere Abbau beider Substanzen erfolgt unter Wirkung der Monoaminoxidase (MAO) zum Endprodukt Vanillinmandelsäure (s. Abbildung im Stichwort ▶ **Katecholamine**). Die freien (nicht zu VMA abgebauten) Metanephrine werden zum überwiegenden Teil mit einem spezifischen Sulfotransferase-Isoenzym (monoamine-preferring sulfotransferase, SUL-T1A3) in die Sulfatkonjugate umgewandelt und über die Niere ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Die Synthese der Katecholamine sowie die Metabolisierung zu den Metanephrinen erfolgen in Nebennierenmark und extraadrenalem chromaffinen Gewebe, dem sympathischen Nervensystem und im Gehirn. Über 90 % des Plasma-Metanephrins und 24–40 % des Plasma-Normetanephrins stammen aus dem Nebennierenmark. Phäochromozytome weisen eine besonders hohe Aktivität der COMT auf, was zu höheren Konzentrationen der

Metanephrine im Plasma im Vergleich zu den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin führt. Hieraus resultiert die höhere diagnostische Sensitivität der Metanephrene im Plasma für die Detektion eines Katecholamin-produzierenden Tumors im Vergleich zu den Plasma-Katecholaminen selbst. Im Urin liegen die Metanephrene in freier als auch in Sulfatkonjugat-Form vor. Im Unterschied zum Gesunden überwiegen im Urin des Phäochromozytom-Patienten die freien Formen der Metanephrene. Bestimmungsmethoden mit Erfassung nur der freien Metanephrene (und nicht der Summe aus freiem und konjugiertem Metanephrin bzw. Normetanephrin) haben deshalb eine höhere diagnostische Aussagekraft (► [Sensitivität, diagnostische](#); Tab. 1).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Plasma, 24-Stunden-Sammelurin; 4 Stunden vor der Blutentnahme keine Nahrungsaufnahme, 30 Minuten vor der Abnahme sollte sich der Patient in liegender Position befinden.

Probenstabilität Die Metanephrene sind im Harn deutlich stabiler als die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, weshalb hier keine Ansäuerung oder andere Stabilisierung erforderlich ist. Die Haltbarkeit beträgt 1 Tag bei Zimmertemperatur, 1 Woche bei 4 °C; danach sollten die Proben eingefroren werden.

Das EDTA-Plasma sollte innerhalb von 30 Minuten nach der Blutentnahme zentrifugiert und eingefroren werden, wenn die Analyse nicht sofort vorgenommen werden kann.

Präanalytik Noradrenalinserhöhungen bewirken einen Anstieg von Normetanephrin z. B. physiologischer Stress. Aufrechte Körperhaltung führt zu einem Anstieg des Metanephrins um 30 %.

Medikamenteneinflüsse:

- Ggf. erniedrigte Metanephrinkonzentrationen nach Röntgenkontrastmittelgabe
- Ggf. erhöhte Metanephrinkonzentrationen nach Applikation von Alpha-Methyl-Dopa, trizyklischen Antidepressiva, Psychopharmaka (Clozapin, Olanzapin etc.), β -Blocker, α -2-

Rezeptorblocker und MAO-Hemmer (Moclobamide, Phenelzine etc.)

Analytik ► [Immunoassay](#) (RIA, EIA), HPLC, LC-MS/MS.

Konventionelle Einheit ng/L (pg/mL).

Internationale Einheit pmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit Metanephrin: $\text{ng/L} \times 5,07 = \text{pmol/L}$.

Normetanephrin: $\text{ng/L} \times 5,46 = \text{pmol/L}$.

Referenzbereich – Erwachsene ► [Katecholamine](#).

Referenzbereich – Kinder ► [Katecholamine](#).

Indikation

- Diagnostik noradrenerger oder adrenerger Phäochromozytome
- Bluthochdruckkrisen (Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Herzklopfen)
- Therapieresistenter Bluthochdruck (2,4 % Phäochromozytom)
- Inzidentalom (4 % Phäochromozytom)
- Personen aus Familien mit hereditärem Phäochromozytom: MEN-2, Hippiel-Lindau-Syndrom, 2-Neurofibrotose Typ I
- Therapiekontrolle und Rezidiverkennung

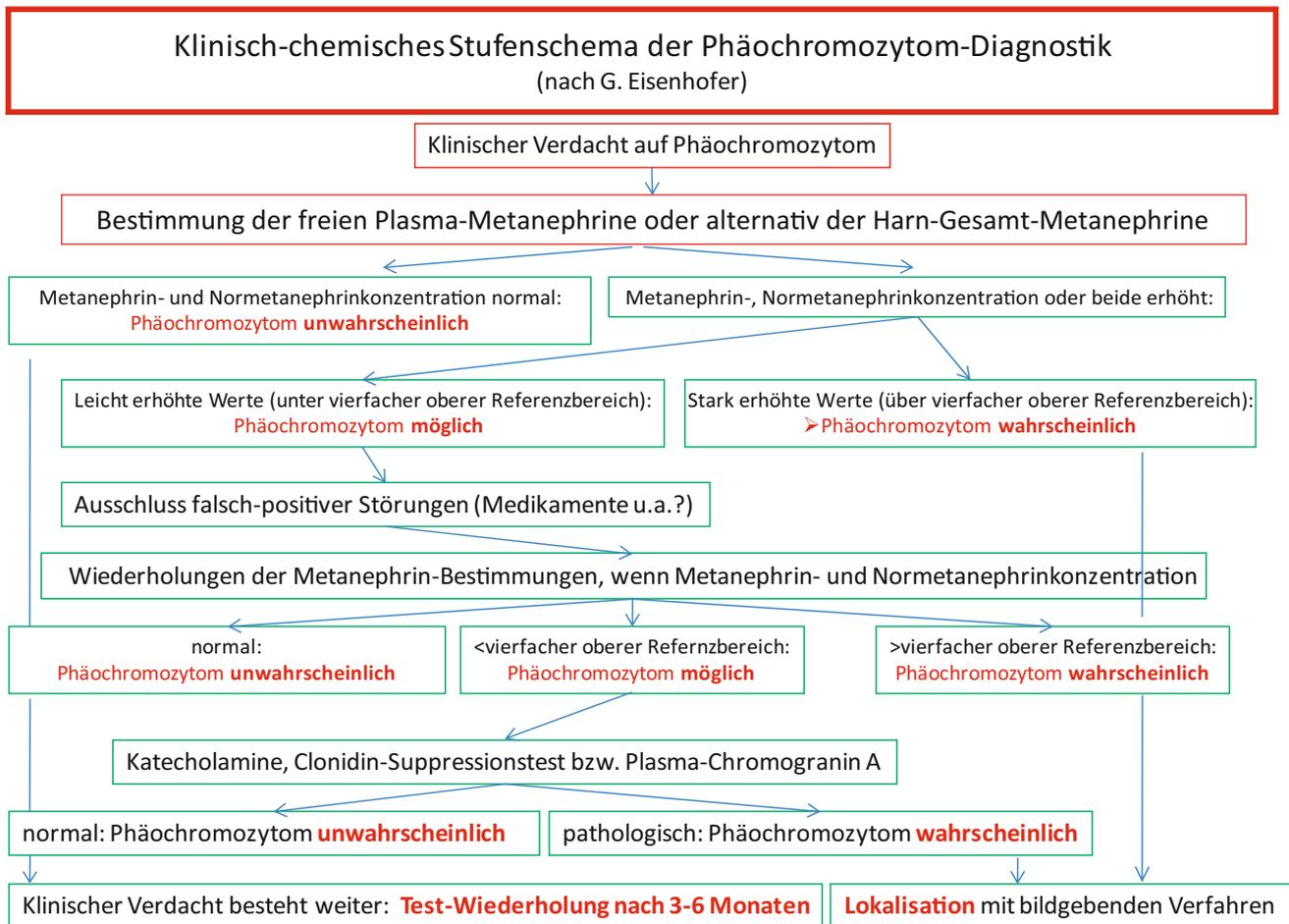
Interpretation Die höchste diagnostische Aussagekraft hat die Bestimmung der freien Plasma-Metanephrene. Steht das entsprechende Analysenverfahren nicht zur Verfügung, sind alternativ (mit etwas geringerer diagnostischer Aussagekraft) die (Gesamt-)Metanephrene im Harn zu bestimmen.

Bei klinischem Verdacht auf ein Phäochromozytom wird ein diagnostisches Stufenschema empfohlen (Abb. 1).

Diagnostische Wertigkeit Tab. 1 zeigt für das freie Normetanephrin im Plasma die höchsten diagnostischen Sensitivitäts-

Metanephrene, Tab. 1 Diagnostische Sensitivitäten und Spezifitäten der Metanephrene in Plasma und Urin

Analyt		Phäochromozytomdiagnostik	
		Diagnostische Sensitivität (%)	Diagnostische Spezifität (%)
Plasma	Freies Metanephrin (MN)	70,8 (49–87)	79,4 (68–88)
	Freies Normetanephrin (NMN)	91,7 (73–99,97)	95,6 (88–99,06)
	Freie Metanephrene (MN + NMN)	99 (96–100)	93 (80–100)
Harn	Gesamt-Metanephrin	80,0 (52–96)	82 (70–92)
	Gesamt-Normetanephrin	93,3 (68–99,83)	86,5 (74–94)
	Gesamt-Metanephrene (MN + NMN)	93,3 (90–97)	75,0 (45–90)



Metanephrine, Abb. 1 Klinisch-chemisches Stufenschema der Phäochromozytom-Diagnostik

ten und Spezifitäten (► **Spezifität, diagnostische**) im Rahmen der Einzelparameter. Eine weitere Steigerung der Sensitivität auf 95,8 % ist mit der Kombination der beiden freien Metanephrine (MN + NMN) im Plasma zu erzielen. Allerdings ist dann ein Verlust an diagnostischer Spezifität und daraus folgend eine höhere Anzahl falsch-positiver Resultate zu erwarten.

Häufig wird bei der Bestimmung von Normmetanephrin und Metanephrin im Urin die Summe aus freiem und konjugiertem Normmetanephrin bzw. Metanephrin gemessen. Aufgrund der o. g. Zusammenhänge (verstärkte Ausscheidung freier Metanephrine bei Phäochromozytom-Patienten) geht hiermit eine geringere diagnostischen Aussagekraft einher, weshalb die Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma der Urinanalytik vorzuziehen ist.

Phäochromozytom-Ausschlussdiagnostik: Die hohe diagnostische Sensitivität der freien Metanephrine im Plasma schließt bei einem Normalbefund ein Phäochromozytom mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

Literatur

- Eisenhofer G (2012) Screening for pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Hypertens Rep* 14:130–137
- Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M et al (2013) Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 50:62–69
- Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiß M et al (2013) Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 50:147–155
- Whiting MJ, Doogue MP (2009) Advances in biochemical screening for pheochromocytoma using biogenic amines. *Clin Biochem Rev* 30:3–17

Metaphase

- **Mitose**

Meth

T. Arndt

Definition Straßenname/Deckname für Methamphetamin
(► [Straßennamen von Drogen](#): Amphetamine).

Meth (Drogen)

► [Crystal](#)

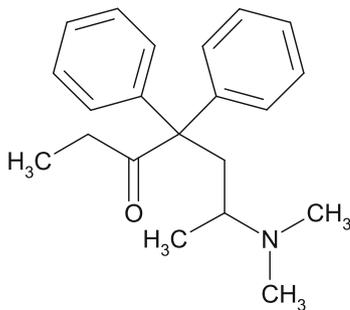
Methadon

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff methadone

Definition Synthetisches Opioid zur Substitutionstherapie Heroinabhängiger und als Analgetikum. Wirksam ist allein das L-Isomer.

Strukturformel:



Molmasse 309,46 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Methadon wird oral appliziert mit einer Bioverfügbarkeit zwischen 50 und 95 %. Es wird in der Leber zu 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin (EDDP) abgebaut, das zusammen mit Methadon im Urin ausgeschieden wird.

Halbwertszeit 24–48 Stunden.

Funktion – Pathophysiologie L-Methadon besetzt aufgrund seiner langen Halbwertszeit bei entsprechender Dosierung dauerhaft Opioidrezeptoren und verhindert so die Ent-

zugserscheinungen nach Absetzen von Heroin. Bei Intoxikationen finden sich Atemdepression, Koma und meist Miosis neben Bradykardie und Hypotonie.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, Plasma (P), Serum (S), Haare.

Analytik Immunoassay, HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Drogenscreening, Überwachung der Substitutionstherapie.

Interpretation Methadon bzw. dessen Metabolit EDDP sind regulärer Bestandteil des Drogenscreenings, da Methadon häufig illegal gehandelt und konsumiert wird. Bei Substitutionspatienten ist der EDDP-Nachweis im Urin dem Methadonnachweis vorzuziehen. EDDP weist die Körperpassage des Methadons nach, während ein positiver Methadonbefund auch auf nachträglichem Zusatz von Methadon zum Urin beruhen kann. In Deutschland wird die Substitution sowohl mit L(Levo)-Methadon als auch Razemat (D,L-Methadon) durchgeführt. Bei den zur Analytik eingesetzten Verfahren ist zu prüfen, ob sie die beiden Enantiomeren gleich empfindlich nachweisen.

Unter Methadonbehandlung entwickelt sich eine ausgeprägte Toleranz, was bei der Bewertung der Plasmakonzentrationen berücksichtigt werden muss.

Therapeutischer Bereich (S, P): 0,4–0,6 mg/L, toxisch ab 0,6 mg/L (Hiemke et al. 2012), komatös/letal: für Opiatunerefarene ab 0,2 mg/L, für Opiatabhängige ab (0,30–)0,75 mg/L (Käferstein und Schmoldt 2009).

Literatur

- Hiemke C et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 19:91–122
- Käferstein H, Schmoldt A (2009) Methadone. In: Külpmann WR (Hrsg) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 230–240

Methadonmetabolite

► [Methadon](#)

Methämalbumin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Hämatalbumin](#)

Englischer Begriff methemalbumin; Fairley's pigment

Definition Komplex aus oxidiertem Häm (Fe^{3+}) und Albumin, der bei starker intravasaler Hämolyse und hämorrhagischer Pankreatitis auftreten kann.

Beschreibung Oxidiertes, Fe^{3+} -enthaltendes Häm (Hämatin) wird im Plasma an ► **Hämopexin** oder an ► **Albumin** (Methämalbumin) gebunden, wenn ► **Haptoglobin** als Folge einer starken In-vivo-Hämolyse (► **Hämolyse, in vivo und in vitro**) extrem vermindert ist (z. B. bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, Transfusionszwischenfall, hämolytischer Erkrankung des Neugeborenen). Deshalb hinweisend auf eine mehr chronische Form der intravasalen Hämolyse. Bildung ebenfalls bei hämorrhagischer Pankreatitis, wenn oxidiertes Häm (Hämatin) auch ohne Hämolyse in die Zirkulation gerät. Methämalbumin wird im retikuloendothelialen System (RES) abgebaut. Bei starker Erhöhung kommt es zu kaffeebrauner Verfärbung des Serums. Die Bildung von Methämoglobin ist bei akuter Pankreatitis ein prognostisch ungünstiger Laborbefund.

Der Nachweis erfolgt spektrophotometrisch durch Absorptionsbanden bei 623, 540 und 500 nm.

Literatur

- Lankisch PG, Koop H, Otto J et al (1978a) Methämalbumin. Ein weiterer diagnostischer und prognostischer Parameter bei akuter Pankreatitis. Verh Dtsch Ges Inn Med 84:1046–1049
- Lankisch PG, Koop H, Otto J et al (1978b) Methämalbumin: Ein weiterer diagnostischer und prognostischer Parameter bei akuter Pankreatitis. Verh Dtsch Ges Innere Med 84:1046–1049
- Wardell M, Wang Z, Ho JX et al (2002) The atomic structure of human methemalbumin at 1.9 Å. Biochem Biophys Res Commun 291(4):813–819

Methämoglobin

O. Müller-Plathe

Synonym(e) Hämoglobin; MetHb

Englischer Begriff methemoglobin

Definition Hämoglobinderivat von bräunlicher Farbe, dessen Hämgruppe ein dreiwertiges Eisenatom enthält und das nicht zum O_2 -Transport fähig ist.

Molmasse 16,114 kDa (Monomer).

Funktion – Pathophysiologie Das fortlaufend in geringen Mengen entstehende MetHb (Fe^{3+}) wird normalerweise durch die erythrozytäre Methämoglobinreduktase unter NADH-Verbrauch zu Hämoglobin (Fe^{2+}) reduziert, so dass nur etwa 1 % MetHb zirkuliert. Ein erhöhter Methämoglobinanteil fällt nicht nur für die O_2 -Bindung aus, sondern verschlechtert zusätzlich die Sauerstoffversorgung durch Erhöhung der O_2 -Affinität (► **Sauerstofftransport**).

Man unterscheidet folgende Methämoglobinämien (M):

- Enzymopathische M. durch hereditären Defekt der MetHb-Reduktase (Gibson-Syndrom)
- Hämoglobinopathische M. durch Vorliegen von Hämoglobin M (Hörlein-Weber-Syndrom)
- Toxische M. durch
 - Oxidationsmittel: Chlorat, Perchlorat u. a.
 - aromatische Amino- und Nitroverbindungen: Phenacetin, Sulfonamide, Anilin, Nitrobenzol u. a.
 - Nitrite: Nitroglyzerin, Amylnitrat, Nitrit, Nitrat, NO, NO_2 u. a.

Neugeborene und Säuglinge sind wegen ihrer niedrigen MetHb-Reduktase-Aktivität durch nitrathaltiges Brunnenwasser und nitratgedüngte Gemüse besonders gefährdet. Nitrat wird im Darm zu Nitrit umgewandelt. Vergiftungssymptome, bezogen auf *f*MetHb:

- $\geq 0,10$ Zyanose
- $\geq 0,20$ Luftnot, Kopfschmerzen, Herzklopfen
- $\geq 0,30$ Schwindel, Bewusstseinsbeschränkung, Gliederschlaflaffheit
- $\geq 0,40$ Kreislaufkollaps, Bewusstlosigkeit, Lähmung
- $\geq 0,60$ akute Lebensgefahr, Tod

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparin- oder EDTA-Blut.

Probenstabilität 5 Stunden.

Analytik MetHb hat bei 630 nm ein Absorptionsmaximum. Darauf beruht sowohl die rasche Messung mit der Mehrwellenlängen-Oximetrie (► **Oximetrie**) als auch die herkömmliche spektrophotometrische Messung nach Evelyn und Malloy (1938) mit Überführung sowohl des MetHb als auch, in einem Parallelansatz, des Gesamt-Hb zu Cyanmet-Hb. Praktische Arbeitsanleitung bei Richterich und Colombo (1978). Störfaktoren: Lipämie, Hyperbilirubinämie.

Konventionelle Einheit Prozent (von Gesamt-Hb).

Internationale Einheit Dimensionslos (Fraktion von Gesamt-Hb).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 0,01.

Referenzbereich – Frauen 0–1,5 %; als Fraktion 0–0,015.

Referenzbereich – Männer 0–1,5 %; als Fraktion 0–0,015.

Referenzbereich – Kinder 0–1,5 %; als Fraktion 0–0,015.

Indikation Unklare Zyanose, Verdacht auf Exposition gegenüber den o. g. Substanzen.

Literatur

- Evelyn KA, Malloy HT (1938) Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. *J Biol Chem* 126:655–662
- Richterich R, Colombo JP (1978) *Klinische Chemie*, 4. Aufl. Karger, Basel

Methamphetamin

T. Arndt

Synonym(e) **Crystal**; Dextro-Methamphetamin; **Meth**; D-Methamphetamin; **Metamfetamin**; N-Methylamphetamin

Englischer Begriff methamphetamine

Definition Methamphetamin ist im engeren Sinn das (*S*)-(+)-*N*-Methyl-1-phenylpropan-2-amin Stereoisomer aus dem Racemat von (*S,R*)-(±)-Methamphetamin.

Struktur, Molmasse Übliche Handelsformen sind das flüssige (*S*)-(+)-Methamphetamin (syn. *D*-Methamphetamin, C₁₀H₁₅N, Molmasse 149,23 g) bzw. in weit größerem Ausmaß das kristalline Hydrochlorid (*S*)-(+)-Methamphetamin-HCl (syn. *D*-Methamphetamin-HCl, C₁₀H₁₅N-HCl, Molmasse 185,69 g).

Wirkung (*S*)-(+)-Methamphetamin hat eine ca. 4- bis 5-fach stärkere pharmakologische Wirkung als sein (*R*)-(-)-Isomer. Seine anregende, leistungssteigernde und Hunger unterdrückende Wirkung wurde lange Zeit pharmazeutisch genutzt, u. a. als Aufputzmittel in der sog. „Panzerschokolade“ im Zweiten Weltkrieg oder als Antidepressivum und Appetitzügler, z. B. als Pervitin, das von 1938–1988 verfügbar war.

Verbreitung In den letzten Jahren wurden besonders aus dem Grenzgebiet zur Tschechischen Republik (einem der

europäischen Schwerpunkte der illegalen Methamphetaminproduktion) steigende Mengen von Methamphetamin sichergestellt. Es handelt sich dabei um z. T. besonders reine Produkte mit hohem Wirkstoffgehalt, die als Crystal Meth gehandelt werden.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das hohe Suchtpotenzial, ausgeprägte toxikologische Wirkungen und wiederholte Todesfälle nach Crystal-Meth-Konsum lösten ein weit über die Fachkreise hinausgehendes, anhaltendes Interesse an diesem Wirkstoff aus.

Wurden unter Pervitinmedikation 3–5 mg Methamphetamin (täglich max. 30 mg) oral eingenommen, werden über den typischen nasalen Applikationsweg von Crystal Meth 80–100 mg/Strich (bei Abhängigen 1,0–1,5 g) konsumiert. Dieser Applikationsweg sowie i.v. Injektionen und Rauchen führen, unter Umgehung der ersten hepatischen Metabolisierung (First-Pass-Effekt), zu einer direkten Anflutung hoher Mengen von Wirkstoff im Zentralnervensystem, was für die ausgeprägten psychischen und physischen Schäden durch Crystal-Meth-Abusus verantwortlich gemacht wird.

Metabolite von Methamphetamin sind Amphetamin, *p*-Hydroxy-Methamphetamin (Pholedrin), Norephedrin, möglicherweise Cathin (alle pharmakologisch wirksam) und weitere Deaminierungs-, Hydroxylierungs- und Konjugationsprodukte (Abb. 1).

Ausscheidungsform und -dauer im Urin sind stark pH-abhängig: normaler 24-Stunden-Urin: bis 43 % Methamphetamin, 4–7 % Amphetamin; saurer 24-Stunden-Urin: 76 % Methamphetamin, 7 % Amphetamin; alkalischer 24-Stunden-Urin: 2 % Methamphetamin, 0,1 % Amphetamin (Baselt 2014).

Halbwertszeit Mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit 10 Stunden (6–15 Stunden), mittlere Urin-Eliminationshalbwertszeit ca. 23 Stunden (Baselt 2014).

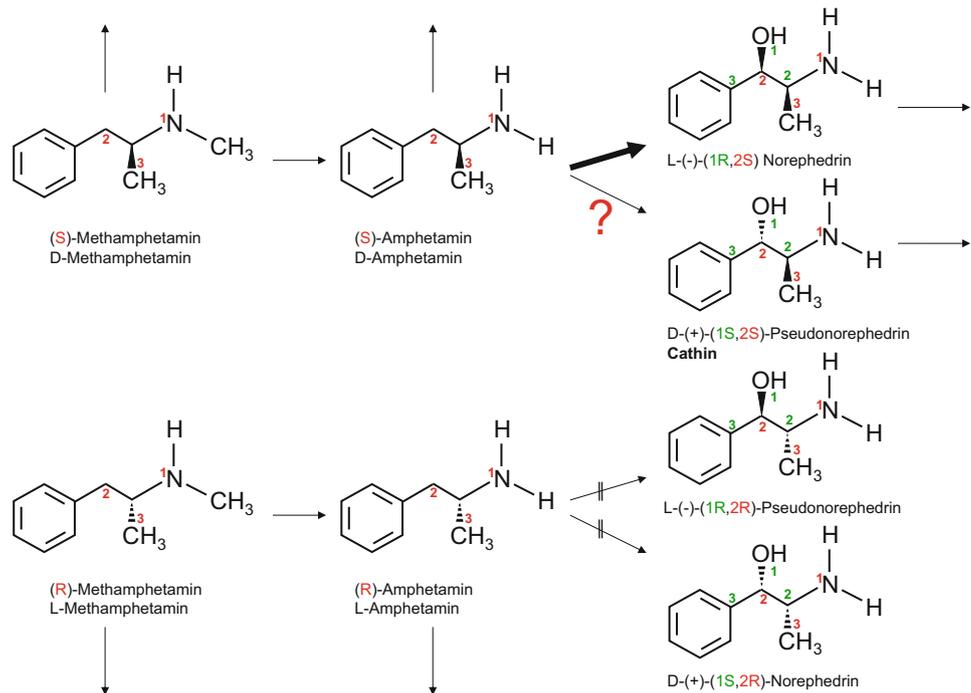
Untersuchungsmaterial Blut, Urin, Haare, Mundflüssigkeit, Schweiß, Gewebe.

Probenstabilität Im Plasma 12 Stunden bei Raumtemperatur, 48 Stunden bei 4 °C und 21 Stunden bei –20 °C. Unter Fluoridzusatz nahm die Blutkonzentration um 18 % innerhalb von 3 Monaten und 31 % innerhalb eines Jahres ab. Stabilität im Urin 6 Monate bei Raumtemperatur und 2 Jahre bei 4 °C bzw. –20 °C (Baselt 2014).

Analytik Immunoassay (Teststreifen oder mechanisierte Immunoassays für die Amphetamingruppe oder (*S*)-(+)-Methamphetamin); ▶ **GC-MS**, ▶ **LC-MS**, LC-MS/MS, LC-TOF-MS.

Methamphetamin,

Abb. 1 Ausschnitt aus dem Metabolismus von Methamphetamin unter besonderer Berücksichtigung der stereoselektiven Dopamin- β -Hydroxylase. (Aus: Amdt und Stemmerich 2016)



Referenzbereich Nicht nachweisbar; (therapeutischer Bereich bis 0,1 mg/L), toxisch ab 0,15 mg/L, komatös-letal ab 1–18 mg/L oder 40 mg/L (Schulz et al. 2012).

Indikation Drogenscreening.

Interpretation Pharmaka, die zu Methamphetamin abgebaut werden, wie z. B. das Anti-Parkinson-Pharmakon Selegilin, können zu analytisch richtig positiven, aber bzgl. Methamphetamin-Missbrauch falsch positiven Analysenergebnissen führen.

Eine Differenzierung der Stereoisomere von (*S,R*)-(±)-Methamphetamin bzw. (*S,R*)-(±)-Amphetamin erfolgt gewöhnlich nicht, könnte aber z. B. bei einer Selegilinmedikation zur Aufklärung beitragen, da Selegilin zu (*R*)-(-)-Methamphetamin, nicht aber (*S*)-(+)-Methamphetamin abgebaut wird.

Bewertung Zu Auswirkungen und Behandlung von Methamphetamin-Missbrauch siehe die S3-Leitlinie „Methamphetamin-bezogene Störungen“ unter www.aezq.de. Methamphetamin ist in Kategorie II des Betäubungsmittelgesetzes gelistet und damit verkehrs-, aber nicht verschreibungsfähig.

Querverweise ► [Amphetamin](#)

Literatur

Amdt T, Stemmerich K (2016) Pseudonorephedrin (Cathin) – Ein Amphetamin-Metabolit? Toxichem Krimtech 83:159–161

Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach, California
EMCDDA Drug-profile Methamphetamine. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/methamphetamine/de>. Zugegriffen am 28.12.2016

Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136

Methanol

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Methylalkohol](#)

Englischer Begriff methanol

Definition Methanol (CH₃-OH) ist eine klare, farblose Flüssigkeit, die mit Wasser (unter Volumenkontraktion) in beliebigem Verhältnis mischbar ist. Die Löslichkeit organischer Verbindungen ist in Methanol etwas schlechter als in Ethanol, die wasserlöslicher Substanzen vergleichsweise besser. Methanol wird u. a. benötigt zur Herstellung von Formaldehyd und Anilinfarbstoffen.

Struktur CH₃-OH

Molmasse 32,04 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Methanol wird p.o. zugeführt, z. B. beim Trinken von Methanol-verseigtem Ethanol. In der Leber erfolgt die Oxidation mittels Alkoholdehydrogenase zu Formaldehyd und mittels Aldehyddehydrogenase zu Ameisensäure (Methansäure). Formiat wird weiter abgebaut zu CO₂. Der Methanolabbau erfolgt 10-mal langsamer als der von Ethanol, ca. 0,015 g/kg Blut in der Stunde.

Funktion – Pathophysiologie Die „Methanolvergiftung“ ist überwiegend eine Vergiftung durch den Metaboliten Ameisensäure. Sie führt zu einer schweren metabolischen Acidose (► [Acidose, metabolische](#)). Es treten Sehstörungen auf, die durch Degeneration des Sehnervs zur Erblindung führen können.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Blut, Serum, Plasma, Urin.

Analytik Gaschromatographische Dampfdruckanalyse (Head-space-Analyse) (► [Gaschromatographie](#)), bei der gleichzeitig noch andere leichtflüchtige Alkohole und Ketone erfasst werden.

Indikation Methanolvergiftung. Die Behandlung erfolgt mit Ethanol, da dieses bevorzugt abgebaut wird, dadurch die Methanolmetabolisierung zu Ameisensäure verzögert und damit die Methanolausscheidung im Urin (bei Vermeidung der Ameisensäure-toxischen Organschädigungen) befördert. Die Ethanolkonzentration soll ca. 1 g/L (ca. 1 ‰) Serum betragen, was klinisch-chemisch überwacht wird.

Literatur

Degel F, Desel H (2009) Other highly volatile alcohols and ketones. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 517–523

Methanol als Begleitstoff bei Alkoholmissbrauch

► [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)

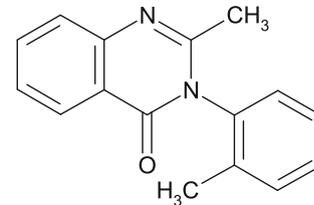
Methaqualon

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff methaqualone

Definition Hypnotikum, inzwischen nicht mehr als Humanarzneimittel in Deutschland zugelassen.

Strukturformel:



Molmasse 250,30 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Methaqualon wird peroral appliziert und im Fettgewebe eingelagert. Beim Abbau entstehen verschiedene Hydroxylierungsprodukte, die langsam renal eliminiert werden.

Halbwertszeit 10–40 Stunden (Plasma).

Funktion – Pathophysiologie Bei Intoxikation Krämpfe, evtl. Hyperthermie, Koma. Methaqualon hat ein hohes Suchtpotenzial. Missbrauch als Aphrodisiakum.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Plasma (P), Urin.

Analytik ► [Immunoassay](#) (Urin), ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#), ► [GC-MS](#), [LC-MS/MS](#).

Indikation Verdacht auf Methaqualonmissbrauch bzw. -intoxikation.

Interpretation Wegen des seltenen Gebrauchs ist zurzeit die generelle Prüfung auf Methaqualon im Rahmen des Drogenscreenings nicht erforderlich.

Therapeutischer Bereich (S, P): 1–3 mg/L; toxisch: >3–5 mg/L; komatös/letal: >5–10 mg/L.

Literatur

König H, Käferstein H (2009) Hypnotics and sedatives. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 367–391

MetHb

► [Methämoglobin](#)

Methedren

► [Synthacain](#)

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

► [MRSA](#)

Methionin

A. C. Sewell

Synonym(e) [Met](#)

Englischer Begriff methionine

Definition Essenzielle, schwefelhaltige, proteinogene α -Aminosäure. Erst im Jahr 1922 von J. H. Müller (Columbia University, New York) isoliert und von seinem Kollegen Odake in Japan im Jahr 1925 als Methionin bezeichnet.

Struktur ► [Aminosäuren](#).

Molmasse 149,2 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Met kann vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert und muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Im Rahmen der Proteinbiosynthese ist Met ein Starter und somit die erste Aminosäure in jedem entstehenden Protein. Met wird zu S-Adenosylmethionin umgesetzt, ein wichtiger Methylgruppen-donor. Met kann aus ► [Homocystein](#) zurückgewonnen werden.

Funktion – Pathophysiologie Überschüssiges Met wird abgebaut, dadurch wird der Schwefel zur Schwefelsäure oxidiert, wodurch der pH-Wert des Urins absinkt. Dieser Mechanismus kann die Wirkung von Antibiotika optimieren, Bakterienwachstum hemmen und eine Neubildung von Nierensteinen verhindern. Eine Zugabe von Met in Futtermitteln kann die Legeleistung von Legehennen erhöhen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Liquor, Urin, Trockenblut.

Analytik ► [Aminosäuren](#).

Referenzbereich – Erwachsene ► [Aminosäuren](#).

Indikation Hepatopathien, Homocystinurie, MTHFR-Mangel.

Literatur

Degussa und das liebe Vieh – die Erfolgsgeschichte des Methionin. www.degussa-geschichte.de
 Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90

Methiopropamin

► [Synthacain](#)

Methode, definitive

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff definitive method

Definition Methode, deren Messprinzip unmittelbar auf Basiseinheiten des SI fußt, z. B. Gravimetrie (► [SI-Einheiten](#)).

Beschreibung Unter definitiven Methoden verstand man in der Vergangenheit Methoden, die prinzipiell aufgrund ihres Messprinzips eine sehr gute Annäherung des Messwertes an den wahren Wert erlauben. Das Konzept „definitive Methode“ ist aufgegeben. Man spricht jetzt in diesem Zusammenhang (aber nicht synonym) von ► [Referenzmessverfahren](#) der höchsten Kategorie, rückführbar auf das SI.

Literatur

McNaught AD, Wilkinson A (1997) Compendium of chemical terminology. IUPAC recommendations, 2. Aufl. Blackwell Science, Oxford

Methode, primäre

► [Primärmessverfahren](#)

Methodenhierarchie

- ▶ Messmethodenhierarchie

Methohexital

- ▶ Barbiturate

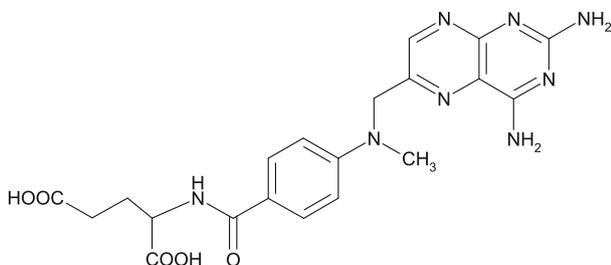
Methotrexat

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) MTX

Englischer Begriff methotrexate

Definition Zytostatikum.
Strukturformel:



Molmasse 454,45 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Zufuhr erfolgt in der Regel intravenös in sehr unterschiedlicher Dosierung jeweils gemäß einem individuellen Behandlungsprotokoll. Methotrexat gelangt mittels eines plasmamembranständigen Transportsystems in die Zelle und wird dort gespeichert. Es wird überwiegend unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit Initial: 2–4 Stunden (Plasma); terminal: 8–15 Stunden (Plasma).

Funktion – Pathophysiologie Methotrexat ist ein Antimetabolit, der Dihydrofolsäure kompetitiv von der Dihydrofolatreduktase verdrängt. Es entsteht ein Mangel an Tetrahydrofolsäure für die Thymidylatsynthese und damit eine Störung der Zellteilung.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Urin.

Analytik Immunoassay, GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring.

Diagnostische Wertigkeit Der therapeutische Bereich ist abhängig vom Behandlungsschema. Bei Überschreitung des Referenzbereichs wird Calciumfolinat (sog. „rescue“) gegeben, das die Zytotoxizität von MTX gegenüber den normalen Zellen vermindert.

Literatur

Bircher J, Sommer W (1999) Klinisch-pharmakologische Datensammlung, 2. Aufl. Wiss Verlagsges, Stuttgart

Methoximorphinan

- ▶ Dextromethorphan-Test

p-Methoxyamphetamin (PMA)

- ▶ Amphetamine

p-Methoxymethamphetamin (PMMA)

- ▶ Amphetamine

5-Methoxy-N-acetyltryptamin

- ▶ Melatonin

3-Methoxytyramin

- ▶ Katecholamine

2-Methylacetessigsäure

► 2-Methylacetoacetat

2-Methylacetoacetat

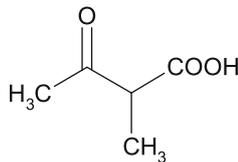
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 2-Methylacetessigsäure; 2-Methyl-3-Oxobuttersäure

Englischer Begriff 2-methylacetoacetic acid

Definition Die β -Ketocarbonsäure tritt als pathologischer Metabolit bei Störungen im Stoffwechsel der Aminosäure Isoleucin auf.

Struktur $C_5H_8O_3$; Strukturformel:



Molmasse 116,12 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im Abbauweg der verzweigt-kettigen Aminosäure Isoleucin entsteht nach Transaminierung, oxidativer Decarboxylierung und Hydrierung 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA, das durch die 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA-Dehydrogenase zu 2-Methylacetoacetyl-CoA (2-Methyl-3-Oxobutyryl-CoA) oxidiert wird. Letzteres wird durch die 3-Oxothiolase in Acetyl-CoA und Propionyl-CoA gespalten. Diese Spaltprodukte fließen in den Citratzyklus ein.

Bei einem Defekt der 3-Oxothiolase kommt es zu einem Anstau der Intermediate vor dem Enzymblock. 2-Methylacetoacetyl-CoA akkumuliert, und durch Hydrolyse wird 2-Methylacetoacetat gebildet.

2-Methylacetoacetat verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie 2-Methylacetoacetat hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel. Untersuchungen zur individuellen Toxizität der verschiedenen Säuren im Katabolismus von Isoleucin liegen erst in Ansätzen vor.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin.

Präanalytik

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether nach vorangegangener Oximierung mit Pentafluorbenzylhydroxylamin (PFBHA)
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Pentafluorbenzylloxim-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1606 (syn), 1622 (anti)

M+ (m/z): 383

Quant Ion (m/z): 181

Conf. Ion (m/z): 368

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).

Referenzbereich – Kinder <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 0–650 mmol/mol Kreatinin.

Indikation Rezidivierende metabolische Ketoacidose, progrediente psychomotorische Retardierung.

Interpretation Eine erhöhte Ausscheidung von 2-Methylacetoacetat neben 2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure und Tiglylglyzin wird bei einem 3-Oxothiolase-Mangel, auch 2-Methylacetoacetyl-CoA-Thiolase-Mangel oder β -Keto-thiolase-Mangel genannt, beobachtet. Das Auftreten dieser Säure differenziert diesen Defekt vom im Stoffwechselweg darüber liegenden Enzymdefekt, dem 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel. Eine enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik ist möglich.

Diagnostische Wertigkeit 2-Methylacetoacetat ist pathognomonisch für den 3-Oxothiolase-Mangel.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

Methylalkohol

► **Methanol**

Methylamphetamin

- ▶ Methamphetamin

Methylbenzodioxazolybutanamin

- ▶ Amphetamine

3-Methylbutyrylglycin

- ▶ Isovalerylglycin

Methylcitrat

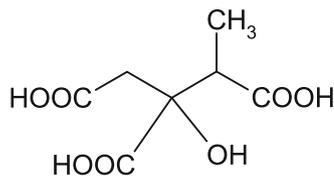
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 2-Methylzitronensäure

Englischer Begriff methylcitrate; methylcitric acid

Definition Die methylverzweigte Hydroxy-Tricarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit bei metabolischen Defekten der Verwertung von Propionyl-CoA in der Endstrecke des Abbaues der Aminosäuren Valin und Isoleucin.

Struktur C₇H₁₀O₇; Strukturformel:



Molmasse 206,15 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Propionyl-Coenzym A entsteht als gemeinsamer Metabolit im Katabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin und Isoleucin und wird in einer biotinabhängigen Reaktion durch die Propionyl-CoA-Carboxylase zu Methylmalonyl-Coenzym A umgesetzt. Im pathologischen Zustand eines Propionyl-CoA-Carboxylase-Defektes kommt es zu einer Anhäufung von Propionyl-CoA, das in Sekundärreaktionen zu nicht phy-

siologischen Produkten reagiert. Mit Oxaloesigsäure reagiert Propionyl-CoA in einer durch die Citratsynthetase katalysierten Kondensationsreaktion zu Methylzitronensäure.

Methylzitronensäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Methylcitronensäure hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel. Erhöhte Konzentrationen hemmen den mitochondrialen Energiestoffwechsel (Laktatacidose, Hyperammonämie).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ▶ Flüssig-Flüssig-Extraktion im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (▶ GC-MS) als Tri-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1862 (2S, 3S), 1871 (2S, 3R)

M⁺ (m/z): 494

Quant Ion (m/z): 361

Conf. Ion (m/z): 479

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).
μmol/L (Plasma, Liquor).

Referenzbereich – Kinder <8 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 150–2800 mmol/mol Kreatinin.

Indikation Perakute Krankheitsverläufe im Neugeborenen- und Säuglingsalter, metabolische Ketoacidose und Krisen in jedem Lebensalter, Hyperammonämie.

Interpretation Erhöhte Methylcitratausscheidungen sind im Fall einer Propionacidämie neben 3-Hydroxypropionsäure, 3-Hydroxyvaleriansäure und Propionylglyzin zu beobachten.

Ebenso werden beim Vorliegen einer Methylmalonacidurie durch sekundäre Inhibition der Propionyl-CoA-Carboxylase vermehrt Propionyl-CoA-Derivate, darunter Methylcitrat, ausgeschieden. Hier findet sich Methylmalonsäure als führender Metabolit.

Angesichts der Biotinabhängigkeit der Propionyl-CoA-Carboxylase werden auch bei Defekten im Biotinstoffwechsel, wie dem Holocarboxylase-Synthetasmangel oder dem Biotinidasemangel, moderat erhöhte Methylcitratwerte im Urin gemessen.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von Methylzitonensäure weisen auf einen Defekt in der Verstoffwechslung von Propionyl-CoA hin.

Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o. g. Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

Methylcobalamin

► [Vitamin B₁₂](#)

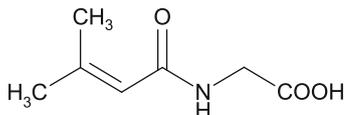
3-Methylcrotonylglycin

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Englischer Begriff 3-methylcrotonylglycine

Definition Das Glycinkonjugat der 3-Methylcrotonensäure wird als pathologischer Metabolit bei Störungen im Stoffwechsel der Aminosäure Leucin gebildet.

Struktur C₇H₁₁NO₃; Strukturformel:



Molmasse 157,17 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im Abbauweg der verzweigt-kettigen Aminosäure Leucin entsteht nach Transaminierung und oxidativer Decarboxylierung durch die Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase 3-Methylcrotonyl-CoA. Dieses wird in einem nächsten Schritt durch die biotinabhängige 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase zu 3-Methylglutaconyl-CoA umgesetzt.

Bei einem Defekt der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase kommt es zu einer Akkumulation von 3-Methylcrotonyl-CoA. Dieses bildet als Sekundärmetabolite unter anderem 3-Methylcrotonylglycin. Auch bei Defekten der beiden dar-

auffolgenden Enzyme staut sich in geringem Maße 3-Methylcrotonyl-CoA an, das zu 3-Methylcrotonylglycin umgesetzt wird.

3-Methylcrotonylglycin wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Die Bildung von 3-Methylcrotonylglycin stellt einen wichtigen Entgiftungs- und Eliminationsweg für sich anstauendes 3-Methylcrotonyl-CoA dar.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin.

Präanalytik

- Durch ► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) als Mono-Trimethylsilylester bzw.

Di-Trimethylsilylester

Als Mono-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI: 1564
- M+ (m/z): 229
- Quant Ion (m/z): 139
- Conf. Ion (m/z): 229

Als Di-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI: 1578
- M+ (m/z): 301
- Quant Ion (m/z): 286
- Conf. Ion (m/z): 211

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- <2 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich:

- 400–1000 mmol/mol Kreatinin (3-Methylcrotonylglycinurie)
- 2–450 mmol/mol Kreatinin (HMG-CoA-Lyasemangel)
- 30–260 mmol/mol Kreatinin (multipler Carboxylasemangel)
- 5–50 mmol/mol Kreatinin (Biotinidasemangel)

Indikation Unerklärte Ketoacidosen, vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter, Hypoglykämie oder Hyperammonämie, Gedeihstörung, progrediente psychomotorische Retardierung.

Interpretation Massiv erhöhte 3-Methylcrotonylglycin-Ausscheidungen werden bei der 3-Methylcrotonylglycinurie (3-MCG) neben 3-Hydroxyisovaleriansäure beobachtet. Dieser Stoffwechseldefekt im Leucinmetabolismus beruht auf einem 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylasemangel, einem biotinabhängigen Enzym.

Primäre Defekte im Biotinstoffwechsel führen ebenfalls zu erhöhten 3-Methylcrotonylglycin-Ausscheidungen. Diese sind der Biotinidasemangel und der Holocarboxylase-Synthetase-mangel. Bei ersterem ist die Freisetzung von Biotin aus Biocytin, das durch die Biotinidase katalysiert ist, gestört. Im zweiten Fall ist die Bildung der Holocarboxylasen aus den inaktiven Apocarboxylasen gestört.

Bei der 3-Hydroxy-3-Methylglutarazidurie infolge eines Defekts der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase werden neben geringen Mengen 3-Methylcrotonylglycin 3-Hydroxyisovaleriansäure, 3-Methylglutaconsäure und 3-Methylglutarsäure und besonders die 3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure vermehrt gebildet.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Konzentrationen von 3-Methylcrotonylglycin sind obligat als pathologisch zu werten als Ausdruck einer Störung im Leucin- bzw. Biotinstoffwechsel.

Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o.g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

5-Methyl-Cytosin

J. Arnemann

Synonym(e) [Methyliertes Cytosin](#)

Englischer Begriff 5-methyl cytosine

Definition 5-Methyl-Cytosin ist die methylierte Form der DNA-Base Cytosin und ist wesentlich beteiligt an einer negativen Regulation der Transkription derart markierter Gene.

Beschreibung Die Base Adenin und mit Abstand am häufigsten die Base Cytosin können durch Methylierung regulativ die Aktivität der betroffenen Gene steuern. So findet sich Methyl-Cytosin gehäuft in der Abfolge C^mpG in den GC-rei-

chen Promotorbereichen, wo die Methylgruppen ein Binden von Transkriptionsfaktoren, Enhancern oder Repressormolekülen abblocken. Methyl-Cytosin ist auch an epigenetischen Regulations- und Vererbungsmechanismen beteiligt.

Die Methylierung von Cytosin erfolgt durch die Aktivität einer DNA-Methyltransferase. Methyl-Cytosin ist chemisch relativ instabil und kann durch spontane Desaminierung in die Base Thymin überführt werden, die vom DNA-Reparatursystem der Zelle nur schlecht erkannt wird und deshalb durch die nachfolgenden Zellzyklen als Transitionsmutation C zu T manifestiert wird. Die C-zu-T-Transitionen sind daher auch die häufigsten Veränderungen im menschlichen Genom, zum Teil auch mit pathogenen Effekt.

Die C-zu-T-Transition ist auch die Grundlage der sog. Bisulfit-Sequenzierung, um methylierte Cytosinmoleküle zu detektieren. Durch einen Deaminierungsschritt und Bisulfit-Behandlung werden die nichtmethylierten Cytosinmoleküle in Uracil (U) und im folgenden PCR-Schritt in Thymin (T) überführt, während die methylierten Cytosinmoleküle hierdurch nicht verändert werden und im PCR-Schritt als Cytosin amplifiziert werden. Die anschließende Sequenzierung der mit Bisulfit behandelten DNA im Vergleich zur unbehandelten DNA identifiziert so die methylierten Cytosinnukleotide in der genomischen DNA.

Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase

T. Arndt

Synonym(e) [MTHFR](#)

Englischer Begriff methylenetetrahydrofolate reductase

Definition Intrazelluläres Enzym, das die Reduktion von 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat katalysiert und von großer Bedeutung für den [Homocystein-Stoffwechsel](#) ist.

Beschreibung 5-Methyltetrahydrofolat ist Methylgruppen-donor bei der Methylierung (und damit Entgiftung) von intrazellulärem Homocystein zu Methionin unter Wirkung der Vitamin-B12-abhängigen ([Vitamin B₁₂](#)) Methioninsynthetase.

Homocystein ist ein Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels. Die Homocysteinplasmakonzentration hat als Risikofaktor für arteriosklerotische Veränderungen diagnostische Bedeutung. Eine Ursache erhöhter Homocysteinkonzentrationen kann ein Polymorphismus im Gen für das Enzym Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR-Gen) sein. Bisher wurden 109 MTHFR-Mutationen in 171 Familien beschrieben. Sie führen zu einer verminderten MTHFR-Enzymaktivität und/oder einem thermolabilen Enzym.

Eine reduzierte MTHFR-Aktivität führt zu einer verminderten Bereitstellung an 5-Methyltetrahydrofolat als Methylgruppenspendor für die Methylierung von Homocystein zu Methionin. Bei gleichzeitiger Überlastung der alternativen Homocysteinabbauege (Umwandlung in ► **Cystathionin** durch die Vitamin-B6-abhängige (► **Vitamin B₆**) Cystathionin-β-Synthetase und Methylierung durch die Betain-Homocystein-Methyltransferase zu Methionin) kann eine Hyperhomocysteinämie eintreten. Bei homozygoten Trägern eines abnormalen MTHFR-Gens wird die resultierende Hyperhomocysteinämie stärker ausgeprägt sein als bei heterozygoten. Bei kombinierter Heterozygotie sind wiederum höhere Homocysteinplasmakonzentrationen als bei einfach Heterozygoten zu erwarten.

Ein erhöhtes Thromboserisiko konnte bisher allerdings nur für homozygote Merkmalsträger (für jede der beiden Mutationen ca. 10 % der kaukasischen Rasse) ermittelt werden. Weitaus häufiger treten primäre ► **Folsäure**- und Vitamin-B-Mangelzustände als Ursache einer Hyperhomocysteinämie auf.

Ein Zusammenhang zwischen Neuralrohrdefekten und der Mutation im MTHFR-Gen wird diskutiert, ohne dass eine abschließende Beurteilung derzeit möglich ist.

Ein Screening auf MTHFR-Varianten ist aufgrund der o. g. vielfältigen Mutationen nicht indiziert.

Literatur

Froese DS, Huemer M, Suormala T, Burda P, Coelho D, Guéant JL, Landolt MA, Kožich V, Fowler B, Baumgartner MR (2016) Mutation update and review of severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Hum Mutat* 37:427–438

5,10-Methylenetetrahydrofolatreduktase-Mutation

T. Stief

Synonym(e) MTHFR-Mutation

Englischer Begriff Methylenetetrahydrofolate reductase mutation

Definition Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR) katalysiert die Umsetzung von 5,10-Methylenetetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat, einem Cosubstrat für die Methylierung (C1-Transfer) von Homocystein zu Methionin.

Erhöhte Homocysteinkonzentrationen erhöhen das Risiko für venöse und arterielle Thrombosen. Das MTHFR-Gen liegt auf Chromosom 1p36.3. Hyperhomocysteinämie kann durch die mutierte thermolabile Form der MTHFR (C677T) verursacht werden, die durch Punktmutation an der Aminosäureposition 222 statt eines Alanins (677C) ein Valin (677 T) hat. Individuen (ca. 10 %), die homozygot für 677 T sind (677TT), haben eine ca. 50 % geringere Aktivität als Individuen, die homozygot für 677CC („Wildtyp“) sind. Lymphozyten von 677TT-Individuen sind sensitiver gegenüber Methotrexat (MTX).

Erniedrigte Vitamin-B6-Konzentrationen und Hyperhomocysteinämie könnten Risikofaktoren für eine venöse Thrombose sein. Der Metabolismus erfolgt Vitamin-B12-abhängig (► **Vitamin B₁₂**), über die MTHFR oder Vitamin-B6-abhängig (► **Vitamin B₆**) über die Cystathionin-β-Synthase. In ähnlicher Häufigkeit wie die Punktmutation C677T findet sich ein weiterer Single Nucleotide Polymorphism (► **SNP**) an der Nukleotidposition 1298. 1298A kodiert für ein Glu, während 1298C für ein Ala an der Aminosäureposition 429 kodiert. Rekombinante MTHFR 1298A und MTHFR 1298C haben in vitro gleiche Eigenschaften. Jedoch scheinen Individuen, die heterozygot für beide Mutationen sind (ca. 15 % der Bevölkerung) niedrigere Aktivitäten für MTHFR zu haben als Individuen, die heterozygot nur für MTHFR 677 T sind. In Kombination mit Faktor-V-Mutation Leiden oder Prothrombin-G2021A-Mutation scheinen beide MTHFR-Mutationen das Thromboserisiko und bei Frauen das Risiko wiederholter Aborte in der Frühschwangerschaft zu steigern.

Eine übliche Methode zum Nachweis der MTHFR-Mutation ist die PCR-Amplifikation der entsprechenden Genregion.

Literatur

Alizadeh S, Djafarian K, Moradi S, Shab-Bidar S (2016) C667T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 217:99–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.181>

Moll S, Varga EA (2015) Homocysteine and MTHFR mutations. *Circulation* 132:e6–e9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311>

Porter K, Hoey L, Hughes CF, Ward M, McNulty H (2016) Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. *Nutrients* 8:725. <https://doi.org/10.3390/nu8110725>

3-Methylglutaconsäure

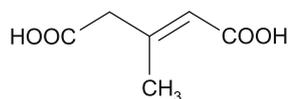
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 3-Methyl-1,5-Penten-2-Disäure

Englischer Begriff 3-methylglutaconic acid; (2E)-3-methylpent-2-enedioic acid

Definition Die verzweigt-kettige ungesättigte Dicarbonsäure tritt als pathologischer Metabolit im Stoffwechsel der Aminosäure Leucin auf. Angesichts der Doppelbindung sind *cis*-/*trans*-Isomere (*E*-/*Z*-Isomere) möglich.

Struktur C₆H₈O₄; Strukturformel:



Molmasse 144,13 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im Verlauf des Abbaus der Aminosäure Leucin, der letztlich im Acetyl-CoA endet, wird 3-Methylglutaconyl-CoA durch die 3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase zu 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA umgesetzt. Ein Defekt dieses Enzyms führt zu einer Akkumulation von 3-Methylglutaconyl-CoA, das wiederum durch Hydrolyse 3-Methylglutaconsäure bildet. Auch bei Defekten des darauffolgenden Enzymes, der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase, staut sich in geringem Maße 3-Methylglutaconyl-CoA an und wird zu 3-Methylglutaconsäure umgesetzt.

Funktion – Pathophysiologie 3-Methylglutaconsäure hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel. Untersuchungen zur individuellen Toxizität der verschiedenen Säuren im Katabolismus von Leucin liegen erst in Ansätzen vor.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Di-Trimethylsilylester

Z-Isomer:

- Retentionsindex RI:1444
- M+ (m/z): 288
- Quant Ion (m/z): 198
- Conf. Ion (m/z): 183

E-Isomer:

- Retentionsindex RI:1485
- M+ (m/z): 288
- Quant Ion (m/z): 198
- Conf. Ion (m/z): 273

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).
μmol/L (Plasma, Liquor).

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- 0–9 mmol/mol Kreatinin

Pathologische Bereiche:

- 168–2900 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ I)
- 18–600 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ II)
- 9–187 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ III)
- 23–1793 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ IV)
- 140–24.200 mmol/mol Kreatinin (3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie)

Indikation Metabolische Ketoacidose, psychomotorische Retardierung, Optikusatrophie, Kardiomyopathie mit Neutropenie.

Interpretation Erhöhte Ausscheidungen von 3-Methylglutaconsäure findet man bei verschiedenen Erkrankungen mit nur zum Teil geklärter biochemischer und genetischer Basis, den 3-Methylglutaconacidurien Typ I–V:

- Typ I beruht auf einem Defekt der 3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase, der sich enzymatisch und molekularbiologisch sichern lässt.
- Typ II: Barth-Syndrom (Kardiopathie, Myopathie, Minderwuchs, Neutropenie) wird durch eine Tafazzindefizienz verursacht.
- Typ III: Costeff-Syndrom (Optikusatrophie, extrapyramidale Dysfunktion, Spastik) wird durch Defekte im

OPA3-Gen verursacht, das ein mitochondriales Membranprotein kodiert.

- Typ IV umfasst bislang nicht klassifizierbare Entitäten.
- Typ V: Dilatative Kardiomyopathie mit Ataxie (DCMA) beruht auf Mutationen im *DNAJC19*-Gen.

Als Begleitmetabolit findet man in niedrigerer Konzentration 3-Methylglutarsäure.

Des Weiteren tritt 3-Methylglutaconsäure auch erhöht bei der 3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie im Urin auf.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von 3-Methylglutaconsäure weisen auf einen Defekt im Leucinstoffwechsel hin.

Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o. g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

3-Methylglutarsäure

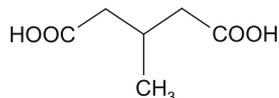
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 3-Methyl-1,5-Pentandisäure

Englischer Begriff 3-methylglutaric acid

Definition Die verzweigt-kettige Dicarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit im Abbau der Aminosäure Leucin.

Struktur C₆H₁₀O₄; Strukturformel:



Molmasse 146,14 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im Verlauf des Abbaus der Aminosäure Leucin, der letztlich im Acetyl-CoA endet, wird 3-Methylglutaconyl-CoA durch die 3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase zu 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA umgesetzt. Ein Defekt dieses Enzyms führt zu einer Akkumulation von 3-Methylglutaconyl-CoA, das wiederum

durch Hydrogenierung und Hydrolyse 3-Methylglutarsäure bildet (3-Methylglutaconacidurie Typ I–V).

Bei Defekten des darauffolgenden Enzyms, der 3-Hydroxymethylglutaryl(HMG)-CoA-Lyase, staut sich ebenfalls 3-Methylglutaconyl-CoA in großem Ausmaß an und wird zu 3-Methylglutarsäure umgesetzt.

Die 3-Methylglutarsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie 3-Methylglutarsäure hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel. Untersuchungen zur Toxizität liegen erst in Ansätzen vor.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) als Di-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1428

M⁺ (m/z): 290

Quant Ion (m/z): 204

Conf. Ion (m/z): 69

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).
µmol/L (Plasma, Liquor).

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- 0–7 mmol/mol Kreatinin

Pathologische Bereiche:

- 14–400 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ I)
- 10–85 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ II)
- 5–215 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ IV)
- 10–85 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ V)
- 14–3000 mmol/mol Kreatinin (3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie)

Indikation Hypoketotische Hypoglykämien, metabolische Ketoacidose, Optikusatrophie, Kardiomyopathie mit Neutropenie, progrediente psychomotorische Retardierung.

Interpretation Erhöhte Ausscheidungen von 3-Methylglutarsäure findet man bei verschiedenen Erkrankungen mit nur zum Teil geklärt biochemischer und genetischer Basis, den 3-Methylglutaconacidurien Typ I–V:

- Typ I beruht auf einem Defekt der 3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase, der sich enzymatisch und molekular sichern lässt.
- Typ II: Barth-Syndrom (Kardiopathie, Myopathie, Minderwuchs, Neutropenie) wird durch eine Tafazzindefizienz verursacht.
- Typ III: Costeff-Syndrom (Optikusatrophie, extrapyramidale Dysfunktion, Spastik) wird durch Defekte im *OPA3*-Gen verursacht, das ein mitochondriales Membranprotein kodiert.
- Typ IV umfasst bislang nicht klassifizierbare Entitäten.
- Typ V: Dilatative Kardiomyopathie mit Ataxie (DCMA) beruht auf Mutationen im *DNAJC19*-Gen.

Des Weiteren tritt 3-Methylglutarsäure erhöht bei der 3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie im Urin auf, wiederum mit 3-Methylglutaconsäure als führenden Begleitmetabolit.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von 3-Methylglutarsäure weisen auf einen Defekt im Leucinstoffwechsel hin. Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o.g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekulare Bestätigungsdagnostik.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

Methylhippursäuren

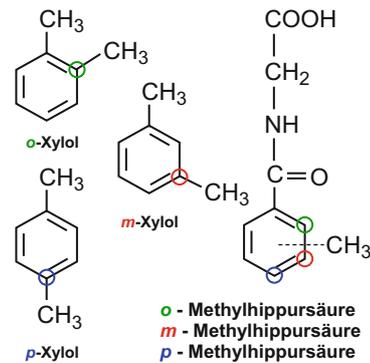
T. Arndt

Synonym(e) Tolursäuren

Englischer Begriff methylhippuric acids

Definition Abbau- und renale Ausscheidungsprodukte der Xylole.

Die folgende Abbildung zeigt die Strukturformeln der Xylole und ihrer zugehörigen Methylhippursäuren; der unterbrochene Strich in der Methylhippursäure-Struktur deutet an, dass die Methylgruppe in ortho- (grüner Kreis), meta- (roter Kreis) oder para- (blauer Kreis) Position steht, entsprechend der isomeren Form des zugehörigen Xylols:



Beschreibung Die drei isomeren Xylole (ortho- meta- und para-Xylole, syn. *o*-, *m*-, *p*-Xylole) sind als Lösungsmittel weit verbreitete Industriechemikalien. Xylole werden inhalativ und transdermal gut absorbiert, zu Methylbenzoesäuren oxidiert und nach Konjugation mit der Aminosäure Glycin als Methylhippursäuren ausgeschieden (ca. 72 % der Xyloldosis im 18-Stunden-Urin). Im Urin auch nachweisbare Ringhydroxylierungsprodukte (ca. 2 %) und Xylole selbst (ca. 0,01 % der Dosis) sind für die Diagnose einer Xylolexposition uninteressant. Diese wird nach der aktuellen BAT-Werte-Liste anhand der Summe der 3 Methylhippursäuren gestellt: Grenzwert 2000 mg/L. Referenz- oder Grenzwerte für Xylole im Blut sind dort nicht definiert. Der Urin sollte unmittelbar nach Schicht- oder Expositionsende aufgefangen werden.

Literatur

Baselt RC (2014) Chapter: Toluene. In: Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach
 Deutsche Forschungsgemeinschaft (2017) Mitteilung 53 der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe vom 1. Juli 2017. MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Wiley-VCH, Weinheim

Methylhistamin

T. Arndt

Synonym(e) N(τ)-Methylhistamin

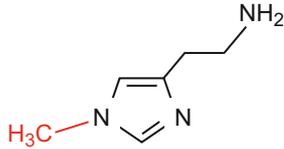
Englischer Begriff methylhistamine

Definition Abbauprodukt von ► [Histamin](#).

Beschreibung Für Histamin sind derzeit 2 wichtige Metabolisierungswege bekannt: 1. Oxidative Desaminierung zu Imidazolacetaldehyd unter Wirkung der ► [Diaminoxidase](#) (DAO, EC 1.4.3.6) und weiter unter Wirkung der ► [Acetal-](#)

dehydhydrogenase zu Imidazolacetat. 2. N-Methylierung unter Wirkung der Histamin-N-Methyltransferase (HNMT, EC 2.1.1.8) am Imidazolring zu N(τ)-Methylhistamin und weiter oxidativ zu N(τ)-Methylimidazolacetat. Zwischenstufen und Endprodukte werden über den Urin ausgeschieden.

Strukturen von Histamin (schwarz) und N(τ)-Methylhistamin (schwarz und rot):



Eine verminderte Aktivität von DAO oder HNMT führt zu einem Rückstau von Histamin und ggf. überschießenden Histaminwirkungen (Histaminintoleranz), insbesondere bei Zufuhr histaminreicher Nahrung. DAO-Aktivitätsmessungen im Serum sind etabliert, Bestimmungen der HNMT-Aktivität dagegen nicht. Kennzeichen einer erniedrigten HNMT-Aktivität soll die Ausscheidung verminderter Mengen an Methylhistamin im Urin sein. Valide Referenzbereiche liegen nicht vor, Studien zur diagnostischen Richtigkeit fehlen. Methylhistaminbestimmungen erfolgen zumeist im Rahmen der sog. orthomolekularen Medizin (► [Medizin, orthomolekulare](#)).

Literatur

- Ogasawara M, Yamauchi K, Satoh Y, Yamaji R et al (2006) Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: organic cation transporters as histamine transporter and histamine metabolism. *J Pharmacol Sci* 101:24–30
- Röhm K-H (2014) Funktioneller Aminosäurestoffwechsel. Histidin und Lysin. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg) *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, 9. Aufl. Springer, Heidelberg/New York, S 348–351

1-Methylhistidin

A. C. Sewell

Synonym(e) 1-MeHis

Englischer Begriff 1-methylhistidine

Definition Imidazol-Aminosäure.

Beschreibung Im Urin als freie Aminosäure, die aus der Nahrung entsteht. Daher ist sie in unterschiedlichen Mengen nachweisbar und ohne klinisch-pathologische Bedeutung.

Literatur

- Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, München/Baltimore
- Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90

3-Methylhistidin

A. C. Sewell

Synonym(e) 3-MeHis

Englischer Begriff 3-methylhistidine

Definition Imidazol-Aminosäure.

Beschreibung Eine im Urin normalerweise nachweisbare Imidazol-Aminosäure. Darüber hinaus ist sie in Aktin und Myosin in unterschiedlichen Mengen, in Abhängigkeit von Muskeltyp und Alter, vorhanden. Unter normalen Bedingungen korreliert die ausgeschiedene Menge im Urin mit dem Abbau der Muskulatur. Eine verminderte Urinausscheidung wird im Hungerzustand und bei akuter Malnutrition bei Kindern, eine erhöhte Urinausscheidung bei Patienten mit schweren Verbrennungen und multiplen Traumata, beschrieben. Erhöhte Plasmakonzentrationen können bei Niereninsuffizienz auftreten.

Literatur

- Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, München/Baltimore
- Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90

2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

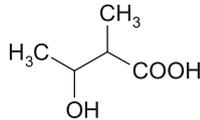
Synonym(e) 3-Hydroxy-2-Methylbuttersäure

Englischer Begriff 3-hydroxy-2-methylbutyric acid

Definition Die verzweigt-kettige Hydroxycarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit im Katabolismus der Aminosäure Isoleucin.

2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure existiert aufgrund der 2 asymmetrisch substituierten C-Atome in 2 Enantiomerenpaaren. Alle 4 Stereoisomere können im Urin nachgewiesen werden, wobei das (2S,3S)-Isomer deutlich gegenüber den anderen überwiegt.

Struktur C₅H₁₀O₃; Strukturformel:



Molmasse 118,13 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination 2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure entsteht durch Wasseraddition an die Doppelbindung von Tiglinsäure im Stoffwechsel der verzweigt-kettigen Aminosäure Isoleucin. Sie verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal effizient ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Im Katabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäure Isoleucin, der letztlich über Propionyl-CoA und Succinyl-CoA in den Citratzyklus mündet, wird Tiglyl-Coenzym A mittels einer Hydratase zu 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-Coenzym A umgesetzt. Durch die Wirkung der 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA-Dehydrogenase entsteht 2-Methyl-3-Oxobutyryl-Coenzym A (2-Methylacetoacetyl-CoA). Eine 3-Oxothiolase (Acetoacetyl-CoA-Lyase) spaltet letzteres zu Propionyl-Coenzym A und Acetyl-Coenzym A. Defekte der Dehydrogenase oder der mitochondrialen Acetoacetyl-CoA-Lyase resultieren in einer Anreicherung von 2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin.

Präanalytik

- Durch ► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) als Trimethylsilylester-Trimethylsilylether

Retentionsindex RI: 1202, 1207

M+ (m/z): 262

Quant Ion (m/z): 117

Conf. Ion (m/z): 147

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- 0–11 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich:

- 20–4400 mmol/mol Kreatinin (Methylacetoacetyl-CoA-Thiolase-Mangel)
- 160–170 mmol/mol Kreatinin (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)

Indikation Metabolische Ketoacidose, progrediente psychomotorische Retardierung.

Interpretation Vermehrtes Auftreten von 2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure im Urin zusammen mit Tiglylglyzin ist charakteristisch für einen MAT-(Methylacetoacetyl-CoA-Thiolase-) Mangel oder einen 2-Methyl-3-Hydroxy-Butyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel. Nur bei ersterem Defekt entsteht zusätzlich 3-Methylacetoacetat, und die Patienten neigen zu ketoacidotischen Entgleisungen.

Bei einer Propionazidämie oder Methylmalonazidämie wird 2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure nur in geringen Mengen neben Methylcitrat und Propionylglyzin bzw. Methylmalonsäure beobachtet.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von 2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure sind ein sicherer Hinweis auf einen Defekt im Isoleucinstoffwechsel. Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o.g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdagnostik.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

Methyliertes Cytosin

- [5-Methyl-Cytosin](#)

Methylierungs-Hotspot

- [CpG-Insel](#)

Methylierungsmuster

J. Arnemann

Synonym(e) Geninaktivierung durch Methylierung

Englischer Begriff methylation pattern

Definition Methylierungsmuster in der genomischen DNA gehen meist mit der Inaktivierung von Genen einher und üben so eine Steuerungsfunktion während Differenzierungs- und Entwicklungsprozessen des Organismus aus.

Beschreibung Während die genomische DNA-Sequenz in allen Zellen gleich ist, kann das Proteinmuster entsprechend der Entwicklungs- und Differenzierungsstadien variieren. Diese Unterschiede sind im Wesentlichen das Ergebnis festgelegter Expressionsmuster der zugrunde liegenden Gene. Die Steuerung dieser Prozesse erfolgt über die Verfügbarkeit aktiver Chromatinabschnitte an den Promotorregionen der relevanten Gene, um u. a. die Bindung von Transkriptionsfaktoren oder Enhancern sowie die aktive Transkription zu ermöglichen.

Von Bedeutung für die Ausbildung von Expressionsprofilen ist neben der Genaktivierung vor allem aber eine Geninaktivierung, die das „fine tuning“, d. h. eine graduelle Regulation der Expression, übernimmt und so die Entwicklungs- und Differenzierungsprozesse steuert.

In den somatischen Zellen erfolgt die Inaktivierung von Genen fast ausschließlich über den Prozess der DNA-Methylierung, i. d. R. von Cytosin-Molekülen in der CpG-Nukleotidabfolge, und wird von einer Familie von Enzymen, den DNA-Methyltransferasen (DNMT1, DNMT2, DNMT3a und DNMT3b) reguliert. Diese Enzyme sind auch dafür verantwortlich, Methylierungsmuster aufrecht zu erhalten. Es wird postuliert, dass die teilweise Erblichkeit von Methylierungsmustern die Aufgabe einer zellulären Gedächtnisfunktion für Entwicklungsprozesse hat.

In der frühen Präimplantationsphase erfolgt beim Embryo eine weitgehende Demethylierung der Gene, während nach der Implantation die De-novo-Methylierung der Gene und damit die Determinierung des somatischen Methylierungsmusters erfolgt. Methylierungsmuster von bestimmten DNA-Domänen werden bei der Replikation der Zellen stabil und in einem z. T. zell- und differenzierungsspezifischen Muster weitergegeben. Eine De-novo-Methylierung von DNA-Abschnitten kann durch inaktive Chromatinstrukturen und – gemäß Postulation – auch durch RNAi-Moleküle gefördert werden.

Eine De-novo-Methylierung findet sich u. a. in Tumorgebe, in dem eine DNA-Hypermethylierung von bestimmten

Genen, wie z. B. Tumorsuppressorgenen, als Tumormarker gewertet werden.

Literatur

- Bird A (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 16:6–21
 Lister R et al (2009) Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 462:315–322

Methylmalonat

► Methylmalonsäure

Methylmalonsäure

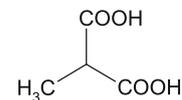
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) Methylmalonat; MMA

Englischer Begriff methylmalonic acid

Definition Die methylverzweigte Dicarbonsäure tritt als gemeinsamer Metabolit in der Endstrecke des Abbaus der Aminosäuren Valin und Isoleucin auf.

Struktur C₄H₆O₄; Strukturformel:



Molmasse 118,09 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Der erste gemeinsame Metabolit im Katabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin und Isoleucin, Propionyl-Coenzym A wird in einer biotinabhängigen Reaktion durch die Propionyl-CoA-Carboxylase zu Methylmalonyl-Coenzym A umgesetzt. Dieses wird durch die Methylmalonyl-CoA-Mutase zu Succinyl-Coenzym A umgewandelt.

Bei einer Störung dieser Enzymreaktion staut sich Methylmalonyl-CoA an, das zu Methylmalonsäure hydrolysiert wird. Methylmalonsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal effizient ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Methylmalonsäure akkumuliert im Urin und im Plasma bei Defekten der Methylmalonyl-

CoA-Mutase. Koenzym der Methylmalonyl-CoA-Mutase ist das Vitamin-B₁₂-Derivat Adenosylcobalamin (AdoCbl) (► **Vitamin B₁₂**).

Ein primärer Defekt des Apoenzyms führt zur klassischen Methylmalonazidurie. Defekte im Cobalamin-(B₁₂-)Stoffwechsel resultieren in verschiedenen Varianten. Erhöhte Konzentrationen der Methylmalonsäure hemmen den mitochondrialen Energiestoffwechsel (Laktacidose, Hyperammonämie) und sind nephrotoxisch.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Tandemmassenspektrometrie im Trockenblut als Propionyl-Carnitin (C3) und Methylmalonyl-Carnitin (C4-DC)
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Di- und Tri-Trimethylsilylester

Als Di-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI:1218
- M+ (m/z): 262
- Quant Ion (m/z): 218
- Conf. Ion (m/z): 247

Als Tri-Trimethylsilylester:

- RI: 1426
- M+ (m/z): 334
- Quant Ion (m/z): 319
- Conf. Ion (m/z): 83

Eine isolierte Erhöhung von C3-Carnitin wird allerdings auch bei der Propionazidurie gefunden, und da C4-DC-Carnitin bei der Methylmalonazidurie nicht immer erhöht ist, muss eine Differenzierung der Diagnosen über die Bestimmung von Methylmalonsäure, 3-Hydroxypropionsäure und Methylzitronensäure im Urin erfolgen.

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).
µmol/L (Plasma, Liquor).

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- Urin (altersabhängig)
 - 0–4 Monate: 1–11 mmol/mol Kreatinin
 - Bis 2 Jahre: 2–13 mmol/mol Kreatinin

- Bis 10 Jahre: 1–4 mmol/mol Kreatinin
- >10 Jahre: 0–4 mmol/mol Kreatinin
- Plasma: <0,3 µmol/L
- Trockenblut: <0,4 µmol/L

Pathologischer Bereich:

- Methylmalonacidurien:
 - 20–16.543 mmol/mol Kreatinin (Urin)
 - 24–6129 µmol/L (Plasma, Serum)
 - 2–2920 µmol/L (Trockenblut)

Indikation Perakute Krankheitsverläufe im Neugeborenen- und Säuglingsalter, metabolische Ketoacidose, Hyperammonämie, psychomotorische Retardierung.

Interpretation Bei Defekten der Methylmalonyl-CoA-Mutase ist Methylmalonsäure oft die einzige massiv erhöhte organische Säure, kann aber unter Umständen von weiteren Säuren begleitet sein, wie 3-Hydroxypropionsäure, 3-Hydroxy-*n*-Valeriansäure und Methylcitrat.

Liegen ein Vitamin-B₁₂-Mangel oder genetische Defekte im Cobalaminstoffwechsel vor, die sowohl die Verfügbarkeit von Adenosylcobalamin wie auch von Methylcobalamin (Kofaktor der Methioninsynthase) betreffen, kommt es auch zur Hyperhomocysteinämie. ► **Homocystein** muss bei jeder Methylmalonsäureerhöhung bestimmt werden.

Ein Cobalaminmangel mit erhöhter Methylmalonsäureausscheidung kann auch nutritiv bedingt sein (z. B. Vitamin-B₁₂-Mangel bei vegetarischer/veganischer Ernährung oder perniziöser Anämie, besonders gefährlich bei stillenden Müttern).

Diagnostische Wertigkeit Akkumulation von Methylmalonsäure im Urin ist charakteristisch für die Methylmalonazidurien, einer heterogenen Gruppe von angeborenen Stoffwechselkrankheiten.

Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o. g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

Methylmalonsäure als Biomarker für einen Vitamin-B₁₂-Mangel Die Messung von Methylmalonsäure, vor allem in Kombination mit Homocystein ergänzt die Bestimmung von Holotranscobalamin (Holo-TC), der Transportform von Vitamin-B₁₂ im Plasma und erhöht damit die Sensitivität und Spezifität für eine frühzeitige Erkennung eines Vitamin-B₁₂-Mangels. Konzentrationen von Methylmalonsäure >0,3 µmol/L, Homocystein >10 µmol/L und Holo-TC <35 pmol/L werden dabei als hinweisend auf einen Mangel gewertet, auch wenn die Vitamin-B₁₂-Spiegel im Normbereich liegen.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

Methylmalonsäure bei Vitamin-B12-Mangel

► [Vitamin B₁₂](#)

Methylmethionin-Sulfoniumchlorid

► [Vitamine](#)

2-Methyl-3-Oxobuttersäure

► [2-Methylacetoacetat](#)

3-Methyl-1,5-Pentandisäure

► [3-Methylglutarsäure](#)

3-Methyl-1,5-Penten-2-Disäure

► [3-Methylglutaconsäure](#)

Methylphenol(isomere)

► [Kresol\(isomere\)](#)

2-Methylzitroneisäure

► [Methylcitrat](#)

Metoclopramid-Belastungstest

► [Metoclopramid-Test](#)

Metoclopramid-Test

M. Bidlingmaier

Synonym(e) [Paspertin-Test](#)

Englischer Begriff metoclopramide test

Definition Stimulationstest für ► [Prolaktin](#) durch Antagonisierung der dopaminergen Inhibition der Sekretion.

Durchführung Basale Blutentnahme zur Bestimmung von Prolaktin. Intravenöse Applikation von 10 mg Metoclopramid. Nach 25 Minuten erneute Blutentnahme zur Bestimmung von Prolaktin. Die Applikation kann zu Müdigkeit und reduzierter Aufmerksamkeit führen, die Patienten müssen über das Risiko der Fahruntüchtigkeit nach der Untersuchung aufgeklärt werden.

Struktur ► [Prolaktin](#).

Molmasse ► [Prolaktin](#).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ► [Prolaktin](#).

Halbwertszeit ► [Prolaktin](#).

Pathophysiologie Physiologischerweise wird die Prolaktinsekretion inhibitorisch reguliert durch Dopamin. Durch die dopaminantagonistische Wirkung von Metoclopramid kommt es zu einer Hyperprolaktinämie. Diese fällt bei leichteren Formen der Hyperprolaktinämie mit basal noch unauffälligen Konzentrationen ggf. überschießend aus. Nach einigen Arbeiten können bereits moderate Störungen im Prolaktinhaushalt die Fertilität beeinträchtigen, solche Störungen sollen durch den Test erfasst werden. Der Test hat klinisch jedoch keine Bedeutung mehr in der Diagnostik von Prolaktinomen.

Untersuchungsmaterial ► [Prolaktin](#).

Präanalytik ► [Prolaktin](#).

Analytik ► [Prolaktin](#).

Probenstabilität ► [Prolaktin](#).

Konventionelle Einheit ► [Prolaktin](#).

Internationale Einheit ► [Prolaktin](#).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit ► [Prolaktin](#).

Referenzbereich – Erwachsene Verschiedene Prolaktinassays ergeben stark differierende Konzentrationen, Referenzbereiche sollten daher assayspezifisch validiert sein. Für Frauen ist beschrieben, dass das Prolaktin nach Metoclopramidstimulation in der Follikelphase nicht über 230 ng/mL, in der Lutealphase nicht über 310 ng/mL steigen sollte.

Referenzbereich – Kinder Der Test wurde für Kinder nicht validiert

Indikation Verdacht auf Hyperprolaktinämie, z. B. bei Zyklusstörungen, Kinderwunsch. Der Test soll leichte oder transiente Formen der Hyperprolaktinämie erfassen können, bei denen die Prolaktinkonzentrationen basal noch unauffällig sein können.

Interpretation Ein überschießender Prolaktinanstieg deutet auf eine Hyperprolaktinämie hin.

Diagnostische Wertigkeit Der Test spielt in der Diagnostik des Prolaktinoms heute praktisch keine Rolle mehr.

Literatur

Maraschini C, Moro M, Toja P, Braga M, Cavagnini F (1996) No difference between micro- and macroprolactinomas in the prolactin responsiveness to metoclopramide and dopamine administration. *Gynecol Endocrinol* 10(1):7–15

Metopiron-Test

W. Hubl

Synonym(e) ACTH-Stimulation; Metopyrontest

Englischer Begriff metyrapone stimulation test

Definition Test zur Überprüfung der Funktionsreserve der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Funktion.

Metopiron hemmt das Enzym CYP11B1, die 11 β -Hydroxylase, in der Nebennierenrinde, wodurch die Synthese der Kortikosteroide \blacktriangleright **Kortisol** und \blacktriangleright **Aldosteron** gehemmt wird. Der Abfall dieser Hormone bewirkt über den negativen Feedbackmechanismus bei Gesunden eine maximale Stimulation der ACTH-Sekretion (\blacktriangleright **Adrenokortikotropes Hormon**) im Hypophysenvorderlappen mit einer Stimulation der Nebennierenrindenhormon-Biosynthese. Durch die Blockade der Kortisolsynthese kommt es zum Stau und Anstieg der Vorläufer \blacktriangleright **11-Desoxykortisol** und 17-Hydroxyprogesteron.

Bei einem Defekt der ACTH-Sekretionsleistung im Hypophysenvorderlappen bleibt dieser Anstieg aus.

Durchführung

- 1. Tag, 6–9 Uhr: erste Blutentnahme (EDTA-Röhrchen) für Kortisol, ACTH bzw. 17-Hydroxyprogesteron (11-Desoxykortisol)
- 1. Tag, 24 Uhr: Gabe von 30 mg/kg KG Metopiron mit 2 Glas Milch und einem Brötchen; treten Symptome einer NNR-Insuffizienz auf, sind Kochsalzinfusionen abzuwägen
- 2. Tag, 8 Uhr (nicht später): zweite Blutentnahme (EDTA) für Kortisol, ACTH bzw. 17-OH-Progesteron (11-Desoxykortisol)

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum bzw. Plasma.

Analytik \blacktriangleright **Immunoassay** für \blacktriangleright **Kortisol**, \blacktriangleright **17-Hydroxyprogesteron** (11-Desoxykortisol) bzw. \blacktriangleright **adrenokortikotropes Hormon**.

Referenzbereich – Erwachsene

- Kortisolabfall auf unter 50 % des Basalwertes (Nachweis der Metopironwirkung)
- Anstieg von 17-Hydroxyprogesteron auf über 200 % bzw. 11-Desoxykortisol auf über 70 μ g/L bzw. ACTH auf über 150 ng/L

Referenzbereich – Kinder

- Kortisolabfall auf unter 50 % des Basalwertes (Nachweis der Metopironwirkung)
- Anstieg von 17-Hydroxyprogesteron auf über 200 % bzw. 11-Desoxykortisol auf über 70 μ g/L bzw. ACTH auf über 150 ng/L

Indikation Diagnose der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz.

Kontraindikation(en) NNR-Insuffizienz. Der Test sollte ausschließlich stationär ausgeführt werden, da eine akute NNR-Insuffizienz ausgelöst werden kann. Der Test ist im Säuglings- und Kleinkindalter kontraindiziert.

Nebenwirkung(en) Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Hypotonie.

Interpretation Geringerer oder ausbleibender Anstieg des 17-Hydroxyprogesterons auf unter 200 % des Basalwertes bzw. auf weniger als 70 μ g/L 11-Desoxykortisol bzw. weniger

als 150 ng/L ACTH deutet auf eine Hypophysenvorderlappenhinsuffizienz hin.

Diagnostische Wertigkeit Der Metopiron-Test hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren und wird häufig durch den CRH-Test ersetzt!

Literatur

Mönig H, Harbeck B, Domm C et al (2014) Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. Metopirontest. In: Lehnert H (Hrsg) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme-Verlag, Stuttgart, S 672–673
 Petersenn S, Quabbe HJ, Schöfl C et al (2010) Sinnvolle Hypophysenstimulationstests. Dtsch Ärztebl 107:437–443

Metoprolol

► [β-Rezeptorenblocker](#)

Metopyrontest

► [Metopiron-Test](#)

Metrologie

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff metrology

Definition Wissenschaft vom Messen („science of measurement“) und ihre Anwendung (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Metrology of qualitative chemical analysis

► [MEQUALAN](#)

Mevalonsäure

A. C. Sewell

Synonym(e) 3,5-Dihydroxy-3-Methylpentansäure

Englischer Begriff mevalonic acid

Definition Organische Säure (Summenformel: C₆H₁₂O₄) und Baustein der Cholesterinsynthese. Entsteht beim Mangel des Enzyms Mevalonatkinase.

Beschreibung Mevalonsäure ist das Produkt der Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase-Reaktion, die den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese katalysiert. Ausgangssubstanz der Cholesterinsynthese ist Acetyl-CoA. Der dritte Schritt der Synthese ist die Umwandlung von Mevalonsäure zu Mevalonsäurephosphat mittels Mevalonatkinase. Ein Mangel der Mevalonatkinase führt zu einer pathologischen Akkumulation der Mevalonsäure oder Mevalonolakton. Dies ist pathognomonisch für die Mevalonazidurie, eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Die Diagnose dieser Erkrankungen wird durch die Bestimmung der organischen Säuren (► [Säuren im Urin, organische](#)) in Körperflüssigkeiten mittels ► [Gaschromatographie](#), ► [Massenspektrometrie](#) (GC-MS) gestellt. Ein Mangel an Mevalonatkinase ist verantwortlich für das Hyper-IgD- und Periodic-Fever-Syndrom (Poll-The et al. 2000). Referenzwert: <0,7 mmol/mol Kreatinin (Urin).

Literatur

Hoffmann GF, Haas D (2000) Disorders of cholesterol synthesis. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G (Hrsg) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 337–342
 Poll-The BT, Frenkel J, Houten SM et al (2000) Mevalonic aciduria in 12 patients with hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. J Inher Metab Dis 23:363–366

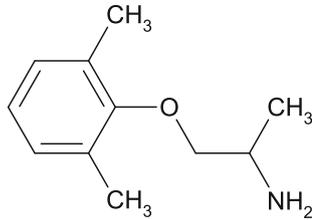
Mexiletin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff mexiletine

Definition Antiarrhythmikum (Klasse 1B).

Strukturformel:



Molmasse 179,26 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Mexiletin wird oral appliziert, die Bioverfügbarkeit beträgt 85 %. Es wird in der Leber abgebaut und renal eliminiert.

Halbwertszeit 5–26 Stunden (Plasma).

Funktion – Pathophysiologie Mexiletin hemmt den transmembranären Natrium- und Kalziumeinstrom in die Herzmuskelzellen. Bei Intoxikation, Hypotonie, Bradykardie, evtl. Herzstillstand.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Plasma (P), Serum (S).

Analytik HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): 0,7 bis 2,0 mg/L; toxisch: >2,5 mg/L; komatös/letal: >35 mg/L.

Literatur

König H, Schmoldt A (2009) Antidysrhythmic agents. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 271–285

Mg

► [Magnesium](#)

M-Gradient

► [Gammopathie, monoklonale](#)

MHC-Antikörper

► [HLA-Antikörper](#)

MHC-Klassen

► [Major Histocompatibility Complex](#)

MHC-Komplex (MHC I und II)

► [Major Histocompatibility Complex](#)

MIA

► [Melanoma inhibitory antigen](#)

Mi-2-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Mi-2](#)

Micelle

► [Mizelle](#)

Microarray-Immunoassay

► [Immunoassay, heterogener](#)

Micro-RNA

J. Arnemann

Synonym(e) [miRNA](#)

Definition Mikro-RNAs (miRNAs) sind kurze Antisense-RNA-Moleküle, die durch Bindung an mRNAs regulatorisch eingreifen und z. B. die Translation hemmen.

Beschreibung Mikro-RNAs (miRNAs) sind kurze Antisense-RNA-Moleküle von ca. 22 Basenpaaren Länge mit der Funktion, die Translation gebundener mRNA-Moleküle zu hemmen und damit diese spezifisch gebundenen Gene zu regulieren. Die miRNAs gehen aus einer längeren Vorstufe hervor. Diese Vorstufe enthält eine invertierte Wiederholungssequenz, die eine Haarnadelstruktur und damit eine doppelsträngige RNA-Struktur (dsRNA) ausbildet, die wiederum durch die dsRNA-spezifische Endonuklease DICER aufgespalten wird. Die resultierenden miRNAs binden sequenzspezifisch an homologe Sequenzen aus den 3'-UTRs von mRNAs der Zielgene und sorgen so für eine Blockade der Translation. Dieser Prozess wird auch als posttranskriptionelles ▶ **Gene silencing** aufgrund von RNA-Interferenz beschrieben.

miRNAs sind von großem Interesse in der pharmakologischen Forschung als neue Wirkungsmechanismen für die Entwicklung von Medikamenten.

Literatur

Jonas S, Izaurralde E (2015) Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet* 16:421–433

Microspot-Immunoassay

▶ **Immunoassay, heterogener**

Midazolam

▶ **Benzodiazepine**

Middle East Respiratory Syndrome-Coronaviren (MERS-CoV)

W. Stöcker

Englischer Begriff Middle East respiratory syndrome coronavirus

Beschreibung des Erregers Familie: *Coronaviridae*; Gattung: *Betacoronavirus*; Spezies: Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus; Plusstrang-RNA-Genom, behüllt.

Erkrankungen Verbreitung: Das Virus wurde erstmals 2012 in Saudi-Arabien identifiziert und hat sich vor allem auf der Arabischen Halbinsel verbreitet.

Übertragung: Die genauen Übertragungswege sind bislang unbekannt, Dromedare als Zwischenwirt stellen die wahrscheinlichste Erregerquelle für Menschen dar, von Mensch zu Mensch scheint das Virus nur schwer übertragen zu werden.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen, die Erkrankung beginnt mit akut auftretenden, grippeähnlichen Symptomen, ähnlich denen des „Severe Acute Respiratory Syndrome“ (SARS), Magen-Darm-Beschwerden können ebenfalls auftreten. Bei schwerem Krankheitsverlauf kann sich eine Lungenentzündung entwickeln. Mögliche Komplikationen sind ein akutes Atemnotsyndrom oder Nierenversagen. Etwa 36 % der gemeldeten Fälle verliefen tödlich, es handelt sich dabei überwiegend um Personen mit geschwächtem Immunsystem und chronischen Vorerkrankungen.

Analytik Direktnachweis: Nachweis viraler RNA durch RT-PCR (Polymerase-Kettenreaktion).

Serologie: Nachweis spezifischer Antikörper (IgG, IgM) im Serum durch indirekte Immunfluoreszenz (IIFT; ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**), ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)**, Neutralisationstest.

Probenmaterial Direktnachweis: Abstrich aus den Atemwegen, Serum, Stuhl, Urin. Das Material sollte bei +4 °C gelagert und innerhalb von 72 Stunden analysiert werden.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit Zur Bestätigung von Verdachtsfällen einer MERS-CoV-Infektion sind der Direktnachweis von MERS-CoV (PCR, innerhalb von 1–2 Wochen nach Symptombeginn) und der Nachweis von Antikörpern gegen MERS-CoV (IIFT, ELISA, Neutralisationstest) die wichtigsten labor diagnostischen Verfahren. Für den serologischen Nachweis wird eine 2-Stufen-Strategie (1. Screening mittels ELISA oder IIFT; 2. Bestätigung mittels Neutralisationstest) sowie die Untersuchung eines Serumpaars empfohlen. Das Akutserum sollte dabei etwa 1 Woche und die Folgeprobe mindestens 28 Tage nach Symptombeginn entnommen werden. Eine Serokonversion oder ein mindestens vierfacher Titeranstieg sind hinreichend für die Bestätigung einer MERS-CoV-Infektion. Kann nur eine Einzelprobe untersucht werden, sollte die Probe frühestens von Tag 14 nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen stammen.

Literatur

- Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA (2016) Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virology* 13:87
- Robert-Koch-Institut, Berlin (2015) Hinweise für die Labordiagnostik bei Verdacht auf schweres akutes Atemwegssyndrom aufgrund einer Infektion mit Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), 18.08.2015. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/M/MERS_Coronavirus/MERS-CoV_Labordiagnostik.html. Zugegriffen am 26.01.2017

Mie-Streuung

T. Arndt

Englischer Begriff Mie scattering

Definition Nach dem deutschen Physiker Gustav Mie (1868–1957) benannte Lichtstreuung an Partikeln einer Lösung oder eines Aerosols deren Durchmesser (d) größer ist als die Wellenlänge (λ) des Lichtes ($d > \lambda$). Die Mie-Streuung besitzt eine Bevorzugung der Vorwärtsstreuung mit wachsendem Partikeldurchmesser und hat Bedeutung u. a. für die ► [Immunephelometrie](#) und ► [Immunturbidimetrie](#).

Literatur

- Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) *Römpp Chemie Lexikon*, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
- Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

MIF

- [Anti-Müller-Hormon](#)
- [Macrophage migration inhibitory factor](#)

Migration

O. Colhoun

Synonym(e) [Datenübertragung](#)

Englischer Begriff migration

Definition Umstellungsprozess in Datenverarbeitungssystemen.

Eine Migration im Bereich der Informationstechnik bezeichnet einen Umstellungsprozess in Datenverarbeitungssystemen. Hierbei kann es sich z. B. handeln um

- den Umzug von Datenbeständen auf andere Medien (z. B. Überspielen von Daten auf Magnetbändern auf Festplatten),
- den Umzug eines kompletten Systems auf andere Medien (z. B. ein Arbeitsplatz-PC auf einen neuen PC oder ein Softwaresystem auf einen neuen, leistungsfähigeren Server),
- den Wechsel eines Betriebssystems (z. B. Umstellung von Windows auf MacOS),
- die Virtualisierung eines Systems von einem physikalischen Server,
- den Umzug von Daten aus einer Datenbank in eine andere oder
- den Wechsel eines Informationssystems (z. B. Ablösung eines Laborinformationssystems durch ein neues System. Hierbei werden i. d. R. neue Hardware eingesetzt und Software sowie Teile des Datenbestands migriert).

Querverweise ► [Datenübernahme](#)

MIH

- [Anti-Müller-Hormon](#)

Mikroalbuminurie

- [Albumin im Urin](#)

Mikroarray

W. Stöcker

Synonym(e) [Biochip](#); [Chip](#); [DNA-Chip](#); [DNA-Array](#); [Genchip](#); [Oligonukleotid-Array](#); [Peptid-Array](#); [Protein-Array](#); [Protein-Chip](#)

Englischer Begriff microarray

Definition Flächiges Substrat für die parallele Analyse von bis zu mehreren Millionen Parametern in einer Flüssigkeit (Megaparameteranalytik). Das Substrat enthält in einer definierten Anordnung (Array) bis zu mehrere Millionen Bereiche („spots“ oder „dots“), die mit unterschiedlichen Testsubstanzen, z. B. Nukleinsäuren (DNA-Array) oder Proteinen (Proteinarray), beschichtet sind. Der Abstand zwischen benachbarten Spots ist in der Regel $\leq 500 \mu\text{m}$.

Analyseprinzip Das Mikroarray wird mit der Probenflüssigkeit inkubiert und anschließend gewaschen, um nicht gebundene Probenbestandteile zu entfernen. Mithilfe eines speziellen Auslesegeräts (Mikroarray-Scanner) werden dann diejenigen Spots identifiziert, an die sich Probenmoleküle spezifisch gebunden haben. Die Probenmoleküle werden vor, während oder nach dem ersten Inkubationsschritt mit einer Markierungssubstanz gekoppelt, beispielsweise mit einem Fluorochrom oder einem Enzym. Die Intensität eines Signals ist proportional zur Konzentration der betreffenden Substanz in der Probe.

Die Herstellung von Mikroarrays erfolgt durch positionsdefiniertes Applizieren von Mikrotropfen, welche die Testsubstanzen in gelöster Form enthalten, auf einen Träger. Zum Einsatz kommen dafür „Kontaktverfahren“ wie bei Nadeldruckern und zunehmend kontaktfrei arbeitende hochauflösende Strahldrucker mit Piezo-Keramik-Technologie, die je Spot nur 0,1–1,0 nL applizieren. Die Tröpfchen werden an definierten Positionen platziert, wie in einem Gitter (Array). In speziellen Fällen werden die Testsubstanzen auch direkt auf dem Träger an definierten Positionen synthetisiert („In-situ-Synthese“). Diese Variante findet z. B. bei der Herstellung von Oligonukleotid- und Peptid-Arrays Anwendung.

Einsatzgebiet Biomedizinische Forschung, innerhalb derer parallel ≥ 100.000 unterschiedliche Nukleinsäuresequenzen, Peptide, Proteine oder Antikörper untersucht werden. Für DNA-Arrays stehen die Bestimmung der Genexpression (Genexpressionsprofile) sowie die Bestimmung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, Genotypisierung) im Vordergrund. Mit Antikörper-Arrays werden in biologischen Proben definierte Antigene identifiziert. Protein- und Peptid-Arrays haben Bedeutung bei der Untersuchung von Protein-Protein- und Protein-Nukleinsäure-Wechselwirkungen sowie bei der Charakterisierung und Identifizierung von (Auto-)Antikörpern.

DNA-Mikroarrays werden in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik für die Mikroorganismen-Identifizierung und -Subtypisierung eingesetzt sowie für den Nachweis krankheitsassoziierter Genvarianten. Beispiele sind der Nachweis und die Subtypisierung humaner Papilloma-Viren

(► **Humane Papilloma-Viren (HPV)**) im Rahmen der Gebärmutterhalskrebsvorsorge oder die Bestimmung der mit der Zöliakie assoziierten genetischen Merkmale ► **HLA-DQ2/8**. Teilweise verwendet man sie auch, um wirksame Antibiotika zu identifizieren, als schnellere Alternative zu den herkömmlichen Resistenzbestimmungen. Diagnostische Anwendungen für Protein-Arrays liegen z. B. in der Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA, ► **Autoantikörper gegen Zellkerne**) sowie in der Allergiediagnostik und Infektionsserologie.

Untersuchungsmaterial Protein- oder Nukleinsäureisolate aus Geweben und Zellen, Plasma, Serum, Liquor, Urin; für Protein-Arrays auch direkter Einsatz von Körperflüssigkeiten.

Ausrüstung Für das Auslesen der Mikroarrays werden spezielle Scanner benötigt. Je nach Plattform sind darüber hinaus Geräte zur Inkubation und zum Waschen der Mikroarrays erforderlich.

Zur Herstellung von Mikroarrays werden spezielle Drucker (Mikroarray-Spotter) verwendet, mit denen kleinste Mengen vieler verschiedener Flüssigkeiten parallel und positionsdefiniert auf einen Träger aufgebracht werden können.

Fehlermöglichkeit Die extreme Miniaturisierung sowie die große Anzahl der Spots machen die Mikroarray-Herstellung und -Analysen störanfällig. Für den Einsatz in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik sind daher im Rahmen der Mikroarray-Herstellung strikt standardisierte und validierte Prozesse sowie umfassende Qualitätssicherungsmaßnahmen erforderlich. Für die Testdurchführung sind präzise Arbeitsvorschriften, moderne und reproduzierbare Inkubationsverfahren, sowie objektive und automatisierte Auswerteverfahren unerlässlich, um eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit und Robustheit der Analysen zu gewährleisten.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Eine Automatisierung ist aufgrund der damit verknüpften hohen Geräteinvestitionen nicht immer lohnend, wenn mit einem geeigneten System die Mikroarray-Inkubationen auch manuell mit sehr wenig Arbeitsaufwand durchgeführt werden kann. Spezielle Mikroarray-Scanner sind jedoch unverzichtbar.

Bewertung – Methodenhierarchie Mikroarray-basierte Testsysteme können prinzipiell speziell für Multiplexanalysen ab etwa 5 Parametern vorteilhaft eingesetzt werden. Die Methode steht damit in Konkurrenz zu multiparameterfähigen Linienblots, Dot-Blots und Mikropartikel-Arrays. Im Vergleich zu diesen ermöglichen Mikroarray-Systeme systembedingt kürzere Bearbeitungszeiten (kurze Diffusionsstrecken!), geringeren Reagenzienverbrauch und eine höhere Multiplexität.

Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie, Fachärztin/ Facharzt für

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Ärztin/Arzt für Mikrobiologie; Virologie und Infektionsepidemiologie

Englischer Begriff specialist of (diagnostic) microbiology, virology and infection epidemiology

Definition Nach Abschluss des Studiums der Humanmedizin und Erlangung der Approbation führt die Ableistung der in der Weiterbildungsordnung der Landesärztekammer vorgeschriebenen Weiterbildungszeiten und -inhalte über 5 Jahre zur Facharztkompetenz, die durch eine erfolgreich abgelegte Prüfung vor der zuständigen Landesärztekammer zu bestätigen ist.

Beschreibung Dieses Facharztgebiet widmet sich allen diagnostischen Verfahren der Bakteriologie, Virologie, Mykologie, Parasitologie, Serologie und Immunologie im Rahmen von Infektionskrankheiten und deren Folgezuständen. Es beschäftigt sich mit den Ursachen, der Pathogenese, Epidemiologie sowie der Prävention und Therapie(Beratung), z. B. im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens. Neben der Identifizierung der Erreger durch Kultivierungen, spezifische Anfärbungen, biochemische Identifizierungen und konventionelle Mikroskopie (Morphologie) kommen ► **Massenspektrometrie**, molekularbiologische Verfahren und hochauflösende immunchemische Techniken qualitätskontrolliert zum Einsatz. Die Weiterbildungszeit von insgesamt 60 Monaten (5 Jahre) ist für 12 Monate in der unmittelbaren Patientenversorgung abzuleisten, bis zu 12 Monate können in der Hygiene und Umweltmedizin und/oder ► **Laboratoriumsmedizin** angerechnet werden. Die gesamte Weiterbildungszeit kann sowohl in Fachinstituten von Kliniken als auch bei niedergelassenen Fachärzten dieses Fachgebietes abgeleistet werden, wenn eine von der Landesärztekammer erteilte Weiterbildungsbefugnis vorliegt (s. a. ► **Laboratoriumsmedizin, Fachärztin/Facharzt für**). Die zu erwerbenden Weiterbildungsinhalte, Untersuchungs- und Behandlungsverfahren sind in den Richtlinien der Landesärztekammern im Einzelnen festgelegt und dort in der jeweils aktuellen Form nachzulesen. Am Ende der dokumentierten Weiterbildung erfolgt eine Prüfung der erworbenen Kenntnisse bei der zuständigen Landesärztekammer. Mit Stand von Dezember 2007 gab es in Deutschland

652 Mikrobiologen und Infektionsepidemiologen, überwiegend im stationären Bereich tätig.

Literatur

Aktuelle Richtlinien (Weiterbildungsordnungen) sind der für die/den Weiterzubildende(n) zuständigen regionalen Landesärztekammer zu entnehmen.

Mikrobiom

► **Dysbiose**

Mikrobiom-Analyse

J. Arneemann

Synonym(e) Bakterienidentifizierung aus Mischpopulationen

Englischer Begriff microbiome analysis

Definition Unter Mikrobiom-Analyse versteht man eine umfassende Identifizierung aller in einem Mischpräparat vorkommenden Bakterien mittels ► **Next-Generation-Sequencing (NGS)**.

Beschreibung Die Identifizierung von Bakterien in einer Mischpopulation erfolgt traditionell durch Anzuchten und Kultur, wobei aber meist nur ein Bruchteil der vorhandenen Bakterien erfolgreich kultiviert wird.

Um eine aussagekräftigere und umfassendere Auswertung und Identifizierung der Bakterien zu bekommen, wird eine Analyse der 16S-rDNA-Gene mittels Next-Generation-Sequencing, d. h. durch massive Parallelsequenzierung, durchgeführt. Grundlage ist hierbei, dass die in allen Keimen hoch konservierten Gene für ribosomale DNA (rDNA) jedoch variable Abschnitte haben, die speziesspezifische DNA-Sequenzen tragen. Durch Amplifikation der variablen V2-V4- und V6-V9-Regionen der 16S-rDNA und einer anschließenden Parallelsequenzierung mit tausenden Sequenzdaten erhält man nach Auswertung als Ergebnis eine Vielzahl von identifizierten bakteriellen Keimen.

Im Einzelnen wird aus den nativen Mischproben, wie z. B. humane Stuhlproben, die DNA der vorhandene Bakte-

rien extrahiert und anschließend in einer PCR-Reaktion (s. ► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**) die variablen V2-V4- und V6-V9-Regionen der 16S-rDNA amplifiziert. Die eigentliche Sequenzanalyse erfolgt mittels eines Next-Generation-Sequencers, der durch die Chip-basierte Technik Tausende von individuellen Sequenzen generiert, die anschließend mit Bioinformatik-Tools und zugrunde liegenden Datenbanken, wie z. B. MicroSEQ 16S-rDNA Reference Library v2013.1 und Greengenes v13.5, ausgewertet und identifiziert werden. Als Ergebnisse erhält man eine Aussage zur Diversität der Probe und eine Auflistung der nachgewiesenen Keime sowie deren prozentualen Anteil. Durch Vergleich mit Kontroll- oder Referenzproben kann eine Korrelation zu den klinischen Symptomen erfolgen

Literatur

Turnbaugh et al (2009) A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature 457:480–484

Mikrodialyse

► **Dialyse**

Mikroelemente

► **Spurenelemente**

Mikroglia-Proteine

► **Nervenzell-spezifische Proteine**

α_1 -Mikroglobulin im Urin

W. G. Guder

Synonym(e) **Protein HC**

Englischer Begriff α_1 -microglobulin; protein HC

Molmasse 30–33 kDa als freies Protein.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination α_1 -Mikroglobulin wird überwiegend in der Leber synthetisiert und ins Plasma ausgeschieden. Im Blut liegt es in 3 Formen vor, als freies und als kovalent an ► **Albumin** (<10 %) oder an IgA gebundenes (ca. 40 %) α_1 -Mikroglobulin. Da nur das freie Protein frei filtriert und zu über 99 % tubulär rückresorbiert wird, ist die biologische Halbwertszeit abhängig von der des bindenden Proteins. Zusammen mit α_1 -saurem Glykoprotein (► **Glykoprotein, α_1 -saures**) und Retinol-bindendem Protein (► **Retinol-bindendes Protein**) gehört es zur Familie der ► **Lipocaline**.

Halbwertszeit Das freie α_1 -Mikroglobulin hat eine Halbwertszeit von 2–4 Minuten, Albumin-gebundenes von 3 Wochen und IgA-gebundenes α_1 -Mikroglobulin von 6 Tagen.

Funktion – Pathophysiologie α_1 -Mikroglobulin kann Toxine und/oder Farbstoffe im Plasma binden und sie so glomerulär filtrieren und nach proximaler Rückresorption lysosomal abbauen oder durch Ausscheidung eliminieren. Es ist nicht ganz klar, welche Rolle gebundenes α_1 -Mikroglobulin hat. Da die Plasmakonzentration nicht nur von der glomerulären Filtrationsrate, sondern auch von der IgA-Konzentration abhängt, ist die Messung des Gesamt- α_1 -Mikroglobulins im Plasma nicht sinnvoll.

Bei Störungen der glomerulären Filtration steigt die Konzentration im Plasma an. Die Urinausscheidungsrate ist jedoch stärker abhängig von der tubulären Rückresorptionsrate. Bei tubulointerstitiellen Erkrankungen der Niere kann die α_1 -Mikroglobulin-Ausscheidung um den Faktor 10–30 ansteigen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Die Untersuchung ist in jedem Mittelstrahlurin am Vormittag (sog. zweiter Morgenurin) möglich, wenn die Konzentration auf die des Kreatinins im gleichen Urin bezogen wird.

Probenstabilität Das Protein ist im Urin bei Raumtemperatur 7 Tage stabil, bei Kühlschranktemperatur über einen Monat und eingefroren über 6 Monate.

Analytik Die Messung erfolgt turbidimetrisch oder nephelometrisch.

Konventionelle Einheit mg/L, mg/g Kreatinin.

Internationale Einheit mg/L, g/mol Kreatinin.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit g/mol = 0,113 × mg/g Kreatinin.

Referenzbereich – Frauen <10 mg/g Kreatinin, <1,13 g/mol Kreatinin.

Referenzbereich – Männer <10 mg/g Kreatinin, <1,13 g/mol Kreatinin.

Referenzbereich – Kinder <1 Monat: 28–55 mg/L
<12 Monate: 1,1–4,2 mg/L
1–5 Jahre: 3,7–4,8 mg/L
6–15 Jahre: 4–8 mg/L
Ab 2. Jahr: <5 mg/g Kreatinin, <0,57 g/mol Kreatinin

Indikation Ermittlung der renal tubulären Funktion (gemeinsam mit Albumin).

Interpretation α_1 -Mikroglobulin wird in erhöhtem Maße ausgeschieden, wenn die tubuläre Rückresorption gestört ist. Bei einer gleichzeitigen Albuminurie <200 mg/g Kreatinin spricht eine Erhöhung für eine tubuläre Schädigung. Bei nephrotischen Proteinurien kann es auch Ausdruck einer Übersättigung der Kapazität der tubulären Resorptionsfunktion sein. Bei Erhöhung der α_1 -Mikroglobulin-Ausscheidung über dem 3-Fachen der oberen Normalgrenze ist zwischen primär tubulotoxischer und chronisch tubulointerstitieller Ursache durch Messung eines Toxizitätsmarkers im Urin (z. B. ► [N-Acetyl-beta-D-Glukosaminidase](#) oder ► [Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin](#)) zu unterscheiden.

Diagnostische Wertigkeit Durch Messung eines Mikroproteins im Urin ist klar geworden, dass tubuläre Schäden, die für die Entstehung einer Niereninsuffizienz entscheidend sind, weder durch den Teststreifen noch durch eine Albuminmessung sensibel erfasst werden. Daher wurde empfohlen, α_1 -Mikroglobulin in die Basisuntersuchung zum Ausschluss einer Nierenfunktion einzubinden. Wegen seiner Stabilität und der geringen extrarenalen Einflüsse ist dieser Marker der früher empfohlenen Bestimmung von ► [\$\beta_2\$ -Mikroglobulin](#) oder von Retinol-bindendem Protein (► [Retinol-bindendes Protein](#)) überlegen. Siehe auch ► [Proteinuriediagnostik](#).

Literatur

- Hjorth L, Helin I, Grubb A (2000) Age-related reference limits for urine levels of albumin, orosomucoid, immunoglobulin G and protein HC in children. *Scand J Clin Lab Invest* 60:65–74
- Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich J (2011) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. *Lab Med* 35:127–148
- Hofmann W, Ivandic M, Guder WG (1999) Marker der tubulären Nierenfunktion und ihr Einbau in eine diagnostische Strategie. *J. Lab Med* 23:339–345
- Lun A, Ivandic M, Priem F et al (1999) Evaluation of pediatric nephropathies by a computerized urine expert system (UPES). *Pediatr Nephrol* 13:900–906

β_2 -Mikroglobulin

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) $\beta_2\mu$

Englischer Begriff β_2 -microglobulin

Definition Das β_2 -Mikroglobulin ist ein 11,8 kDa schweres Protein, das auf der Zellmembran aller kernhaltigen Zellen als Leichtkettenprotein der HLA-Klasse-I-Antigene vorkommt.

Struktur Das β_2 -Mikroglobulin besteht aus 100 Aminosäuren. Die Peptidkette ist über eine Disulfidbrücke zwischen den Aminosäuren 25 und 81, jeweils ein Cystein, verknüpft.

Molmasse 11,8 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das β_2 -Mikroglobulin ist das Leichtkettenprotein der HLA-Klasse-I-Antigene und ist somit Bestandteil der Zellmembran aller kernhaltigen Zellen. Dort befindet es sich an der Außenseite der Zellmembran und steht in freiem Austausch mit dem β_2 -Mikroglobulin der Körperflüssigkeiten, wo es zu über 98 % als freies Monomer vorkommt. Im Zuge einer Immunantwort wird die Expression von β_2 -Mikroglobulin durch Zytokine insbesondere auf Lymphozyten induziert. Die Elimination erfolgt vorwiegend über die Niere, wobei das niedermolekulare Protein durch die Glomeruli filtriert und fast vollständig durch die Zellen der proximalen Nierentubuli reabsorbiert und katabolisiert wird. Bei einer Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere bei tubulointerstitiellen Nierenschäden, kommt es zu erhöhten β_2 -Mikroglobulinspiegeln im Serum.

Halbwertszeit 40 Minuten.

Funktion – Pathophysiologie Bei allen Erkrankungen mit Aktivierung des Immunsystems wie bakteriellen Entzündungen, Immunkrankheiten und bestimmten viralen Infektionen ist die Expression von β_2 -Mikroglobulin erhöht. Der Hauptsyntheseort des β_2 -Mikroglobulins ist dabei das lymphatische System. Außerdem wird eine erhöhte Serumkonzentration von β_2 -Mikroglobulin bei malignen Erkrankungen gefunden, die mit einer erhöhten Proliferation lymphozytärer Zellen einhergehen, insbesondere beim multiplen Myelom, dem Morbus Hodgkin, der chronisch-lymphatischen Leukämie und anderen malignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Somit eignet sich β_2 -Mikroglobulin bei diesen Erkrankungen zur Verlaufs- und Therapiebeurteilung.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten.

Analytik ▶ **Immunoassay**, z. B. ▶ **Radioimmunoassay**, Enzym- oder ▶ **Lumineszenz-Immunoassay**.

Konventionelle Einheit mg/L.

Referenzbereich – Erwachsene Serum: 0,8–2,4 mg/L (methodenabhängig, <60 Jahre); <3,0 mg/L (methodenabhängig, über 60 Jahre).

Indikation

- Therapiekontrolle und Nachsorge bei lymphoiden Neoplasien, insbesondere bei Non-Hodgkin-Lymphomen, Hodgkin-Lymphomen und Plasmozytomen
- Diagnostik und Verlaufsbeurteilung tubulointerstitieller Nierenschäden

Interpretation Die meisten β_2 -Mikroglobulin-Assays sind für die Anwendung im Serum und Plasma ausgetestet und können auch für die Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin in anderen Körperflüssigkeiten eingesetzt werden.

β_2 -Mikroglobulin ist ein allgemeiner Proliferationsmarker bei Erkrankungen mit Einbeziehung des lymphatischen Systems. Erhöhte Werte werden beim multiplen Myelom, bei Morbus Hodgkin, der chronisch lymphatischen Leukämie und anderen malignen Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet, aber auch bei bakteriellen Entzündungen, Autoimmunerkrankheiten, einigen viralen Infektionen sowie nach Transplantatabstoßung. Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls zu erhöhten β_2 -Mikroglobulin-Serumkonzentrationen führt.

Die Bestimmung des β_2 -Mikroglobulins im Urin kann zur Einschätzung tubulointerstitieller Nierenschäden herangezogen werden.

β_2 -Mikroglobulin ist ein unabhängiger prognostischer Marker bei der chronisch lymphatischen Leukämie. Zusammen mit genetischen und klinischen Parametern kann die prognostische Aussagekraft weiter gesteigert werden.

Diagnostische Wertigkeit

- Multiples Myelom: Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Non-Hodgkin-Lymphome: Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Hodgkin-Lymphome: Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Tubulointerstitielle Nierenschäden: Diagnostik und Verlaufsbeurteilung, ersetzt durch β_2 -Mikroglobulin.

Literatur

- Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications, 1. Aufl. AACC Press, Washington, DC
- International CLL-IPI working group (2016) An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 17:779–790
- Thomas L (2007) β_2 -Mikroglobulin. In: Thomas L (Hrsg) Labor und diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 983–986

β_2 -Mikroglobulin im Urin

W. G. Guder

Englischer Begriff β_2 -microglobuline

Definition ▶ **β_2 -Mikroglobulin**.

Struktur Molmasse 11,8 kDa. ▶ **β_2 -Mikroglobulin**.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ▶ **β_2 -Mikroglobulin**.

Funktion – Pathophysiologie ▶ **β_2 -Mikroglobulin**.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Spontanurin oder Sammelurin, der vor der Uringewinnung durch Einnahme von Bikarbonat alkalisch gemacht wurde, da β_2 -Mikroglobulin im physiologisch sauren Urin nicht stabil ist.

Probenstabilität Bei pH 5–7 nur eine Stunde, bei alkalischem Urin bis zu einer Woche stabil.

Präanalytik Da β_2 -Mikroglobulin schon in der Blase durch Proteinase abgebaut wird, ist eine Vorbereitung des Patienten durch Gabe von Bikarbonat am Vortag des Urinsammelns empfohlen worden. Nur dann kann Spontan- und Sammelurin Ergebnisse liefern, die diagnostisch verwertbar sind. Bei Alkalisierung ist eine besondere Lagerung durch Einfrieren nicht notwendig.

Analytik ▶ **β_2 -Mikroglobulin**.

Konventionelle Einheit mg/L, mg/24 h.

Referenzbereich – Erwachsene <0,36 mg/24 h.

Indikation Überprüfung der renal tubulären Resorptionsfunktion bei Verdacht auf tubulotoxische Schädigung der Niere.

Interpretation Bei Einhaltung präanalytischer Bedingungen spricht eine normale β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidungsrate für die Intaktheit des tubulointerstitiellen Systems. Bei tubulotoxischen Affektionen der Niere (z. B. durch tubulotoxische Medikamente, tubulotoxische Metalle (z. B. Cadmium)) werden Anstiege von β_2 -Mikroglobulin bis zum 100-Fachen der normalen Ausscheidung beobachtet. Dabei muss eine prärenale Erhöhung von β_2 -Mikroglobulin durch hämatologische Erkrankungen und andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Diagnostische Wertigkeit β_2 -Mikroglobulin war das erste Mikroprotein, das als tubulärer Marker Eingang in die Diagnostik fand. Es diente als sensitiver Marker für Wirkung von ► **Cadmium**, ► **Blei** und anderen nephrotoxisch wirkenden Stoffen. Durch die Beobachtung, dass β_2 -Mikroglobulin labil bei physiologischem Urin-pH ist, wurde die diagnostische Wertigkeit deutlich eingeschränkt und ist inzwischen durch andere Mikroproteine wie ► **Retinol-bindendes Protein** und ► **α_1 -Mikroglobulin im Urin** verdrängt.

Literatur

Fels LM, Bundschuh I, Gwinner W et al (1994) Early urinary markers of target nephron segments as studied in cadmium toxicity. *Kidney Int Suppl* 47:81–88

Mikrohämaturie

► **Hämoglobin im Urin**

Mikrokaryozyt

► **Mikromegakaryozyt**

Mikro-Lymphozytotoxizitätstest

► **Lymphozytotoxischer Test**

Mikromegakaryozyt

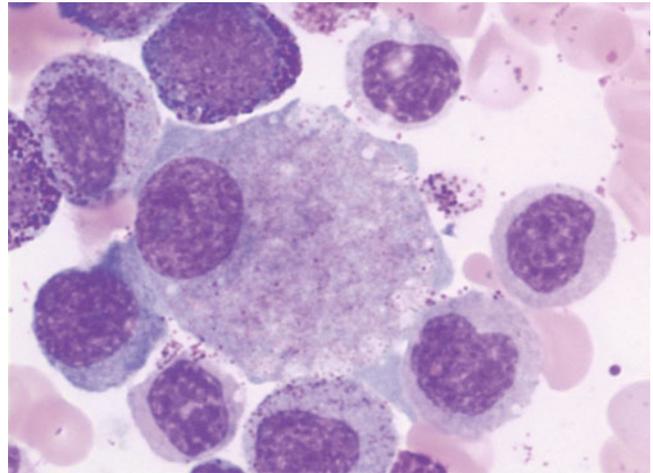
H. Baum

Synonym(e) **Mikrokaryozyt**

Englischer Begriff microkaryocyte

Definition Abnormal kleine megakaryozytäre Zelle mit kleinem Kern und wenig Zytoplasma.

Die Abbildung zeigt einen Mikromegakaryozyten bei einem Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) (Knochenmark, 1000 \times , May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Mikromegakaryozyten sind reife, sehr kleine ► **Megakaryozyten** mit wenig, häufig ausgefranstem, schwach basophilem Zytoplasma. Das ► **Kernchromatin** ist sehr dicht, der kleine Zellkern rundlich oder gebuchtet. Mikrokaryozyten können im Knochenmark bei überstürzter Ausreifung, essenzieller Thrombozythämie und bei genetischen Aberrationen (z. B. 5q-Syndrom) und im peripheren Blut bei extramedullärer Blutbildung nachgewiesen werden.

Literatur

Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 170–171

Mikropartikel-Array

W. Stöcker und W. Schlumberger

Synonym(e) **Bead-Array; Partikel-Array; Suspensionsarray**

Englischer Begriff micro-particle array

Definition Population kleinster Partikel von etwa 1–200 μm Durchmesser bzw. Kantenlänge, die mit unterschiedlichen Testsubstanzen beschichtet sind. Über eine Kodierung kann jedem Partikel die Identität der auf ihm immobilisierten Testsubstanzen zugeordnet werden.

Physikalisch-chemisches Prinzip Mikropartikel, die mit unterschiedlichen Testsubstanzen beschichtet sind, werden gemischt und mit der zu untersuchenden Probe inkubiert. Nach stringenten Waschschrritten erfolgt der Nachweis der spezifisch gebundenen Analyte durch Messung der von den Partikeln emittierten ▶ **Fluoreszenz**. Dazu wurde die Probe entweder vor der Inkubation mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert (z. B. bei Nukleinsäurenachweisen durch Einbau fluoreszenzmarkierter Nukleotide in die Nukleinsäure) oder die Bindung an die Partikel wird über einen sekundären, fluoreszenzmarkierten Antikörper nach dem Prinzip eines Immunoassays (s. ▶ **Immunoassay**) nachgewiesen (insbesondere für den Nachweis von Antikörpern). Das Auslesen der Mikropartikel-Arrays erfolgt bei planarer Anordnung der Partikel mit hochauflösenden Fluoreszenzscannern und bei Suspensionsarrays nach dem Prinzip der ▶ **Durchflusszytometrie**. Dabei erlaubt die Kodierung der Mikropartikel die Bestimmung der Identität des Analyten, seine Konzentration errechnet sich aus der Intensität des Fluoreszenzsignals.

Die Mikropartikel bestehen aus porösen oder nicht porösen Materialien wie beispielsweise Agarose und Zellulose oder Glas und Kunststoff. Je nach System haben sie die Form von Kugeln, Stäbchen oder Scheiben. Häufig ermöglicht eine chemische Oberflächenaktivierung, beispielsweise mit Carboxyl- oder Aminogruppen, die stabile Anbindung der Testsubstanzen. Die Partikel werden zum Beispiel durch ihre Position auf einem Objektträger identifiziert, oder sie erhalten eine spezielle Kodierung, basierend auf Farbe, Fluoreszenz, Partikelgröße oder miniaturisierten Barcodes, sodass die Zuordnung jedes Partikels zu einer Testsubstanzen möglich ist.

Die Inkubation der Partikel mit dem Analyten erfolgt in Suspension oder auch nach Immobilisierung der Partikel als zweidimensionales Festphasenarray auf einem planaren Träger. Auch andere Ausprägungen sind möglich, wie z. B. die lineare Aneinanderreihung in einer Kapillare.

Einsatzgebiet Mikropartikel-Arrays werden in Diagnostik und Forschung für den parallelen Nachweis mehrerer unterschiedlicher Proteine, Antikörper oder Nukleinsäuren eingesetzt. Erste Systeme, z. B. zur Genotypisierung und Genexpressionsanalyse sowie zur Diagnostik allergischer sowie von Autoimmun-, Tumor- und Infektionserkrankungen sind im Einsatz.

Untersuchungsmaterial Protein- oder Nukleinsäureextrakte aus Geweben und Zellen, Serum, Liquor, Urin.

Instrumentierung Konventionelle Durchflusszytometer wie FACScan (Becton Dickinson), speziell entwickelte Geräte wie Luminex 100 (Luminex Corp.), UltraPlex (Smart Bead Technologies Ltd.), BeadArray Reader (Illumina Inc.).

Fehlermöglichkeit Durch die extreme Miniaturisierung und hohe Multiplexizität müssen verlässliche und automatisierte

Verfahren etabliert sein, welche die richtige Zuordnung von Testsubstanzen und Messsignal übernehmen. Eine manuelle Kontrolle ist hier nicht möglich.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Methoden kommen speziell für die Multiparameterbestimmung von etwa 5 bis zu mehreren 100 Parametern infrage. Eine Automatisierung ist aufgrund des hohen Miniaturisierungsgrades bei der Auswertung der Analyseergebnisse zwingend. Die Kosten für Geräte und Reagenzien sind vergleichsweise hoch.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die Mikropartikel-Array-Technologie ist zwischen den konventionellen Einzelparameter-Testsystemen und den auf höchste Multiplexizität ausgelegten Mikroarraytechnologien einzuordnen. Der Übergang zur Mikroarraytechnologie ist fließend. Mikropartikel-Arrays werden derzeit bevorzugt dort eingesetzt, wo es gilt, eine moderate Anzahl an Analyten in einer Probe zu bestimmen. Sie steht im Wettbewerb zu anderen konventionellen Multiparametertests wie z. B. dem Linienblot und zu konventionellen planaren Mikroarrays niedriger Dichte.

Literatur

Templin MF, Stoll D, Bachmann J et al (2004) Protein microarrays and multiplexed sandwich immunoassays: what beats the beads? *Comb Chem High Throughput Screen* 7:223–229

Mikropartikel-Enzymimmunoassay

▶ **Immunoassay**

Mikrosatelliten

▶ **Short Tandem Repeat (STR)**

Mikrosatelliten-Instabilität (MSI)

J. Arnemann

Synonym(e) **DNA-Instabilität**

Englischer Begriff microsatellite instability

Definition Ein Test auf Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) wird i. d. R. an der DNA aus histologischen Präparaten von

Tumorproben im Vergleich zur DNA aus gesunden Zellen durchgeführt, um Hinweise auf eine mögliche Störung der DNA-Reparatur zu bekommen.

Beschreibung Ursache oder Begleitung vieler Tumorerkrankungen ist eine Störung des DNA Mismatch-Reparatursystems (MMR, ► [Mismatch-Repair-Defizienz](#)), das Fehler bei der mitotischen Zellteilung bzw. Replikation der DNA korrigiert. Eine Störung dieses Systems aufgrund von Mutationen führt zu einer weiteren Anreicherung von Mutationen in der Zelle und vor allem zu einer Beeinträchtigung relevanter Kontrollfunktionen in der Zelle. Ein Effekt ist hierbei die Anhäufung von Fehlern bei der Replikation von Mikrosatelliten-DNA. Als Folge können bei der Abfolge der Short Tandem Repeats (s. ► [Short Tandem Repeat \(STR\)](#)) zahlenmäßige Veränderungen auftreten (Hypermutableität), die sich bei der kapillarelektrophoretischen Auftrennung und im obligaten Vergleich zu DNA aus gesundem Gewebe oder Blut als neue und zusätzliche Mikrosatelliten-Fragmente darstellen lassen und als Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) definiert werden. Das Auftreten neuer Mikrosatelliten-Fragmente ist der stellvertretende Nachweis, dass das Mismatch-Reparatursystem nicht korrekt funktioniert.

Die für die Analyse auf MSI eingesetzten Mikrosatelliten-Marker wurden international festgelegt und erlauben eine Vergleichbarkeit zwischen den untersuchenden Laboren. Eine besondere Bedeutung hat die MSI-Analyse bei Verdacht auf Vorliegen eines hereditären non-polypösen Kolonkarzinoms (HNPCC; Lynch-Syndrom). Bei positivem Nachweis werden zuerst die am häufigsten betroffenen Reparaturgene MLH1 (ca. 60 %) und MSH2 (ca. 30 %), danach die Gene MSH6 und PMS2 durch Sequenzierung und/oder MLPA-Analyse hinsichtlich Mutationen getestet, um das Vorliegen dieser erblichen Tumorerkrankung zu überprüfen.

Einsatzgebiet Tumoranalyse auf Vorliegen von Mutationen im Mismatch-Reparatursystem (MMR).

Literatur

- Gatalica Z et al (2016) High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Familial Cancer* 15:405–412
 Popat S et al (2005) Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Oncol* 23:609–618

Mikrosäulen

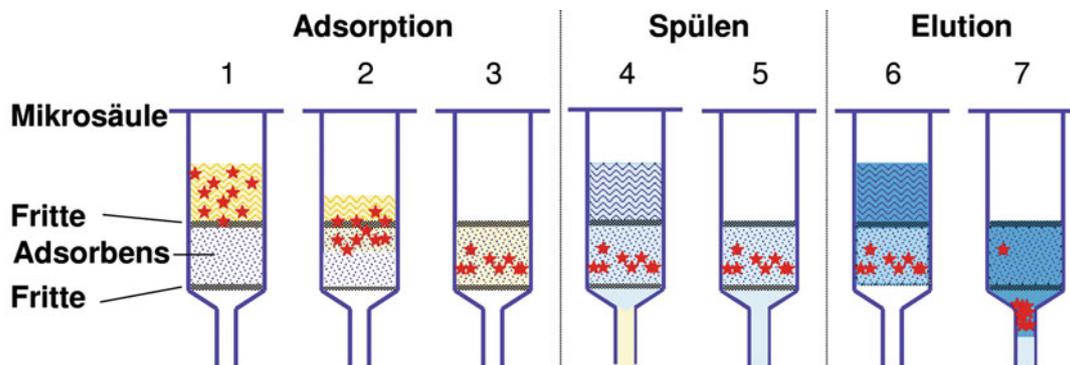
T. Arndt

Synonym(e) SPE-Mikrosäulen

Englischer Begriff micro column

Definition Bezüglich Längen-, Durchmesser- und Volumbereich nicht näher definierte, relativ kleine, mit einem Sorbens (z. B. Anionen- oder Kationenaustauscher) gefüllte chromatographische Säulen (Abb. 1).

Beschreibung Außen- und Innenmaße, Form und Volumen können stark differieren. Die Länge ist zumeist ≤ 10 cm, der Durchmesser $\leq 1,0$ cm, also durchaus nicht „Mikro“. Die Bezeichnung hat auch historische Gründe, um diese Säulentypen von den ursprünglich häufig benutzten, relativ groß dimensionierten chromatographischen Säulen (mit mehreren



Mikrosäulen, Abb. 1 Wirkungsweise einer Mikrosäule bei der Aufbereitung einer Urinprobe. 1 Urinprobe mit Analytmolekülen wurde auf obere Fritte pipettiert, 2 Urinprobe sickert in das Adsorbens (z. B. Ionenaustauscher) ein, Analytmoleküle werden vergleichsweise stark adsorbiert, Matrixbestandteile schwach oder nicht, 3 Urinprobe ist vollständig im

Säulenbett aufgenommen, 4 und 5 Säule wird mit schwachem Eluenten gespült, Matrixbestandteile werden ausgewaschen, Analytmoleküle bleiben adsorbiert, 6 und 7 Analyt wird mit starkem Eluenten desorbiert und aus der Säule eluiert (wenige Analytmoleküle bleiben auf der Säule zurück = „unvollständige Wiederfindung“)

Zentimetern Durchmesser und z. T. mehreren Metern Länge) abzutrennen. Im klinisch-chemischen Labor werden Mikrosäulen am häufigsten zur Probenaufbereitung, d. h. zur Analytanreicherung und gleichzeitigen Matrixabtrennung, eingesetzt, z. B. als SPE-Mikrosäulen („solid phase extraction“).

Mikrosomale Antikörper

► Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System

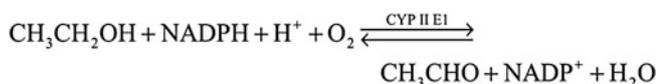
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Cytochrom-P450-II-E1-System; MEOS

Englischer Begriff microsomal ethanol oxidizing system

Definition MEOS ist ein durch ► Ethanol induzierbares, am stärksten in den Mikrosomen der Leberzellen exprimiertes, Cytochrom P450 enthaltendes System des oxidativen Abbaus von Ethanol zu ► Acetaldehyd.

Beschreibung MEOS ist ein in den Mikrosomen der Hepatozyten, besonders der perivenösen Zone 3 des Azinus lokalisierter, Cytochrom P450-abhängiger, NADPH⁺ als ► Coenzym verbrauchender Stoffwechselweg des oxidativen Ethanolabbaus zu Acetaldehyd. Dieser Weg ist mit etwa 10–20 % am Ethanolabbau beteiligt. Durch den relativ hohen K_m-Wert von 7–10 mmol/L ist es erst bei höheren Ethanolkonzentrationen (>1,2 g/L Serum bzw. 1,0 g/kg Vollblut) für dessen Abbau im Vergleich zum Alkoholdehydrogenaseweg (K_m 0,2–2,0 mmol/L) (► Alkoholdehydrogenasen) bedeutsam. Das für den Abbau relevante Isoenzym, Cytochrom P450 II E1 (CYP II E1), ist durch chronische Ethanolzufuhr und einige Xenobiotika stark induzierbar und katalysiert folgende Reaktion:



Außer Ethanol werden auch Acetaldehyd und über 80 toxisch wichtige ► Xenobiotika oxidativ abgebaut. Die hohe Monooxygenaseaktivität ist pathophysiologisch bedeutsam für die Peroxidation von ► Fettsäuren und Mem-

branlipiden in Gegenwart geringer Eisenkonzentrationen. Da MEOS besonders in der perivenösen Zone 3 der metabolischen Zonierung des Leberazinus konzentriert ist, erklärt sich auch die dortige Frühlokalisierung alkoholischer Leberschädigungen durch Acetaldehyd. Außer in Hepatozyten der Leber ist MEOS mit geringer Expression auch in den Mukosazellen des oberen Gastrointestinaltrakts, der Niere und Lunge nachweisbar.

Literatur

- Kessova I, Cederbaum AI (2003) CYP2E1: biochemistry, toxicology, regulation and function in ethanol-induced liver injury. *Curr Mol Med* 3:509–518
- Lieber CS (2004) The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 36:511–529
- Villeneuve JP, Pichette V (2004) Cytochrome P450 and liver diseases. *Curr Drug Metab* 5:273–282

Mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein

► Triglyzerid-Transferprotein, mikrosomales

Mikrotiterplatte

T. Arndt

Synonym(e) 96-Well-Platte

Englischer Begriff microtiter plate; 96-well plate

Definition In der Regel aus Kunststoff bestehende Formteile mit einer schachbrettartigen Anordnung von Vertiefungen (Kavitäten), die einerseits der Aufnahme von Probenmaterial und/oder Reagenzien dienen, andererseits gleichzeitig als Reaktions- und Messgefäße (► Küvette) eingesetzt werden können.

Beschreibung Die heute allgemein üblichen Formate der Mikrotiterplatte haben ein Grundmaß von ca. 8,5 cm × 12,8 cm. Sie unterscheiden sich je nach Einsatzzweck bzgl. der Transparenz und Farbe, der Oberflächeneigenschaften des eingesetzten Materials sowie der Anzahl und des Volumens der

Kavitäten. Platten mit 96 Kavitäten, angeordnet in 8 Zeilen und 12 Reihen, mit einem Volumen von ca. 350 μL je Vertiefung werden derzeit am häufigsten eingesetzt. Daneben kommen Formate mit 96 Kavitäten und einem Volumen bis ca. 2,2 mL, mit 384 Vertiefungen und einem Kavitätenvolumen von 50–300 μL sowie 48 Kavitäten mit ca. 6,0 mL je Vertiefung zum Einsatz. Die Vorteile der Mikrotiterplatte im Vergleich zu herkömmlichen Probenvorbereitungs- und Analysegefäßen sind: Miniaturisierung und damit Reduktion der erforderlichen Proben- und Reagenzienvolumina, Vereinigung von Probenvorbereitungs-, Reaktions- und Detektionsgefäß (Messküvette) in einer Kavität und damit Vermeidung von Probentransfers, hoher Durchsatz bei guter Automatisierbarkeit des gesamten Analyseprozesses. Die Möglichkeit, bestimmte Mikrotiterplatten in einzelne Streifen zu zerlegen, erlaubt eine leichte Anpassung des Formats an das jeweilige Probenaufkommen. Mikrotiterplatten finden, z. T. mit Antikörpern beschichtet („coated“) und deshalb auch als Reagenzenträger fungierend, einen vielfältigen Einsatz im klinisch-chemischen Labor, z. B. bei enzym- und radioimmunologischen Analysemethoden (ELISA, RIA), in der Blutgruppenserologie und ► [Chromatographie](#).

Mikrotiterplatten-Waschgerät

- [Washer](#)

Mikrotubulin-assoziiertes Protein tau (MAP-tau)

- [Liquor-tau-Proteine, gesamt](#)

Mikrotubulus-assoziiertes neuronales Protein 2

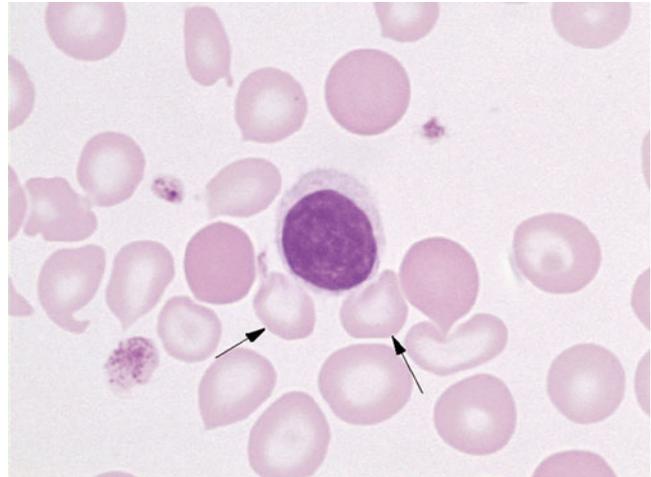
- [Autoantikörper gegen MAP-2](#)

Mikrozyt

H. Baum

Englischer Begriff microcyte

Definition Abnormal kleiner Erythrozyt (s. Abbildung, Pfeile; 1000 \times , May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Mikrozyten sind ► [Erythrozyten](#) mit einem Durchmesser von $<7 \mu\text{m}$. Dabei bleibt die typische Gestalt der Erythrozyten erhalten. Mikrozyten können bei allen Anämieformen in unterschiedlicher Ausprägung gefunden werden.

Literatur

Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 170

Milchsäure

- [Laktat](#)

Milchsäure im Liquor

- [Liquor-D-Laktat](#)
- [Liquor-L-Laktat](#)

Millon-Probe

- [Millon-Test](#)

Millon-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Millon-Probe

Englischer Begriff Millon reaction; Millon test

Definition Heute obsoleter, semiquantitativer Nachweis von ► [Tyrosin](#) im Urin.

Beschreibung Im Urin nach Zugabe von Millon-Reagenz (► [Quecksilber](#) und Salpetersäure) bei Erwärmen auftretende Rotfärbung, die auf eine deutlich erhöhte Tyrosinkonzentration hinweist. Heute durch quantitative Aminosäurechromatographie ersetzt.

Literatur

Hallman L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

Miloriblauf

► [Berlinerblau-Reaktion](#)

Milstein, Cesar

W. Hubl

Lebensdaten Argentinischer Molekularbiologe, geboren am 8. Oktober 1927 in Bahia Blanca, Argentinien, gestorben am 24. März 2002 in Cambridge, England. Milstein besuchte die Universitäten in Buenos Aires und in Cambridge, wo er im Jahr 1960 den Ph.D. erwarb. Er leitete von 1957–1963 das Nationale Institut für Mikrobiologie in Buenos Aires. Danach wurde er wissenschaftlicher Leiter des Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology in Cambridge. Ab 1983 leitete er die Abteilung für Protein- und Nukleinsäuren-Chemie in Cambridge.

Verdienste In Cambridge lernte er Georges Köhler (► [Köhler, Georges Jean Franz](#)) kennen, der im Jahr 1974 als Postdoc bei Cesar Milstein im selben Labor in Cambridge arbeitete. Hier entdeckten sie 1975 die Möglichkeit zur Produktion von monoklonalen Antikörpern durch Zellfusion von

Lymphozyten mit Tumorzellen (► [Antikörper, monoklonale Erzeugung](#)). Die hieraus gebildeten fusionierten Hybridomzellen besitzen nun gleichzeitig die Eigenschaften beider Bestandteile: Sie bilden spezifische Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen und dies mit einem unbegrenzten Wachstum. Diese Entdeckung gehört zu den größten wissenschaftlichen Leistungen auf dem Gebiet der Immunologie.

Milstein erhielt gemeinsam mit Nils Kaj Jeren und Georges Köhler den Nobelpreis für Medizin im Jahre 1984: „Für ihre Theorien über den spezifischen Aufbau und die Steuerung des Immunsystems und die Entdeckung des Prinzips der Produktion von monoklonalen Antikörpern.“ Er erhielt zahlreiche weitere Auszeichnungen, wie 1979 den Avery-Landsteiner-Preis, 1980 den Robert-Koch-Preis, einen Gairdner Foundation International Award, 1982 die Royal Medal der Royal Society, 1983 den Carlos-J.-Finlay-Preis der UNESCO und 1984 den Albert Lasker Award for Basic Medical Research. Darüber hinaus wurde er im Jahr 1982 zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und 1983 zum Mitglied der American Academy of Arts and Sciences gewählt.

Literatur

<http://nobelprize.org/medicine/laureates/1984/milstein-autobio.html>. Zugegriffen am 08.10.2017

Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256:495–497

Springer TA (2002) César Milstein, the father of modern immunology. *Nat Immunol* 3:501–503

Mimikry, molekulares

W. Stöcker und W. Schlumberger

Synonym(e) [Antigen-Mimikry](#)

Englischer Begriff molecular mimicry

Definition Molekulares Mimikry bezeichnet ursprünglich die Strategie von Mikroben, mit der sie sich vor Angriffen des Immunsystems eines Wirtsorganismus durch Angleichung der Antigene an die des Wirts schützen. Verbunden mit dem molekularen Mimikry ist die Kreuzreaktivität des Immunsystems mit Antigenen der Mikroben und des Wirts.

Beschreibung Die Immunantwort gegen Fremdatigene von Bakterien, Viren, Parasiten, aber auch Medikamenten führt zuweilen auch zur Aktivierung von T- oder B-Zellen gegen Epitope, die starke Ähnlichkeit mit körpereigenen

Strukturen besitzen. Aus dieser „Verwechslung“ von „Selbst“ und „Fremd“ heraus kann es infolge verschiedener Infektionen zu einer Aktivierung der immunkompetenten Zellen gegen Autoantigene kommen. Beispiele: Endokarditis oder Glomerulonephritis nach Streptokokken-Infektionen, Enzephalitis nach Tollwut-Impfung; s. a. ► [Autoimmunität](#).

Mineralokortikoide

- [Steroidhormone](#)

Minimale Resterkrankung

- [Minimal Residual Disease](#)

Minimal Residual Disease

J. Arnemann

Synonym(e) [Minimale Resterkrankung](#); [MRD-Diagnostik](#)

Englischer Begriff minimal residual disease, MRD

Definition Minimale Resterkrankung (MRD) ist ein Begriff aus der Onkologie, insbesondere aus der Hämatookologie, und bezeichnet eine kleine Anzahl von malignen Zellen, die während und nach scheinbar erfolgreicher Therapie, wenn der Patient in Remission ist, noch im Körper verweilen und Hauptgrund für einen möglichen Relaps (Rückfall) der Erkrankung sein können.

Beschreibung Das Wissen um das Vorhandensein von MRD-Zellen ist essenziell für eine optimierte Therapie der Erkrankung und einer Prognose. So wird am Beispiel der akuten myeloischen Leukämie (AML) die Erkrankung oftmals mit einer Knochenmarktransplantation von Spenderzellen unter Inaktivierung der Empfängerzellen behandelt. Für die Spender- und Empfängerzellen sind individuelle genetische Marker, aber auch krankheitsbezogene Biomarker oder Mutationen in den Empfängerzellen bekannt. Nach erfolgter Transplantation wird in festgelegten zeitlichen Abständen von Wochen bis Monaten mit empfindlichen Methoden, wie z. B. ► [Kapillarelektrophorese](#) oder ► [Next-Generation-Sequencing \(NGS\)](#), überprüft, ob ausschließlich Spenderzell-DNA im Knochenmark des Patienten nachweisbar ist. Werden jedoch wenige ursprüngliche Empfängerzellen aufgespürt, so definiert man dies als minimale Resterkrankung

mit dem Potenzial zu einem Rückfall der AML. Eine frühzeitige Detektion der minimalen Resterkrankung hilft, andere Therapieschemata einzusetzen.

Die Weiterentwicklung und Verfeinerung der Nachweismethoden von zum Teil individuellen Krankheitsmutationen, wie z. B. durch Realtime-PCR, ► [digitale PCR](#) oder NGS, hat in den vergangenen Jahren eine Diagnostik der minimalen Resterkrankung optimalerweise bis hin zu einer Krebszelle auf eine Million normale Zellen ermöglicht. Die MRD-Diagnostik entwickelt sich zunehmend zu einem Standard in der onkologischen und hämatookologischen Therapie, auch als Teil einer personalisierten Medizin.

Literatur

Dongen V et al (1998) Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352:1731–1738

Minimum

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Englischer Begriff minimum

Definition Das Minimum ist das kleinste beobachtete
► [Messergebnis](#).

Literatur

Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Minisatellit

- [Variable number of tandem repeats \(VNTRs\)](#)

Minorkreuzprobe

- [Serologische Verträglichkeitsprobe](#)

Minusphänotyp

- [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)

miRNA

- ▶ [Micro-RNA](#)

MIS

- ▶ [Anti-Müller-Hormon](#)

Mischerbigkeit

- ▶ [Heterozygotie](#)

Mischfeldagglutination

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Englischer Begriff mixed field agglutination

Definition Mikroskopischer Nachweis von zum Teil agglutinierten und freien Zellen in einer Zellsuspension von Erythrozyten, die mit antierythrozytären Antikörpern inkubiert wurden (▶ [Agglutinationstest](#)). Die Mischfeldagglutination wird in der Immunhämatologie verwendet, um erste Hinweise über Erythrozytenpopulationen und Natur des Antikörpers zu bekommen.

Funktion Mischfeldagglutinationen werden beobachtet, wenn 2 phänotypisch unterschiedliche Populationen von Erythrozyten in der Zellsuspension vorhanden sind, z. B. ein Patient mit der Blutgruppe A die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats der ▶ [Blutgruppe 0](#) erhalten hat oder im Blut schwangerer Frauen fetale Erythrozyten nachweisbar sind. Eine exzellente Methode, um das Vorhandensein zweier unterschiedlicher Erythrozytenpopulationen zu zeigen, ist die Säulenagglutinationstechnik (▶ [Säulenagglutinations-Test](#)). In dieser Technik verbleibt eine Erythrozytenpopulation auf der Säulenoberfläche, die andere bedeckt deren Boden.

Darüber hinaus wird eine Mischfeldagglutination auch in phänotypisch singulären Erythrozytensuspensionen gefunden, wenn die Erythrozyten eine relativ geringe Antigendichte (z. B. bei einer schwachen Variante der Blutgruppe A) besitzen oder der Antikörper nur einen sehr geringen Titer aufweist. So findet man bei Lutheran-Antikörpern (▶ [Lutheran-\(LU-\)Blut-](#)

[gruppensystem](#)) eine charakteristische Mischfeldagglutination mit großen Agglutinaten und vielen frei suspendierten Erythrozyten. Der diagnostische Hinweis einer Mischfeldagglutination muss immer durch weitere Methoden geprüft werden. Beispielsweise wenn die Erythrozytensuspension einer schwangeren Rh-negativen Frau aufgrund der Anwesenheit zirkulierender fetaler Erythrozyten eine Mischfeldagglutination zeigt und dies ohne weiteren methodischen Beleg für das Vorliegen des Rh-Merkmals Dweak gehalten wird.

Literatur

Kiefel V(Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
Klein HG, Anstee DJ (2014) Blood transfusion in clinical medicine, 12. Aufl., first edition by Mollison. Blackwell Publishing, London

Mismatch-Repair-Defizienz

J. Arnemann

Synonym(e) [DNA-Mismatch-Repair](#); [DNA-Basenfehlpaarungsreparatur](#); [MMRD](#)

Englischer Begriff DNA mismatch repair; MMRD

Definition Das System der DNA-Basenfehlpaarungsreparatur korrigiert die meist durch Replikationsfehler entstandenen Fehlpaarungen in der doppelsträngigen DNA.

Beschreibung Die Mechanismen hierfür sind hochgradig konserviert und entsprechen den bei *E. coli* beschriebenen funktionellen Genen MutS und MutL. Während MutS die DNA-Basenfehlpaarung bzw. den DNA-Schaden erkennt, übernimmt MutL die eigentliche Aufgabe der Reparatur. Im Gegensatz zu den Homodimeren bei *E. coli* handelt es sich beim Menschen um Heterodimere, wie z. B. den Paaren MSH2-MSH6 oder MSH2-MSH3 für die Komplexe MutS_{alpha} bzw. MutS_{beta} bzw. MLH1-PMS2 für den Komplex MutL_{alpha}.

Mutationen in den Komplexen MutS_{alpha} und/oder MutL_{alpha} führen zu einer mehr als tausendfachen Erhöhung der Mutationsrate. Bei Familien, die eine konstitutionelle Mutation in diesen Komplexen geerbt haben, konnte dies als kausale Ursache für das erbliche Lynch-Syndrom oder HNPCC („hereditary non-polyposis colorectal cancer“) identifiziert werden. Die Gene MSH2 bzw. MSH6 des MutS_{alpha}-Komplexes zeigen bei den HNPCC-Patienten eine Mutationsrate von 35 % bzw. 5 %, während die Gene MLH1 und PMS2 des MutL_{alpha}-Komplexes eine Mutationsrate von 60 % bzw. wenigen Prozent zeigen.

Hinweis auf das Vorliegen eines HNPCC ist oftmals das Vorhandensein einer ► [Mikrosatelliten-Instabilität \(MSI\)](#) beim Vergleich von Tumor-DNA und konstitutioneller DNA. Das Einsatzgebiet ist die molekulare Analyse von Tumoren.

Literatur

Li G-M (2008) Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 18:85–98

Missbrauch

► [Abusus](#)

Missense-Mutation

J. Arnemann

Synonym(e) [Aminosäure-Austausch](#)

Englischer Begriff missense mutation

Definition Unter Missense-Mutation versteht man einen Aminosäureaustausch in der translatierten Proteinkette.

Beschreibung Eine Missense-Mutation ist ein funktioneller Basenaustausch in einem Protein-kodierenden Gen, der bei der Translation der mRNA die ursprüngliche Aminosäure gegen eine andere austauscht. Dieser Aminosäureaustausch kann vom Protein als Normvariante toleriert werden, oder es bedingt eine Strukturveränderung oder Beeinträchtigung einer funktionellen Domäne des Proteins, die dann als pathogene Mutation zu werten ist.

Literatur

Steff S et al (2013) Molecular mechanisms of disease-causing missense mutations. *J Mol Biol* 425:3919–3936

Mitochondrial-derived peptide (MDPs)

► [Mitokine](#)

Mitochondriale DNA

J. Arnemann

Synonym(e) [mtDNA](#)

Englischer Begriff mitochondrial DNA

Definition Mitochondriale DNA (mtDNA) ist eine zirkuläre, doppelsträngige DNA, die bei Eukaryoten ausschließlich in den Mitochondrien des Zytoplasmas vorkommt.

Beschreibung Die zirkuläre mitochondriale DNA (mtDNA) besteht aus 16.569 Basenpaaren und kodiert für 37 Gene. Aufgrund der zytoplasmatischen Lokalisation der Mitochondrien werden diese Organellen und damit auch die mtDNA ausschließlich mütterlicherseits mit dem Zytoplasma der Eizelle vererbt, zumal die Spermien bei der Befruchtung nur mit dem Zellkern in die Eizelle eindringen. In einem Mitochondrium befinden sich 2–10 separate DNA-Moleküle, die keinerlei Rekombination miteinander unterliegen. In einer Zelle befinden sich ca. 100–10.000 Mitochondrien, in einer Eizelle geschätzt sogar über 100.000. Die mtDNA repliziert sich unter Ausbildung eines D-Loops („displacement loop“) im nicht kodierenden Abschnitt des mtDNA-Moleküls, das auch als Kontrollregion bezeichnet wird. Der D-Loop ist ein kurzes, vom H-Strang repliziertes DNA-Molekül, das über einen kurzen Abschnitt einen dritten Strang ausbildet, der hilft, das zirkuläre Molekül zu öffnen und als Startsegment für die Replikation dient.

Während die mtDNA überwiegend sehr konserviert ist, ist diese spezielle Kontrollregion in seiner Basenzusammensetzung sehr variabel und daher bevorzugtes Ausgangsmaterial für evolutionäre Abstammungsanalysen.

Die beiden Stränge der mtDNA werden als H- („heavy“) und L- („light“) Strang bezeichnet, wobei der H-Strang reich an Guanin-, der L-Strang reich an Cytosin-Molekülen ist. Beide Stränge werden transkribiert, wobei der H-Strang für 28 und der L-Strang für 9 der 37 Gene kodieren. Nur 13 Gene kodieren für ein Protein, während 22 Gene für tRNA (Transfer-RNA-Moleküle) und 2 Gene je für eine große (16S) und kleine (12S) Untereinheit der mitochondrialen ribosomalen RNA (rRNA) kodieren.

Die Replikation der mtDNA geht meist einher mit einer Zellteilung bzw. Replikation der Kern-DNA.

Ein Sonderfall stellen Mutationen in der mitochondrialen DNA dar. So zeigt eine einzelne Mutation in der mtDNA eines Mitochondriums keinen Effekt, jedoch, wenn es über zahlreiche Replikationszyklen zu einer ungleichförmigen Verteilung und Anreicherung dieser Mutationen (Hetero-

plasmie) kommt, wird oftmals eine Schwelle zur pathogenen Funktion dieser Zellen überschritten und eine sog. mitochondriale Erkrankung verursacht.

Literatur

- Schon EA et al (2012) Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet* 13:878–890
 Wallace DC (1994) Mitochondrial DNA sequence variation in human evolution and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:8739–8746

Mitochondriale Erkrankung

- [Mitochondriopathie](#)

Mitochondrien-Antikörper

- [Autoantikörper gegen Mitochondrien](#)

Mitochondriopathie

J. Arnemann

Synonym(e) [Mitochondriale Erkrankung](#)

Englischer Begriff mitochondriopathy

Definition Unter Mitochondriopathie versteht man eine Erkrankung aufgrund eines mitochondrialen Defekts oder Funktionsstörung.

Beschreibung Die Ursachen einer Mitochondriopathie können genetisch veranlagt, aber auch sekundär erworben sein, z. B. durch exogene Noxen oder Umwelteinflüsse.

Da die Aufgabe der Mitochondrien vor allem die Atmungskette mit der Bereitstellung von Energie in Form von ATP ist, sind bei einer genetischen Störung insbesondere Organe und Gewebe betroffen, die einen hohen Energiebedarf haben, wie z. B. Gehirn, Skelett- oder Herzmuskel. Die sehr hohe Variabilität der Krankheitsbilder reflektiert die Besonderheiten des mitochondrialen Erbgangs. Mitochondrien und damit auch die mitochondriale DNA (mtDNA) werden ausschließlich mütterlicherseits über die Eizelle vererbt, da das Spermium bei der Befruchtung nur den Zellkern

in die Eizelle einschleust. In jedem Mitochondrium sind geschätzt 2–10 Kopien der zirkulären DNA vorhanden und in jeder Zelle durchschnittlich 100–10.000 Mitochondrien. Mutationen in der mtDNA, z. B. aufgrund von Replikationsfehlern, akkumulieren sich nur sehr langsam und über zahlreiche Zellteilungen. So können bei Zellteilungen die mutierten und nicht mutierten Mitochondrien nach dem Zufallsprinzip ungleichmäßig und von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich verteilt werden. Diese Aufteilung wird als Heteroplasmie bezeichnet und kann in den untersuchten Gewebeproben prozentual definiert werden. Erst wenn ein hinreichend kritischer Anteil mutierter mtDNA-Moleküle in einer Zelle vorliegt, zeigt die Mutation eine pathogene Auswirkung, nämlich einen ausgeprägten zellulären Energie- bzw. ATP-Mangel. Dies erklärt auch, dass eine definierte Mutation in unterschiedlichen Geweben und Organen, aber auch mit unterschiedlichem Schweregrad ausgeprägt sein kann. Bei den meisten Erkrankungen liegt eine Beteiligung der sehr viel Energie verbrauchenden neuromuskulären Gewebe vor, vor allem ZNS, Skelettmuskel und Herz. Als Symptome können u. a. Muskelschmerzen, CK-Erhöpfung, Rhabdomyolysen, Nierenschädigung, Herzrhythmusstörungen, Neuropathie, Taubheit oder auch Erblindung auftreten. Die Diagnostik einer Mitochondriopathie sollte, wo möglich, am betroffenen Gewebe erfolgen. Bei muskulärer Beteiligung wird immer die Durchführung einer Muskelbiopsie empfohlen, die histologisch und biochemisch auf die Leitmarker hin analysiert wird. Histologisch finden sich meist die „ragged red fibers“, spezifisch anfärbbare Strukturen, die auf eine Verzerrung der sonst regelmäßigen Muskelfibrillen hinweisen, aber man kann elektronenmikroskopisch auch in vermehrter Anzahl und in Form und Größe aberrante Mitochondrien nachweisen. An häufigeren Erkrankungen seien beispielhaft genannt Myoklonusepilepsie mit „ragged red“ Fasern (MERRF), Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) oder Leigh-Syndrom (LS).

Es sei darauf hingewiesen, dass Mitochondriopathien, aber auch durch Mutationen in autosomal lokalisierten Genen des Zellkerns verursacht werden können, die einem klassischen Mendel'schen Erbgang folgen. Während die mtDNA nur für 37 Gene, meist für die Atmungskette, kodiert, sind mittlerweile mehr als 70 autosomal lokalisierte Gene beschrieben, die in Mitochondrienstruktur und -funktion involviert sind und bei Mutation ebenfalls eine Symptomatik mitochondrialer Erkrankungen verursachen können.

Anders sieht es bei erworbenen Mitochondriopathien aus. So können Umweltgifte, aber auch Medikamente zu einer toxischen Reaktion führen, die die Mitochondrien schädigt und oftmals zu einer irreversiblen Mitochondrienstörung führt. So ist seit Jahren bekannt, dass eine Behandlung mit den Aminoglykosidantibiotika Streptomycin, Kanamycin oder Gentamycin zu einer medikamenteninduzierten Taubheit führen kann, wenn in der 12S-rRNA-Untereinheit der mtDNA die Sequenzvarianten mt.1494C>T und mt.1555A>G vorlie-

gen. Die genannten Antibiotika können dann irreversibel an die Ribosomenuntereinheit binden und die Proteinsynthese inhibieren.

Literatur

Schon et al (2012) Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet* 13:878–890

Mitokine

H. Fiedler

Synonym(e) [Mitochondrial-derived peptide \(MDPs\)](#)

Englischer Begriff mitokines; mitochondrial-derived peptides

Definition Von den ca. 1000 Proteinen der Mitochondrien werden 13 von Genen der mitochondrialen DNA kodiert. Die Mitokine werden in einem „small open reading frame“ (► [Open-reading frame \(ORF\)](#)) von ribosomalen RNA-Regionen exprimiert. Mitokine gehören also im strengen Sinn nicht zu den Organokinen („Organellokine“ ?), sie werden in verschiedenen Organen in unterschiedlichen Mengen gebildet. Die Mitokine kommunizieren retrograd in die Zellen und wirken, auch systemisch, auf Entzündungen, oxidativen Stress, Metabolismus und Altersvorgänge.

Beschreibung In Obduktionsmaterial von Alzheimer-Patienten wurde 2001 das Peptid Humanin (HN) entdeckt. Wenn HN innerhalb des Mitochondriums translatiert wird, hat HN nur 21 Aminosäuren (AS), aber 26 AS, wenn das Genmaterial in den Zellkern transferiert wurde („mito-nuclear crosstalk“). HN ist neuro- und zytoprotektiv, bindet und inhibiert Apoptoseproteine und schützt vor oxidativem Stress (► [Stress, oxidativer](#)) und Hypoxie. Im Alter sinkt die Konzentration, sodass es an Alterskrankheiten, wie Alzheimer-Krankheit, Typ-2-Diabetes und Atherosklerose, beteiligt sein kann.

Inzwischen wurden 6 weitere MDPs (20–38 Aminosäuren) isoliert, die wegen der Verwandtschaft mit Humanin als „small humanin-like peptides“ (SHLP) bezeichnet werden. Sie sind in verschiedenen Organen angereichert und haben unterschiedliche Aktivitäten. SHLP 2 und 3 wirken auf oxidativen Stress, Entzündung, ► [Apoptose](#) und (über den Hypothalamus) auf Insulinresistenz. SHLP 6 hat dagegen antagonistische Funktionen. An einer anderen ribosomalen

RNA wird das 16-Aminosäure-Peptid MOTS-c („mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA-c“) gebildet. Es reguliert Insulinsensitivität (besonders im Muskel) und metabolische Homöostase, reduziert Adipositas und inhibiert den Folatzyklus.

Literatur

Cobb LJ, Lee C, Xiao J et al (2016) Naturally occurring mito-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammation. *Aging* 8:796–808

Lee C, Zeng J, Drew BG et al (2015) The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 21:443–454

Yen K, Lee C, Mehta H, Cohen P (2013) The emerging role of the mitochondrial-derived peptide humanin in stress resistance. *J Mol Endocrinol* 50:R11–R19

Mitose

J. Arnemann

Synonym(e) [Kern- und Chromosomenteilung](#)

Englischer Begriff mitosis

Definition Mitose bezeichnet den Vorgang der Zellteilung mit gleichzeitiger Teilung des Zellkerns in 2 Tochterkerne mit identischem Gehalt an genetischer Information.

Beschreibung Die Teilung von Zelle und Zellkern ist ein mehrstufiger Prozess. In einem proliferativem Gewebe oder Entwicklungsstadium wechseln sich Zell- und Zellkernteilung (Mitose) mit einer Interphase ab, in der durch Synthese von Zellstrukturen und Replikation (Verdoppelung) der DNA alles für die nächste Teilung vorbereitet wird:

1. Die Interphase beginnt mit der G1-Phase, die auch als postmitotische Phase bezeichnet wird, und im Wesentlichen der Ergänzung der „Zellausstattung“ mit Zellorganellen und Zytoplasma sowie der Bevorratung mit dNTPs, Histonen sowie Enzymen für die Replikation der DNA, wie z. B. DNA-Polymerasen und DNA-Ligasen. Die DNA besteht aus einem Chromatid und liegt entspiralisiert vor.
 - 1b. An dieser Stelle gibt es für die Zelle noch die Möglichkeit in eine G0-Phase auszuweichen, die z. T. reversibel als Ruhephase für nicht oder nicht mehr teilende Zellen definiert ist.
2. Die teilungsaktive Zelle geht von der G1-Phase in die S- oder Synthesephase über. Hierbei wird die Doppelhelix an

definierten Stellen auseinandergewunden, an denen die Verdoppelung der DNA unter Einbau der zuvor bereitgestellten dNTPs einsetzt und die neu replizierte DNA mit Histonen verpackt wird. Auch die Zentriolen verdoppeln sich. Die Synthesephase endet, wenn die Replikation der DNA abgeschlossen ist und jedes Chromosom aus 2 Chromatiden besteht, die im Zentromer zusammengehalten werden.

3. In der nachfolgenden G₂-Phase bereitet sich die Zelle auf die bevorstehende Mitose vor, indem es u. a. dafür relevante Proteine synthetisiert und die Zelladhäsionsmoleküle zu den Nachbarzellen löst, sodass sich die teilungswillige Zelle durch Flüssigkeitszunahme vergrößern und abrunden kann.
4. In der nun folgenden M- oder Mitosephase läuft zunächst die Kernteilung in verschiedenen Stadien ab:
 - Prophase, in der die Chromosomen spiralisiert werden und sich gleichzeitig eine zweipolige Spindel entwickelt.
 - Prometaphase, in der sich die Kernhülle auflöst und die Chromosomen sich zur Äquatorialebene der Zelle bewegen. Die Chromosomen verdichten sich noch stärker und die beiden Chromatiden werden unter dem Mikroskop sichtbar.
 - Metaphase, in der sich die aus 2 Chromatiden bestehenden Chromosomen in der Äquatorialebene, auch Metaphaseplatte genannt, aufgestellt haben.
 - Anaphase, in der die Zentromere sich teilen und die nun getrennten Chromatiden eines jeden Chromosoms jeweils zu den entgegengesetzten Polen wandern bzw. von den Spindelfasern gezogen werden.
 - Telophase, in der alle aufgeteilten Chromosomen den Spindelpol erreicht haben und sich neue Kernhüllen um diese Chromosomen herum ausbilden. Gleichzeitig schnürt sich das Cytoplasma ein.
 - Zytokinese, in der die beiden Tochterzellen mit gleichen Satz DNA-Sequenzen voneinander getrennt werden.

Literatur

- Alberts et al (2002) Molecular biology of the cell, 4. Aufl. Garland Science, New York
- Yunis YY (1976) High resolution of human chromosomes. Science 191:1268–1270

Miträgyna speciosa

- [Kratom](#)

Miträgynin

- [Kratom](#)

Mittelstrahlurin

W. G. Guder

Englischer Begriff mid-stream urine; clean-catch urine

Definition Als Teil des Spontanurins die Portion, die nach einem ersten Strahl, der verworfen wird, die Blase verlässt, bevor sie mit dem letzten Strahl geleert wird.

Beschreibung Für die meisten Harnuntersuchungen im Rahmen der Basisuntersuchung ist Mittelstrahlurin die empfohlene analytische Probe. Er hilft, Kontaminationen aus der Urethra und dem äußeren Genitale zu vermeiden und repräsentiert den Zustand des Urins in der Blase. Dieser wird wie folgt gewonnen:

- Vereinfachtes Mittelstrahlverfahren: Die erste Portion des spontan gelassenen Urins wird in die Toilette gelassen (ca. 50–100 mL), die nächste Portion von ca. 50 mL in ein Probengefäß aufgefangen und der Rest wieder in die Toilette gelassen. Dabei darf der Urin nicht berührt werden.
- Mittelstrahlurin nach Reinigung: Bei mikrobiologischen Untersuchungen und bei fraglichen Befunden im vereinfacht gewonnenen Urin ist die Vulva bzw. die Glans penis vorher mit Wasser und sauberem Tuch zu reinigen und durch Abtupfen zu trocknen, bevor der Mittelstrahlurin gewonnen wird.

Beide Prozeduren können auch am Topf mit Kindern oder älteren Patienten durchgeführt werden.

Die Urinprobe ist zu verschließen und für folgende Untersuchungen innerhalb 1 Stunde geeignet:

- Teststreifen
- Harnsediment
- Mikrobiologische Untersuchung von Keimzahl und evtl. Erreger in Kultur

Literatur

- Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG (2000) European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 60-(Suppl 231) 1–96

Mittelwert, arithmetischer

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) [Arithmetisches Mittel](#)

Englischer Begriff mean; average; arithmetic mean

Definition Der arithmetische Mittelwert ist definiert als die Summe aller Messergebnisse (s. [▶ Messergebnis](#)) dividiert durch die Anzahl der Messergebnisse.

Beschreibung Der arithmetische Mittelwert (üblicherweise als Mittelwert bezeichnet) ist ein Maß für die (zentrale) Lage der Messergebnisse. Im Gegensatz zum [▶ Median](#) ist der arithmetische Mittelwert empfindlich gegenüber Ausreißern ([▶ Ausreißer, statistischer](#)). Der arithmetische Mittelwert ist das am häufigsten verwendete Lagemaß; er kann als Spezialfall des gewichteten Mittelwerts ([▶ Mittelwert, gewichteter](#)) aufgefasst werden, bei dem jedem einzelnen Messergebnis das gleiche Gewicht ($1/\text{Zahl der Messergebnisse}$) zukommt. Der arithmetische Mittelwert beschreibt somit den Schwerpunkt der Messergebnisse. Bei Vorliegen symmetrisch verteilter Daten nehmen Median und arithmetischer Mittelwert in etwa denselben Wert an. Liegt hingegen eine schiefe Verteilung der Daten vor, so können die berechneten Werte dieser beiden Größen deutlich voneinander abweichen: bei links-schiefen Verteilungen nimmt der Median, bei rechtsschiefen Verteilungen der arithmetische Mittelwert den größeren Wert an. Wird dieselbe lineare Maßstabstransformation auf alle Messwerte der Messreihe angewendet, so ändert sich der arithmetische Mittelwert entsprechend.

In manchen Situationen wird dem arithmetischen Mittelwert der geometrische Mittelwert oder der harmonische Mittelwert vorgezogen. Der geometrische Mittelwert wird berechnet als n -te Wurzel des Produkts aller n Messergebnisse und kommt insbesondere bei der Berechnung mittlerer Wachstumsraten sowie im Rahmen von Titer- bzw. IgE-Bestimmungen zum Einsatz. Der harmonische Mittelwert ist definiert als Anzahl der Messergebnisse dividiert durch die Summe der Kehrwerte der Messergebnisse.

Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Mittelwert, geometrischer und harmonischer

[▶ Mittelwert, arithmetischer](#)

Mittelwert, gewichteter

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) [Gewichtetes Mittel](#)

Englischer Begriff weighted mean; weighted average

Definition Der gewichtete Mittelwert ist definiert als die Summe von n gewichteten Messergebnissen x_i :

$$\bar{x}_g = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n p_i x_i$$

Als Gewichte können dabei beliebige reelle (üblicherweise positive) Zahlen p_i aus dem Intervall $[0;1]$ verwendet werden, wobei die Summe der Gewichte den Wert 1 ergeben muss.

Beschreibung Der am häufigsten verwendete Spezialfall des gewichteten Mittelwertes ist der arithmetische Mittelwert ([▶ Mittelwert, arithmetischer](#)). Bei diesem wird für jedes Messergebnis das Gewicht $1/n$ verwendet. Des Weiteren findet der gewichtete Mittelwert in Situationen Verwendung, in denen die Mittelwerte mehrerer Stichproben unterschiedlichen Umfangs, deren ursprüngliche Messergebnisse nicht vorliegen, zu einem gemeinsamen Mittelwert kombiniert werden sollen. In diesem Fall werden als Gewichte die relativen Anzahlen von Messergebnissen in der jeweiligen [▶ Stichprobe](#) (in Bezug zur Gesamtanzahl aller Messergebnisse über alle Stichproben hinweg) verwendet.

Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Mittleres korpuskuläres Hämoglobin

► Hämoglobingehalt, Erythrozyten

Mizellare elektrokinetische Kapillarchromatographie

R. Westermeier

Synonym(e) MEKC

Englischer Begriff micellar electrokinetic chromatography

Definition Hybridtechnik aus ► [Elektrophorese](#) und ► [Chromatographie](#), die in Kapillarelektrophoresesystemen durchgeführt wird.

Beschreibung Mit dieser Methode kann man nicht nur geladene, sondern auch unpolare Substanzen auftrennen. Durch Zugabe von Mizellbildnern (dies sind Detergenzien, Tenside) in geeigneter Konzentration zum Puffer wird eine pseudostationäre Phase erzeugt. Diese Mizellen (s. ► [Mizelle](#); pseudostationäre Phase) sind Aggregate der Detergenzien mit den hydrophoben (= unpolaren) Enden nach innen und den hydrophilen (= polaren) Enden nach außen. Sie sind nach außen negativ oder positiv geladen, je nachdem, ob anionische oder kationische Detergenzien verwendet werden und wandern entsprechend im elektrischen Feld zur Anode oder Kathode.

Die Trennung der Probensubstanzen beruht auf ihrer unterschiedlichen Verteilung zwischen der Lösung und der pseudostationären Phase. Diese übt auf die Probenmoleküle unterschiedlich starke Wechselwirkungen aus. Bei der mizellaren elektrokinetischen Chromatographie wandern Probenmoleküle, die stark mit den Mizellen interagieren, zusammen mit den elektrophoretisch wandernden Mizellen. Geladene Substanzmoleküle mit sehr niedriger Interaktion mit den Mizellen wandern elektrophoretisch aufgrund ihrer Eigenladung. Nichtgeladene Substanzmoleküle mit sehr niedriger Interaktion mit den Mizellen wandern mit dem elektroosmotischen Fluss, der üblicherweise aufgrund der fixierten Ladungen an den Kapillaroberflächen auftritt und entgegengesetzt zur elektrophoretischen Wanderungsrichtung erfolgt. Bei Substanzmolekülen mit intermediären Wechselwirkungen zur pseudostationären Phase hängt die Wanderungsgeschwindigkeit vom Grad der Wechselwirkung und ihrer Eigenladung ab.

Die Selektivität kann durch die Auswahl der Detergenzien und der Pufferzusammensetzung in der wässrigen Phase modifiziert werden.

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Mizelle

R. Westermeier

Synonym(e) [Micelle](#)

Englischer Begriff micelle

Definition Eine Mizelle ist eine Zusammenlagerung von oberflächenaktiven Molekülen mit hydrophoben und hydrophilen Eigenschaften (Detergenzien, Tenside). Dabei sind die unpolaren (hydrophoben) Enden nach innen, die polaren (hydrophilen) Enden nach außen orientiert. Eine Mizelle enthält typischerweise zwischen 50–100 Moleküle. Die niedrigste Konzentration von Detergenzien, bei der Mizellen gebildet werden, ist die „kritische mizellare Konzentration“. Diese ist unterschiedlich für verschiedene Detergenzien.

Beschreibung Hydrophobe Moleküle, wie Membranproteine, werden in Detergenz-Mizellen eingebaut und werden auf diese Weise außerhalb ihrer biologischen Membran in Lösung gebracht. Bei der ► [SDS-Elektrophorese](#) werden Teile von Polypeptiden in Mizellen eingebettet, wodurch sich die Löslichkeit hydrophober Proteine stark erhöht und gleichmäßige negative Ladungen an den Oberflächen der Protein-SDS-Mizellen entstehen.

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Mizellen im Verdauungstrakt

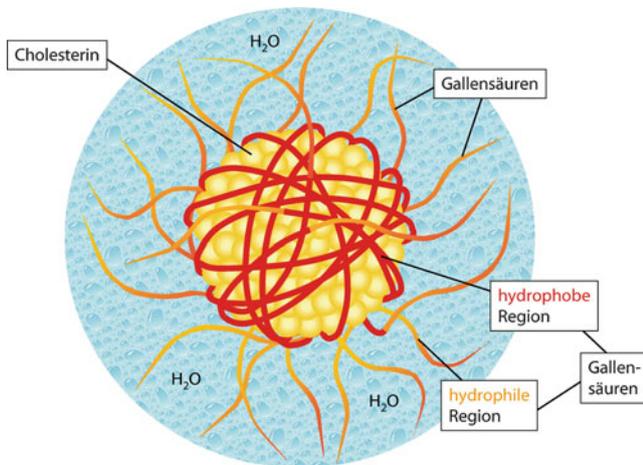
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Englischer Begriff micelles

Definition Mizellen sind vielgestaltige polymolekulare Aggregate, die u. a. konjugierte Gallensäuren aufgrund ihrer

amphiphilen Eigenschaft in wässrigem Milieu bei Erreichen der kritischen Mizellkonzentration bilden und dem Einschluss wasserunlöslicher Substanzen wie ► **Cholesterin**, fettlösliche ► **Vitamine** und Lecithin dienen.

Beschreibung Konjugierte ► **Gallensäuren** sind amphiphile biplanare Moleküle mit einer mehr hydrophoben (unpolaren) Seite (Steroidanteil) und einer hydrophilen (polaren) Seite (Substituenten). Aufbau einer Mizelle:



Bei Erreichen der kritischen Mizellkonzentration zwischen 0,6 und 5 mmol/L wird ihre maximale monomere Löslichkeit überschritten und eine molekulare Aggregation in Form der Mizellen herbeigeführt. In ihr lagern sich die hydrophoben Molekülanteile zentral aneinander während die hydrophilen Seiten den Außenmantel der Mizellen zur wässrigen Phase hin bilden. Man unterscheidet:

- Einfache Mizellen aus Gallensäuren, einigen Cholesterinmolekülen im Inneren ohne Phosphatidylcholin mit einem hydrodynamischen Radius von ca. 10 Å
- Gemischte Mizellen aus Gallensäuren, Phosphatidylcholin und Cholesterinmolekülen mit einem etwa zwei- bis dreifach größeren hydrodynamischen Radius (20–30 Å) als der der einfachen Mizellen

Neben beiden Mizellen sind in der ► **Galle** auch wesentlich größere unilamellare Vesikel (300–400 Å) vorhanden. Ihre Funktion besteht in der Lösung und im Transport hydrophober Moleküle in der Gallenflüssigkeit (Cholesterin) und im Darm (fettlösliche Vitamine, Lecithin u. a.).

Literatur

Waters LJ, Shokry DS, Parkes CM et al (2016) The use of bile salt micelles for the prediction of human intestinal absorption. *J Pharm Sci* 105(12):3611–3614

MLPA

J. Arneemann

Synonym(e) Multiplex ligation-dependent probe amplification

Englischer Begriff MLPA; multiplex ligation-dependent probe amplification

Definition Unter MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“) versteht man eine Variante der ► **Multiplex-PCR** zum semiquantitativen Dosisnachweis von bis zu 40 Kopien.

Beschreibung Mittels der MLPA-Methode können Deletionen (s. ► **Deletion**), Duplikationen, aber auch Methylierungsstörungen (► **DNA-Methylierung**) nachgewiesen werden.

Die MLPA-Methode wurde erstmals von der Firma MRC Holland entwickelt und publiziert. Die MLPA-Methode beruht darauf, dass für den zu amplifizierenden Sequenzabschnitt die beiden Primer, meist als MLPA-Proben bezeichnet, jeweils aus Teilsequenzen für die eigentliche genomische Zielsequenz und jeweils einer M13-spezifischen Sequenz („forward“ oder „reverse“) bestehen. Die Sondenabschnitte für die genomischen Zielsequenzen sind unmittelbar flankierend und bestehen meist nur aus wenigen Nukleotiden, die, für sich genommen, die Annealingtemperatur des PCR-Assays unterschreiten.

Für eine genaue kapillarelektrophoretische Darstellung der sequenzspezifischen Amplifikate in einem Multiplexansatz wird bei der jeweils zweiten Sonde zwischen Zielsequenz und M13-Sequenz noch ein synthetisches Oligonucleotid individueller Länge als sog. Stuffer-Fragment eingebaut, während die erste Sonde an dem 5'-Ende mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert ist.

Die Durchführung des MLPA-Assays beruht auf folgenden Schritten:

1. Denaturierung der genomischen DNA und Hybridisierung der beiden MLPA-Sonden
2. Ligation der beiden Sonden zu einer einzigen durchgängigen Sonde
3. PCR-Amplifikation dieser ligierten MLPA-Sonde mittels M13-sequenzspezifischem Primer.
4. Kapillarelektrophoretische Auftrennung der PCR-Produkte
5. Auswertung bezüglich der Gendosis aufgrund der Peakhöhen im ► **Elektropherogramm** mittels einer speziellen Auswertesoftware (Coffalyser)

Voraussetzung für eine PCR ist die Ligation der beiden Sonden, ohne die eine Amplifikation mittels der M13-Primer nicht möglich wäre. Durch den Einsatz äquimolarer Mengen an Sonden und die Amplifikation mittels der M13-Primer ergibt sich eine homogene Darstellung der elektrophoretischen Profile. Die Zahl der ligierten Sonden ist somit proportional zur Kopienanzahl der Zielsequenz.

Ist die genomische Zielsequenz durch eine Deletion oder Duplikation mengenmäßig verändert, so zeigt der elektrophoretische Peak eine halbierte bzw. eine entsprechend vermehrte Peakhöhe. Für die Analyse intragenischer Veränderungen eines zu untersuchenden Gens werden in einem typischen Multiplex-MLPA-Assay jeweils Einzelassays für die Exone eingesetzt, die sich aufgrund der definierten Länge der eingesetzten Stufferfragmente unterscheiden. Zusätzlich werden als interne Kontrollen noch wenige MLPA-Assays zu DNA-Abschnitten anderer Gene und von anderen Chromosomen eingesetzt. Im Elektropherogramm werden die erhaltenen Fragmente entsprechend der Länge und gemäß der Stuffergröße leiterförmig aufgetrennt und lassen sich so auswerten.

Es sei hinzugefügt, dass für eine korrekte Analyse nicht nur DNA-Proben der zu untersuchenden Patienten, sondern auch geschlechtsspezifische DNA-Proben von definierten, unauffälligen Kontrollpersonen analysiert werden.

Eine Modifikation stellt die Methylierungs-MLPA dar. Zum Nachweis von Methylierungsunterschieden und Imprintdefekten (s. ► [Imprinting-Defekt](#)) wird in diesem Fall zur Ligation noch eine Spaltung der genomischen DNA mit methylierungssensitiven Restriktionsenzymen durchgeführt. Wird die genomische DNA aufgrund der Methylierung sequenzspezifisch gespalten und damit räumlich auseinandergerissen, kann die Ligation nicht ablaufen. Als Konsequenz findet hier keine Amplifikation statt, und es wird kein spezifischer Peak in der ► [Kapillarelektrophorese](#) dargestellt.

Literatur

Koslowski DJ et al (2008) New applications and developments in the use of multiplex ligation-dependent probe amplification. *Electrophoresis* 29:4627–4636

MMA

- [Methylmalonsäure](#)

MMP

- [Matrix-Metalloproteinasen](#)

MMP-8

- [Matrix-Metalloproteinase 8](#)

MMRD

- [Mismatch-Repair-Defizienz](#)

MN

- [Metanephrine](#)

MNS-Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Englischer Begriff MNS blood group system

Definition Die Antigene des MNS-Blutgruppensystems sind die ► [Glykophorine A](#) und B (GPA und GPB), die durch die beiden homologen, kodominanten Gene GYP A und GYP B kodiert werden.

Beschreibung Beide Glykophorine kommen in 2 verschiedenen Hauptallelen vor: GPA kodiert für die antithetischen Antigene M und N, wohingegen GPB für die antithetischen Antigene S und s kodiert. GPA und GPB sind Typ-I-Membranproteine, die vor allem mit Sialinsäuren glykosiliert sind („single-pass membrane sialoglycoproteins“). GPA ist das vorherrschende Sialoglykoprotein der erythrozytären Membran (800.000 Kopien pro Erythrozyt), wobei GPB-Moleküle mit ca. 200.000 pro Erythrozyt vertreten sind. Damit sind die Glykophorine hauptverantwortlich für das ► [Zetapotenzial](#) der Erythrozyten.

Die Glykophorine A und B werden in erythroiden Zellen und renalen Endothelium und Epithelium exprimiert. Die Funktion von GPA und GPB ist die Suspensionsstabilität von Erythrozyten, indem sie eine stärkere Annäherung der Zellen aneinander verhindern. Möglicherweise sind sie an der Formstabilisierung der Erythrozyten über Interaktion mit dem Zytoskelett und dem Band-3-Protein (► [Diego-\(DI-\)Blutgruppensystem](#)) beteiligt. Daneben fungieren diese Glyko-

proteine als Rezeptoren für Komplement, Zytokine und verschiedene Infektionserreger.

Im MNS-System sind eine Vielzahl verschiedener Allele beschrieben (derzeit 46). Meist handelt es sich um „single nucleotide polymorphism“ (► [SNP](#)) im GPA- und GPB-Gen. Ähnlich dem Rhesus-System (► [Rhesus-Blutgruppensystem](#)) können aber auch Hybridallele durch Rekombination der beiden homologen Gene auftreten. Beispiele für solche Hybridallele sind Stones-Antigen (Sta, MNS15), Dantu-Antigen (MNS25), Henshaw-Antigen (He, MNS6), Hil (MNS20) und das Miltenberger-Antigen (Mia, MNS7). Dabei ist die Inzidenz der meisten Allele in der Weltbevölkerung <1 %. Seltene Bluttypen sind En(a-), das durch Fehlen eines Glykophorins A in der Erythrozytenmembran imponiert. Eine Deletion der beiden Gene GYPA und GYPB führt zum MkMk-Phänotyp, wobei die Individuen keine Glykophorine A und B auf den Erythrozyten tragen (► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)).

Antikörper im MNS-System können vom IgG- und IgM-Typ sein. Transfusionsreaktionen sind eher selten, können aber schwere Verläufe aufweisen. Vor allem Anti-S und Anti-s sind dabei häufiger an hämolytischen Transfusionsreaktionen und Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) beteiligt. MN-Antigene sind sensibel gegenüber den Proteasen Ficin, Papain und Bromelin, wobei die Ss-Antigene variabel gegenüber diesen Proteasen reagieren.

Literatur

- Daniels G (2002) Human blood groups, 2. Aufl. Blackwell Scientific, Oxford
- Klein HG, Anstee DJ (2005) Mollison's blood transfusion in clinical medicine, 11. Aufl. Blackwell, Oxford (a revision of the 10th edition written by Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M)
- Reid ME, Lomas-Francis C (2004) The blood group antigen facts book, 2. Aufl. Elsevier, New York

Mobile Phase

T. Arndt

Synonym(e) [Eluent](#); [Elutionsmittel](#); [Fließmittel](#); [Trägergas](#)

Englischer Begriff eluent; mobile phase

Definition Der Begriff wird in der ► [Chromatographie](#) genutzt. Die mobile Phase ist eine der beiden Phasen, aus denen das chromatographische System besteht. Sie durchströmt das Bett der in der Trennsäule oder DC-Platte fixierten

stationären Phase (► [Stationäre Phase](#)) in einer definierten Richtung. Sie ist als Lösungs- und Transportmittel der Probe maßgeblich an der chromatographischen Trennung der Probenbestandteile in der stationären Phase beteiligt.

Beschreibung Die mobile Phase kann ein Gas (► [Gaschromatographie](#), hier auch Trägergas genannt) oder eine Flüssigkeit (► [Flüssigkeitschromatographie](#)) sein. Letztere besteht seltener aus einem einzigen Lösungsmittel, zumeist dagegen aus einem Lösungsmittelgemisch, dessen elutrope Eigenschaften z. B. durch Zusatz von Puffersubstanzen oder Ionenpaarreagenzien auf die jeweilige Anwendung eingestellt werden können.

Bleibt während des chromatographischen Laufes die Zusammensetzung der mobilen Phase konstant, spricht man von einer isokratischen Elution oder Arbeitsweise, wird sie dagegen variiert, spricht man von einer Gradientenelution. Der Gradient kann kontinuierlich oder stufenweise, mitunter auch als eine zeitlich versetzte Kombination aus beiden Formen, gestaltet werden.

Für den chromatographischen Prozess wichtige Anforderungen an die mobile Phase sind:

- Löslichkeit der Probe
- Benetzung der stationären Phase
- Verteilungsgleichgewicht zwischen mobiler und stationärer Phase für die Analyte
- Vollständige Elution der Probe aus der Trennsäule

Der Prozess der Detektion soll durch die mobile Phase möglichst wenig beeinflusst werden.

Literatur

- Ettre LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872
- Unger KK (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

Mobilisationstest

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Eliminationstest](#); [Provokationstest](#)

Englischer Begriff mobilization test

Definition Test zum Nachweis einer Schwermetallbelastung.

Beschreibung Die Applikation von Chelatbildnern führt zur Mobilisation von Schwermetallen aus den Speichern. Sie gelangen in das Plasma und werden über den Urin ausgeschieden. Im Urin wird die Konzentration des Metalls vor und nach Verabreichung der Testsubstanz bestimmt. Beispiele sind Hg (► [DMPS\(-Test\)](#)), Pb (EDTA), Fe (► [Deferoxamin-Test](#)), Cu (► [Penicillamin](#)). Bei der Mobilisation des Aluminiums durch Deferoxamin wird die Aluminiumkonzentration im Serum gemessen. Die Anwendung der Tests in der Diagnostik ist umstritten, z. T. sind sie nicht offiziell zugelassen, da in der Regel keine standardisierten Vorschriften und keine gesicherten Normalwerte vorliegen.

Literatur

Ewers U, Wilhelm M (2001) Diagnostik der inneren Exposition (Human-Biomonitoring). In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Füllgraß G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg/Lech, III-2.1

Mobilität, elektroforetische

R. Westermeier

Synonym(e) [Elektrophoretische Beweglichkeit](#); [Wanderungsgeschwindigkeit](#), [elektrophoretische](#)

Englischer Begriff electrophoretic mobility

Definition Die elektroforetische Mobilität ist eine substanzspezifische Größe, welche die Wanderungsgeschwindigkeit eines Partikels im elektrischen Feld und über diese die Wanderungsstrecke eines Analyten von der Probenaufgabestelle innerhalb einer definierten Elektroforesezeit bestimmt. Sie ist für die Qualität der elektroforetischen Trennung von entscheidender Bedeutung.

Beschreibung Substanzen mit unterschiedlichen elektroforetischen Mobilitäten können mit der ► [Elektrophorese](#) aufgetrennt werden. Die elektroforetische Mobilität ist eine charakteristische physikochemische Eigenschaft eines Moleküls und abhängig von ► [Nettoladung](#) und Größe des Moleküls in einem vorgegebenen pH-Milieu.

Amphotere Moleküle, wie z. B. Proteine, haben bei einem pH-Wert, der ihrem isoelektrischen Punkt entspricht, eine elektroforetische Mobilität von Null. Sie würden also im elektrischen Feld nicht wandern. Je weiter ein ► [isoelektrischer Punkt](#) eines amphoteren Moleküls vom pH-Milieu ent-

fernt ist, umso höher sind die Nettoladung und damit auch die elektroforetische Mobilität. Lipide und andere nichtpolare Substanzen besitzen keine elektroforetische Mobilität, da sie keine Nettoladung haben. Nucleinsäuren besitzen nur im basischen und neutralen, nicht aber sauren Milieu eine elektroforetische Mobilität, weil sie nur dann negativ geladen sind.

Die Wanderungsgeschwindigkeit eines Moleküls im elektrischen Feld ist abhängig von seiner elektroforetischen Mobilität (Beweglichkeit), der Siebwirkung oder Viskosität des Mediums, der Temperatur, der Ionenstärke des Puffers und der elektrischen Feldstärke.

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Westermeier R (2016) Elektroforese leicht gemacht. VCH, Weinheim

Mobilität, relative elektroforetische

R. Westermeier

Englischer Begriff relative electrophoretic mobility

Definition Größe zur Beschreibung der Beweglichkeit eines Partikels oder Moleküls im elektrischen Feld, die sich auf die Wanderungsgeschwindigkeit einer Markersubstanz bezieht.

Beschreibung Für Proteine lässt man meist Bromphenolblau mit der Probe mitlaufen, für Nucleinsäuren ebenfalls Bromphenolblau oder das langsamer wandernde Xylenol. In der Praxis setzt man die Distanz zwischen Probenaufgabe und der Position der Molekülbande in Relation zur Distanz zwischen Probenaufgabe und Markerbande. Da die Markersubstanzen stark geladene niedermolekulare Farbstoffe sind, wandern sie schneller als die Probensubstanzen. Die relative elektroforetische Mobilität besitzt stets einen Wert, der <1 ist.

Die relative elektroforetische Mobilität ist abhängig von der ► [Nettoladung](#) des Moleküls und der Größe des Moleküls. Strukturproteine haben bei gleicher Molekularmasse größere Ausdehnung als globuläre Proteine. In einem nicht-restriktiven Medium wie offenen Kapillaren, großporigen Agarosegelen (s. ► [Agarosegelelektrophorese](#)) und Celluloseacetatfolien (s. ► [Celluloseacetatfolien-Elektrophorese](#)) ist die relative Mobilität von Proteinen ausschließlich von der Nettoladung abhängig.

Mobilitäts-Verschiebung SDS PAGE

R. Westermeier

Synonym(e) „Phos-tag“-Elektrophorese

Englischer Begriff mobility shift SDS PAGE

Definition Detektion von phosphorylierten Proteinen mittels Mobilitätsverschiebung in einer Phosphat-Affinität-SDS-PAGE.

Physikalisch-chemisches Prinzip Bei der Herstellung eines Polyacrylamidtrenngels werden Manganchlorid-/Zinkchlorid-Teilchen mit einpolymerisiert. Während der SDS-Elektrophorese gibt es Wechselwirkungen zwischen phosphorylierten Proteinen und den in die Matrix einpolymerisierten Additiven. Nicht phosphorylierte Proteine wandern mit der normalen Geschwindigkeit, die phosphorylierten Proteine interagieren mit den „Phos-tags“ und wandern daher langsamer. Auf diese Weise trennen sich die phosphorylierten Proteine von den nicht-modifizierten Proteinen.

Einsatzgebiet Bestimmung von Proteinphosphorylierungen.

Untersuchungsmaterial Biologische Flüssigkeiten, Gewe-beextrakte, Zelllysate.

Instrumentalisierung Ausrüstung für Polyacrylamidgel-Elektrophorese bestehend aus Horizontal- oder Minivertikal-kammer, Stromversorger, Umlaufthermostat.

Spezifität Hoch.

Sensitivität Hängt von der Detektionsmethode ab: Milli-gramm bei Coomassie-Brilliant-Blau-Färbung bis Pico-gramm bei Silberfärbung.

Fehlermöglichkeit Phos-tag-Acrylamid-Lösungen gibt es fertig zu kaufen. Die üblichen Fehler bei der Polymerisation von Gelen sind möglich.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Relativ einfache Methode, erheblich billiger als Massenspektrometrie.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die Mobilitäts-Verschiebung SDS PAGE ist eine Methode für biochemisch arbeitende Labors.

Literatur

Kinoshita E, Kinoshita-Kikuta E, Takiyama K, Koike T (2006) Phosphate-binding tag, a new tool to visualize phosphorylated proteins. *Mol Cell Proteomics* 5:749–757

Modell, generalisiert lineares

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) GLM

Englischer Begriff generalized linear model

Definition Ein generalisiert lineares Modell ist ein verallgemeinertes Regressionsmodell, in dem die Zielvariable eine Verteilung (► [Verteilung, statistische](#)) aus der Klasse der Exponentialfamilie besitzt.

Beschreibung In linearen Modellen (► [Modell, statistisches](#)) nimmt man an, dass die Zielvariable normalverteilt ist, während sie in generalisiert linearen Modellen eine Verteilung aus der erweiterten Klasse der Exponentialfamilie besitzt. Diese Verteilungsklasse beinhaltet neben der ► [Normalverteilung](#) auch die Binomial-, Poisson-, Gamma- und inverse Normalverteilung.

Im generalisiert linearen Modell beeinflussen die Einflussfaktoren die Verteilung der Zielvariablen nicht direkt, sondern durch eine lineare Funktion, den so genannten linearen Prädiktor. Der erwartete Wert der Zielgröße in der ► [Grundgesamtheit](#) kann dann über die sog. Link-Funktion, eine Funktion des linearen Prädiktors, in Beziehung zu den Einflussfaktoren gesetzt werden. Die Art der verwendeten Link-Funktion hängt vom Typ der zugrunde liegenden Verteilung aus der Klasse der Exponentialfamilie ab. Einen häufig auftretenden Spezialfall eines generalisiert linearen Modells stellt die Logistische Regression (► [Regression, logistische](#)) dar. Die Logistische Regression modelliert Daten, bei denen die Zielgröße eine kategoriale Variable ist, deren Verteilung einer ► [Binomialverteilung](#) folgt. Demzufolge wird im logistischen Regressionsmodell der logit-link als Link-Funktion verwendet.

Literatur

McCullagh P, Nelder JA (1983) Generalized linear models. Chapman & Hall, London

Modell, statistisches

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Englischer Begriff statistical model

Definition Ein statistisches Modell beschreibt mathematisch-biologische Erscheinungen, in denen der Zufall eine wesentliche Rolle spielt.

Beschreibung Statistische Modelle werden z. B. im Rahmen der ► [Regressionsanalyse](#) oder der ► [Varianzanalyse](#) verwendet.

Literatur

Rasch D (1988) Biometrisches Wörterbuch. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main

Modifikation, posttranslationale

H. Fiedler

Englischer Begriff posttranslational modification; PTM

Definition Die posttranslationale Modifikation (PTM) von Proteinen erfolgt im endoplasmatischen Retikulum (teilweise auch cotranslational) und/oder im Golgi-Komplex sowie später an bestimmten Zellorganellen oder außerhalb der Zellen. Die genetische Information wird dadurch in eine Vielfalt neuer struktureller und physiologischer Eigenschaften der modifizierten Proteine umgewandelt. Die Aminosäuren werden an den Seitenketten oder am N- oder C-terminalen Ende des Proteins an bereits bestehenden oder neu hinzugefügten funktionellen Gruppen modifiziert. Die Prozesse können konstitutiv oft mithilfe von Enzymen ablaufen oder durch Umwelteinflüsse (► [Stress, oxidativer](#), ► [Stress, nitrosativer](#)) oder durch andere Proteine beeinflusst werden. Ein Teil der Modifikationen (betreffen besonders Signal- und Regulationsmechanismen) können wieder rückgängig gemacht werden (Dephosphorylierung, Deubiquitinierung). Im menschlichen Proteom sollen ca. 2600 PTM-Stellen vorhanden sein.

Beschreibung Folgende **häufige Posttranslationsprozesse** sind bekannt:

- Abspaltung des Signalpeptids bzw. des N-terminalen Methionylrestes durch die Methionylaminopeptidase.
- Konvertierung (Prozessierung) von Prohormonen (► [Proinsulin](#), Proopiomelanocortin, ProBNP) und Proproteinen (Proalbumin, Amyloidpräkursorprotein, Prokollagen).

- ► [Glykosylierung](#) an den OH-Gruppen von Serin/Threonin im endoplasmatischen Retikulum oder an der NH₂-Gruppe von Asparagin im Golgi-Apparat (► [Glykoproteine](#)). Glykierung (► [Glykierung, nichtenzymatisch](#)) ist dagegen die nichtenzymatische kovalente Bindung von Carbonylverbindungen (Kohlenhydrate, Glyoxal u. a.), die zu Carbonylstress bei Diabetes oder Urämie führen.
- Phosphorylierung von Serin, Threonin oder Tyrosin durch Proteinkinasen (ca. 500 im menschlichen Genom). Phosphorylierungen sind nicht nur an einer, sondern an mehreren Stellen möglich, die auch verschiedene Effekte haben können. Die ATP-abhängige Phosphorylierung und die Dephosphorylierung durch Proteinphosphatasen, zusammengefasst als Interkonvertierung, führt zu Änderungen der katalytischen Eigenschaften von Enzymen, die meist an Schaltstellen des Stoffwechsels lokalisiert sind (Glykogen-Phosphorylase, Phosphorylase-Kinase, Glykogen-Synthase). Auch die Aktivität von Rezeptoren, Ionenkanälen, kontraktiven Muskelproteinen und Zytoskelettproteinen werden durch reversible Phosphorylierungen reguliert. Phosphorylierungen können auch Proteinkonformationen ändern, so bindet die phosphorylierte Tyrosinkinase Src an die SH2-Domäne und wird dadurch inhibiert. Nach Dephosphorylierung wird durch Aufklappen von SH2 die Tyrosinkinase aktiviert.
- Acylierung an der N-terminalen Aminogruppe (Formyl-, Acetyl-, Myristoyl- und Palmitoyl-Reste) oder an der ε-Aminogruppe des Lysins (Acetyl-, Lipoyl-, Biotinyl-, Ubiquitinyl- und SUMOyl-Reste) sowie an der Hydroxylgruppe des Serins. Im Zitrat- und Harnstoffzyklus sowie im Glykolyse- und Fettsäuremetabolismus ist fast jedes Enzym acetyliert. Massenspektroskopie ermittelte 3600 Lysin-Acetylierungsstellen bei 1750 Proteinen. Lysin-Acetylierung von Histonen reguliert die Genexpression und den Zellzyklus. Acetylierung der N-terminalen Aminosäure vieler Proteine ist ein Signal zum Abbau.
- Sulfatierungen von Tyrosin und Proteoglykanen. Zufügung von 1, 2 oder 3 Sauerstoffatomen zur SH-Gruppe des Cysteins.
- Alkylierung mit Methylgruppen am N-Terminus, an der ε-Aminogruppe des Lysins und der Guanidinogruppe des Arginins. (Iso-)Prenylierung mit Isoprenoidresten (Farnesyl- oder Geranylgeranylgruppe) als Membrananker.
- Lipidanker (Glykosylphosphatidylinositol) dienen der Verankerung des Proteins an zelluläre Membranen.
- Vitamin-K-abhängige Carboxylierung von Glutamat zu biologisch aktivem γ-Carboxyglutamat (Gerinnungsfaktoren, Osteocalcin).
- Hydroxylierung (Lysin, Prolin).
- S-Glutathionierung, Disulfidbildung, S-Nitrosylierung.
- Citrullinierung (Deiminierung) von Proteinarginin erfolgt durch Peptidylarginin-Deiminasen. Citrulliniertes Vimentin und Fibrinogen induzieren Autoimmunprozesse, wie rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematosus

und Sjögren-Syndrom (► [Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide](#)). Deiminierung reguliert auch die Genexpression durch Modifizierung von Histonen.

- Carbamylierung erfolgt durch Isocyanat, die aus Thiocyanat mittels Myeloperoxidase oder aus Thiocyanat nach Zerfall von Harnstoff bei Niereninsuffizienz entsteht. Die α -Aminogruppe reagiert 100-fach schneller mit Isocyanat als die ϵ -Aminogruppe des Lysins. Durch Verlust der positiven Ladung ändert sich die Konformation. Enzymaktivität und Rezeptorbindung werden reduziert und tubuläre Zellschäden verstärkt. Bei diabetischer Nephropathie können verschiedene HbA1c-Teste durch Erhöhung des carbamylierten Valins der β -Kette des Hämoglobins gestört werden. Carbamylierte Plasmaproteine (HPLC-MS/MS) werden als Risikofaktor für Atherosklerose betrachtet.

PTMs lassen sich durch Proteomanalytik, Massenspektrometrie und Eastern bzw. Lectin blotting erfassen.

Literatur

- Doll S, Burlingame AL (2015) Mass spectrometry-based detection and assignment of protein posttranslational modifications. *ACS Chem Biol* 10:63–71
- Jaisson S, Pietrement C, Gillery P (2011) Carbamylation-derived products: Bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin Chem* 57:1499–1595
- Westermann P, Wittmann-Liebold B (2002) Enzym- und Proteinanalytik. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) *Grundlagen der Molekularen Medizin*, 2. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 455–457

Modifizierte Reaktion nach Ehrlich

- [Schwartz-Watson-Test](#)

Module

O. Colhoun

Englischer Begriff modules

Definition Elemente des ► [Labor-EDV-Systems](#) für verschiedene Laborbereiche.

Beschreibung Klassische Softwaremodule der Labor-EDV sind aufgrund der spezifischen unterschiedlichen Anforderungen an Datenhaltung und Bedienung Programme für die Blutbank/das Spendewesen (Langzeitarchiv, Antikörperkartei, Rückverfolgung vom Präparat, Empfänger oder Spender ausgehend, Konservenbestand), Mikrobiologie (Materialien,

Erstanlagelogik, Bearbeitungshistorie, Antibiogramme), Klinische Chemie (im weitesten Sinne das klassische klinisch-chemische Laboratorium nebst hämatologischen, hämostaseologischen und serologischen Parametern).

Auch bei Nutzung mehrerer Programmodule in einem Laboratorium ist zu fordern, dass alle Module auf denselben Patientendatenbestand zugreifen.

Mohn

T. Arndt

Synonym(e) *Papaver somniferum* L.; Schlafmohn; Opium

Englischer Begriff poppy; opium

Definition Einjährige, bis 1,5 m hoch werdende, krautige Pflanze mit im Durchmesser bis zu 18 cm großen Blüten und kugeligen bis eiförmigen Fruchtkapseln mit einer Vielzahl von Alkaloiden, insbesondere Morphin als Hauptalkaloid (s. Abbildung).

Papaver somniferum L. (aus: Thomé 1885; Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von www.biolib.de):



Beschreibung Der Schlafmohn ist eine alte, vom Borstigen Mohn (*Papaver setigerum*) abgeleitete Kulturpflanze nicht sicher bestimmter Herkunft, die heute weltweit verbreitet ist. Hauptanbauggebiete sind die Länder des Nahen, Mittleren und Fernen Ostens. Die Opiate sind im Saft der Fruchtkapsel, nicht jedoch im Samen selbst enthalten. Wichtigste Droge aus *Papaver somniferum* sind die Fructus Papaveris immaturi. Das sind die nach dem Abfallen der Blütenblätter gesammelten, vor dem Trocknen der Länge nach halbierten und von den Samen befreiten unreifen Früchte des Schlafmohns. Sie enthalten, abhängig vom Zeitpunkt der Kapselernte (Tageszeit und Reife), von klimatischen Bedingungen und genetischen Faktoren, ca. 0,12–0,89 % Morphin als Hauptalkaloid und ca. 0,035–0,23 % Nebenalkaloide.

Durch abendliches Anritzen der grünen Fruchtkapseln und Abkratzen des ausgetretenen, zunächst weißen, über Nacht ausgehärteten und durch Oxidationsprozesse braun verfärbten Milchsaftes wird das Rohopium erhalten. Die Ausbeute je Kapsel beträgt ca. 20–50 mg, d. h., ca. 20.000 Mohnkapseln liefern maximal ca. 1 kg Rohopium. Dieses enthält im Wesentlichen dieselben Alkaloide wie die Fruchtkapseln, nur in viel höherer Konzentration. Die zahlreichen Alkaloide machen 20–25 % der Rohopiummasse aus. Sie liegen nicht frei vor, sondern sind größtenteils an Mekon-, Fumar-, Milch- und Schwefelsäure gebunden. Es wurden ca. 40–50 Alkaloide beschrieben, von denen aber nur ca. 20 genuin sind und die anderen durch Oxidation, Hydrolyse und Racemisierung während des Trocknens entstehen sollen. Die Zusammensetzung des Handelsopiums hängt nicht nur von den o. g. Faktoren und dem Anbauggebiet ab, sondern auch von der Aufbereitung des Rohopiums. Der Morphingehalt schwankt regional zwischen ca. 9,0 % (China) und 18 % (Griechenland). In der Türkei legal hergestelltes Rohopium wird auf einen Morphinmindestgehalt von ca. 12 % eingestellt. Der Gehalt der Nebenalkaloide unterliegt denselben Einflüssen: Codein 0,2–3,0 % (Mittel 1,0 %), Thebain 0,2–1,0 % (Mittel 0,5 %), Noscapin (früher als Narcotin bezeichnet) 2,0–10 % (Mittel 5,0 %), Papaverin 0,5–3,0 % (Mittel 1,0 %), Narcein 0,1–0,7 % (Mittel 0,5 %).

Bei unvorsichtiger Bearbeitung der Kapsel für die Gewinnung von Mohnsamen für Nahrungsmittel (z. B. Backmohn) kann es zur Kontamination des Samens mit dem Fruchtsaft und dadurch zu einem hohen Opiatgehalt der Samenabfüllungen kommen. Der Samen wird deshalb mehrfach gewaschen, um evtl. aus der Kapsel ausgetretenen Fruchtsaft und darin enthaltene Alkaloide zu entfernen. Unabhängig hiervon sind Patienten in Drogenüberwachungsprogrammen angehalten, Produkte mit (z. B. Mohnkuchen) und aus (z. B. Mohnöl) Mohnsamen zu meiden, um ernährungsbedingte, positive Opiatanalysen auszuschließen.

Opium wirkt u. a. analgetisch, antitussiv, appetithemmend und antiarrhoisch. Seine sedativ-hypnotische bis narkotische Wirkung ist von besonderem Interesse bei der Verwendung als illegale Droge. Hierzu wird aus Rohopium sog. Rauchopium

hergestellt, das inhaliert (geraucht) wird. Opium kann aber auch in Alkohol gelöst getrunken, als Pulver gegessen oder als Tinktur mittels einer Spritze injiziert werden. Wichtig ist die Verwendung von Opium als Ausgangsstoff für die Synthese von Heroin (Diazetylmorphin, ► **Morphin(derivate)**) aus Morphin und Acetanhydrid.

Die körperlichen Folgen von Opiummissbrauch sind Appetitlosigkeit und dadurch Gewichtsverlust bis zur Abmagerung und völligen Entkräftung. Besonders kritisch sind das hohe Suchtpotenzial des Morphins sowie seine atemdepressorische Wirkung, die bei unbehandelter Überdosierung zu Atemstillstand und Tod führen kann.

Die natürlichen Inhaltsstoffe des Opiums werden Opiate bezeichnet, in der Wirkung ähnliche Substanzen ► **Opioide**.

Zu Wirkungen, Metabolismus sowie Nachweis/Bestimmung der ► **Opioide** s. dort.

Literatur

- Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz V (Hrsg) (2007) Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen, Mot-Pap, Bd 11, 6. Aufl. Wiss Verlagsges Stuttgart, Springer, Heidelberg/Seiten, S 1030–1065
 Thomé OW (1885) Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz – in Wort und Bild für Schule und Haus. Gera-Untermhaus. www.biolib.de

Mol

T. Arndt

Synonym(e) Stoffmenge; Substanzmenge

Englischer Begriff mole

Definition „The mole, symbol mol, is the SI unit of amount of substance. One mole contains exactly $6.022\,140\,76 \times 10^{23}$ elementary entities. This number is the fixed numerical value of the Avogadro constant, N_A , when expressed in mol^{-1} , and is called the Avogadro number. The amount of substance, symbol n , of a system is a measure of the number of specified elementary entities. An elementary entity may be an atom, a molecule, an ion, an electron, any other particle or specified group of articles“ (IUPAC 2018). (Eine offizielle Übersetzung in das Deutsche liegt gegenwärtig noch nicht vor.)

Beschreibung Im Zusammenhang mit der Überarbeitung des Internationalen Einheiten Systems (International System of Units, SI) werden die 7 Basiseinheiten Ampere, Candela,

Kelvin, Kilogramm, Meter, Mol und Sekunde mit fundamentalen physikalischen Konstanten verlinkt und entsprechend neu definiert.

Die Neudefinition für das auch in der Klinischen Chemie wichtige Mol, als Maß für eine Stoff- oder Substanzmenge, liegt inzwischen vor (während die Definitionen für alle anderen Basiseinheiten für November 2018 erwartet werden).

Die wichtigste Änderung besteht darin, dass eine von der Grundeinheit Kilogramm unabhängige Definition des Mols geschaffen wurde, die auf einer reinen Zählung von Einheiten (Atomen, Molekülen, Ionen etc.; s. o.) beruht. Basis hierfür ist die Avogadro-Zahl mit $6,022\,140\,76 \times 10^{23}$ Teilchen pro Mol. Diese kann mit den heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und technischen Möglichkeiten mit hinreichender relativer Ungenauigkeit bestimmt und auf einen konstanten Wert festgelegt werden.

Bisher war das Mol als jene Menge einer Substanz definiert, die genauso viele Einheiten enthält, wie 0,012 kg des im Grundzustand (!) befindlichen Kohlenstoffisotops C12 (Kohlenstoff-12), nämlich ca. $6,022 \times 10^{23}$. Mit der Entkopplung der neuen Definition des Mols vom Kilogramm entfällt auch die Forderung, dass sich die zu zählenden Einheiten im Grundzustand befinden müssen, was unter Realbedingungen kaum realisierbar ist.

Die Revision des SI-Systems wird auch das für die Klinische Chemie nicht weniger wichtige Kilogramm betreffen. Diese Grundeinheit beruht derzeit auf einem im Jahr 1879 hergestellten und im Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) in Paris aufbewahrtem Platin-Iridium-Zylinder, dessen Langzeitinstabilität, nicht nur das Kilogramm selbst, sondern auch die darauf bezogenen Einheiten, wie das Mol, beeinflusst. Zukünftig soll das Kilogramm nicht mehr auf diesen Prototyp, sondern auf eine fundamentale physikalische Konstante zurückgeführt werden, nämlich das Planck'sche Wirkungsquantum mit $6,626\,070\,040 \times 10^{-34}$ Js ($\text{kg} \times \text{m}^2 \times \text{s}^{-1}$).

Unmittelbare Auswirkungen auf die praktische Tätigkeit im klinisch-chemischen Labor werden diese Neudefinitionen allerdings (zunächst?) nicht haben.

Querverweise ► [Masse, molare](#)

Literatur

- <https://iupac.org/new-definition-mole-arrived/>. Zugegriffen am 21.02.2018
Marquardt R, Meija J, Mester Z, Towns M, Weir R, Davis R, Stohner J (2017) A critical review of the proposed definitions of fundamental chemical quantities and their impact on chemical communities (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem* 89(7):951–981. <https://doi.org/10.1515/pac-2016-0808>. Zugegriffen am 21.02.2018
Marquardt R, Meija J, Mester Z, Towns M, Weir R, Davis R, Stohner J (2018) Definition of the mole (IUPAC Recommendation 2017). *Pure Appl Chem* 90(1):175–180. <https://doi.org/10.1515/pac-2017-0106>. Zugegriffen am 21.02.2018

Molalität

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff molality

Definition Substanzmengengehalt (mol/kg).

Beschreibung Die Angabe als Substanzmengengehalt anstelle Substanzmengenkonzentration gemäß SI wird u. a. gewählt, wenn die untersuchte Probe nicht flüssig, sondern fest ist, z. B. Gewebematerial. Für die Angabe der Substanzmenge ist unter praktischen Gesichtspunkten zwischen mol, mmol, μmol , nmol usw. zu wählen, da an der Bezugsmasse „Kilogramm“ stets festgehalten werden muss (z. B. $\mu\text{mol/kg}$, nicht nmol/g und auch nicht pmol/mg). Die ► [Osmolalität](#) wird im SI-System ebenfalls in mol/kg bzw. mmol/kg angegeben (osmol bzw. mosmol sind keine abgeleiteten SI-Einheiten).

Literatur

- WHO (1977) The SI for the health professions. WHO, Genf

Molarität

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff molarity

Definition Substanzmengenkonzentration (mol/L).

Beschreibung Gemäß SI soll soweit möglich die Konzentration von Substanzen, deren relative Molekülmasse bekannt ist, als Substanzmengenkonzentration angegeben werden. Da 1 Mol stets $6,022 \times 10^{23}$ Teilchen (Avogadro-Konstante) enthält und die Gesetze der konstanten und multiplen Proportionen für chemische Reaktionen gelten, sind bei Angabe der Substanzmengenkonzentration die Abläufe und Beziehungen zwischen den verschiedenen Reaktanten leicht zu beurteilen. Für die Angabe der Substanzmenge ist unter praktischen Gesichtspunkten zwischen mol, mmol, μmol , nmol usw. zu wählen, da am Bezugsvolumen „Liter“ stets festgehalten werden muss (z. B. $\mu\text{mol/L}$ nicht nmol/mL und auch nicht $\mu\text{mol/dL}$). Im SI-System steht M für Mega (10^6) und darf nicht für mol/L („molar“) verwendet werden. Ebenso sind mM („millimolar“) anstelle von mmol/L, μM („mikromolar“) anstelle von $\mu\text{mol/L}$

usw. nicht zulässig. Begriffe wie „molare“, „millimolare“ oder „mikromolare“ Konzentration sind im SI zu vermeiden.

Molekularbiologische Datenbanken

- ▶ [Biologische Datenbanken](#)

Molekulardiagnostisches Labor

- ▶ [Molekulargenetisches Labor](#)

Molekulare Chaperone

- ▶ [Chaperone](#)

Molekulargenetisches Labor

J. Arnemann

Synonym(e) [Molekulardiagnostisches Labor](#)

Englischer Begriff molecular diagnostic laboratory

Definition Die wichtigsten Vorgaben eines Molekulardiagnostischen Labors sind Vermeidung von Kontaminationen, korrektes Arbeiten gemäß SOPs (Standard Operational Protocol) und stetige Nachverfolgung der Proben, was sich bereits in den räumlichen Vorgaben und der Einrichtung widerspiegeln sollte.

Beschreibung Mit allgemeinen Vorgaben aus dem Jahr 1990 und Beginn der PCR-Ära (s. ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) wurde für das Molekulardiagnostische Labor eine 3-Raum-Aufteilung gefordert, nämlich

1. der Prä-PCR-Raum zur Probenvorbereitung und zum Ansetzen der eigentlichen PCR,
2. der PCR-Raum mit den PCR-Cyclern, wo die eigentliche PCR-Amplifikation abläuft und
3. der Post-PCR-Raum zur Detektion und weitergehenden Analyse der amplifizierten Produkte.

Oberstes Ziel dieses Konzeptes ist es, jegliche Kontamination und die damit verbundene Amplifikation und Generierung falsch positiver Ergebnisse zu vermeiden.

Die Größe der Laborräume muss individuell dem Probenaufkommen und der Mitarbeiterzahl angepasst werden. In der Literatur werden für die Fläche eines Molekulardiagnostischen Gesamtlabors als Richtwert ca. 450 m² genannt.

Hinsichtlich der eigentlichen Laborausstattung, Sicherheitsregeln und Einstufung sind die einschlägigen gesetzlichen Vorgaben zu beachten, die z. T. sich in den Bundesländern unterscheiden und hier nicht behandelt werden.

Der Proben-, Reagenzien- und Verbrauchsmitteltransport innerhalb der Anlage geht immer nur in eine Richtung von Raum 1 über Raum 2 hin zu Raum 3, um mögliche Kontaminationen mit PCR-Produkten zu minimieren. So sollte es auch die Regel sein, dass beim Übergang zwischen den Laborräumen immer der Laborkittel und die Einweghandschuhe gewechselt werden müssen.

Eine besondere Kontaminationsmöglichkeit ergibt sich oftmals über die Müllentsorgung. So müssen die Müllbehälter der einzelnen Bereiche separat entsorgt werden und in dem Post-PCR-Raum ist dringlich darauf zu achten, dass keine geöffneten PCR-Gefäße entsorgt werden, um ein Entweichen von Amplikons (s. ▶ [Amplikon](#)) zu vermeiden.

Es sollte weiterhin zumindest in den Prä- und Post-PCR-Räumen ein Zugang zum LIMS (Labor-Informations- und -Management-System) vorhanden sein, um die Arbeitslisten (s. ▶ [Arbeitsliste](#)) und die Probenabarbeitung stets nachverfolgen zu können. Die Abarbeitung der Proben muss gemäß GLP-Vorgaben (▶ [Gute Laborpraxis](#)) und SOPs (Standard Operational Protocol, ▶ [Standardarbeitsanweisung](#)) erfolgen, wobei die SOPs als vom QM (▶ [Qualitätsmanagement](#)) gelenkte und genehmigte Kopien oder online über das LIMS-System zugänglich sein müssen. Wo möglich, sollten die über Laborautomaten (▶ [Automatisierung](#)) generierten Ergebnisse direkt ins LIMS-System gesendet werden, um eine potenzielle Fehleranfälligkeit bei manueller Eingabe zu minimieren.

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass mit zunehmender vollautomatischer Abarbeitung der Proben in geschlossenen Systemen sich auch das derzeitige Raumkonzept ändern wird.

Literatur

Mifflin TE (2007): Setting up a PCR laboratory. Cold Spring Harbor Protocol. 1, 5–14.

Molekulargewicht

- ▶ [Masse, molare](#)

Molekülgrößenausschluss-Chromatographie

- ▶ [Ausschlusschromatographie](#)
- ▶ [Hochleistungs-Größenausschlusschromatographie mit MALLS-Detektor](#)

Molekül-Ion

B. Güssregen

Beschreibung In der ▶ [Massenspektrometrie](#) werden nicht fragmentierte, positiv oder negativ geladene Ionen mit der Masse m/z als Molekülionen bezeichnet.

Molekülmasse

- ▶ [Masse, molare](#)

Molekülschwingungen

- ▶ [Infrarot-Spektrometrie](#)

Molekülspektrometrie

T. Arndt

Synonym(e) [Molekülspektroskopie](#)

Englischer Begriff molecular spectroscopy; molecular spectrometry

Definition Sammelbegriff für jene Methoden der (▶ [Spektrometrie/Spektroskopie](#)), die auf der Anregung von Rotations-, Schwingungs- und Elektronenzuständen in Molekülen beruhen und Bandenspektren (Molekülspektren, s. Lehrbücher der Physik) erzeugen.

Beschreibung Je nach den umgesetzten Energien liegen die Molekülspektren in verschiedenen Spektralbereichen vor, auf denen u. a. auch die Unterteilung der molekülspektrometri-

schen Methoden basiert (z. B. ▶ [Infrarot-Spektrometrie](#), ▶ [UV/VIS-Spektrometrie](#)).

Molekülspektren stehen in engem Zusammenhang mit der Molekülstruktur. Sie werden deshalb vornehmlich zur Strukturaufklärung und qualitativen Analyse (Substanznachweis) eingesetzt, sind allerdings auch für quantitative Analysen geeignet.

Im klinisch-chemischen Labor hat die UV/VIS-Spektrometrie die höchste Bedeutung.

Literatur

- Gey MH (2015) Instrumentelle Analytik und Bioanalytik. Biosubstanzen, Trennmethode, Strukturanalytik, Applikationen, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg
- Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Messmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Molekülspektroskopie

- ▶ [Molekülspektrometrie](#)

Molfilter

T. Arndt

Synonym(e) [MWCO-Membran](#); [Ultrafiltrationsmembran](#)

Englischer Begriff ultrafiltration membrane

Definition Hilfsmittel zur Trennung von Probenbestandteilen anhand ihrer Molekülgröße.

Beschreibung Die Abtrennung von Matrixbestandteilen zur Aufbereitung einer Probe für die Analyse kann mit verschiedenen Verfahren erfolgen, z. B. durch ▶ [Ausfällen](#), ▶ [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#), ▶ [Festphasenextraktion](#), mit ▶ [Mikrosäulen](#) oder Molfiltern.

Letztere bestehen gewöhnlich aus einer dünnen Membran, die für Moleküle bis zu einer bestimmten Molekülgröße (MWCO – „molecular weight cut-off“) durchlässig sind und größere Moleküle zurückhalten. Gängige MWCO liegen zwischen 2000 und 1.000.000 Da (g/mol). Aufgrund der extrem geringen Porengrößen läuft die nur auf der Erdanziehungskraft beruhende Filtration (wenn überhaupt) extrem langsam ab und wird durch Zentrifugation oder Druck beschleunigt.

Eine typische Anwendung von Molfiltern ist die Abtrennung der Plasmaproteine vor der Analytik von Analyten geringer Molekülgröße, z. B. Pharmaka.

Molmasse

► Masse, molare

Molybdän

D. Meißner und T. Arndt

Englischer Begriff molybdenum

Definition Molybdän (chemisches Symbol: Mo) ist ein Übergangsmetall (► [Übergangsmetalle](#)) mit der Ordnungszahl 42. Es gehört zu den essenziellen Spurenelementen.

Struktur Molybdän kommt hauptsächlich in den Oxidationsstufen +2, +3 und +6 vor, wobei das Molybdat-Ion (MoO_4^{2-}) die essenzielle Form darstellt. Es ist Bestandteil des Molybdänkofaktors, einer organischen Ringverbindung, in der das Molybdän über Schwefelbrücken angelagert ist. Im Blut ist Molybdän an α_2 -Globulin (Plasma) und an Erythrozyten gebunden.

Molmasse Relative Atommasse: 95,94.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Aufnahme erfolgt aus der Nahrung durch Resorption im Dünndarm. Aus dem Blut gelangt Molybdän rasch in die Speicher, vorwiegend Knochen (60 %) und Leber (20 %). In der Leber ist es fast ausschließlich an den Molybdänkofaktor gebunden. Dieser Kofaktor liegt zu 40 % in freier Form vor, 60 % sind Bestandteil der prosthetischen Gruppen der Molybdänenzyme. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren, zu einem geringen Teil über die Galle mit dem Stuhl. Im Stuhl wird auch das nicht resorbierte Molybdän ausgeschieden. Als Antagonisten wirken Kupfer und Schwefel.

Körperbestand: 8–10 mg. Bedarf: 25 µg/Tag. Empfohlene Zufuhr: 50–100 µg/Tag. Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 150 µg/kg KG. Molybdänreich sind Hülsenfrüchte, Getreide, Gemüse, Innereien, Milchprodukte.

Funktion – Pathophysiologie Beim Menschen sind drei Molybdänenzyme bekannt. Bei diesen ist das Molybdän in Form des Molybdänkofaktors eingebaut, das freie Molybdänion ist unwirksam:

- Sulfitoxidase: entgiftet Sulfitradikale durch Überführung in Sulfat (bei Mangel treten Sulfittoxizität und Sulfatmangel auf).
- Xanthindehydrogenase (D-Form, NAD-abhängig) und Xanthin-Oxidase (O-Form, sauerstoffabhängig): katalysieren die Oxidation von ► [Hypoxanthin](#) zu ► [Xanthin](#) und von Xanthin zu ► [Harnsäure](#) (bei Xanthinoxidase-mangel tritt Xanthin im Urin auf, Xanthinsteine!).
- Aldehydoxidase: überlappt sich mit anderen Enzymen bei der Oxidation von heterozyklischen Verbindungen.

Molybdänmangel tritt bei normaler Kost nicht auf, ist aber bei langzeitiger parenteraler Ernährung oder Malabsorption möglich. Die Symptome reichen von Kopfschmerzen über Übelkeit und Tachykardie bis zum Koma, sie werden durch Molybdänzufuhr beseitigt. Eine durch Molybdänmangel bedingte Molybdän-Kofaktor-Defizienz ist eine Erbkrankheit, die durch Mutationen in den Genen MOSC1 oder MOSC2 hervorgerufen wird und bisher als unheilbar galt. In letzter Zeit wurden erste Therapieerfolge mittels Substitution von zyklischem Pyranopterinmonophosphat (cPMP), einem Vorläufermolekül des Molybdänkofaktors, erzielt. Molybdänüberschuss wird rasch ausgeschieden, hohe Mengen führen zu Hyperurikämie und haben regional auch Gicht ausgelöst.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Vollblut, Urin.

Probenstabilität 20 °C 7 Tage, 4–8 °C 14 Tage, –20 °C 1 Jahr.

Präanalytik Spurenelementfreie Abnahmeggeräte und Aufbewahrungsgefäße verwenden. Stahlkanülen prüfen. Seren müssen hämolysefrei sein.

Analytik Elektrothermische Atomabsorptionsspektrometrie, Neutronenaktivierungsanalyse.

Konventionelle Einheit µg/L (d).

Internationale Einheit nmol/L (d).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit nmol/L (d) = 10,423 × µg/L (d), µg/L (d) = 0,09594 × nmol/L (d).

Referenzbereich – Erwachsene Serum/Plasma: <1 µg/L (<10 nmol/L). Vollblut: 1–10 µg/L (10–100 nmol/L). Urin: 10–16 µg/L (100–165 nmol/L) (Rückgauer 2005).

Referenzbereich – Kinder s. Erwachsene.

Indikation Verdacht auf Molybdänmangel, z. B. bei langdauernder parenteraler Ernährung oder bei Resorptionsstörungen

(Dünndarmresektion), unklare toxikologische Beschwerden oder Verdacht auf übermäßige Aufnahme oder Vergiftung.

Interpretation Erhöhte Molybdänwerte im Serum werden bei akuter Hepatitis und anderen hepatobiliären Erkrankungen beobachtet. Zur Diagnose des Mangels ist Molybdän im Urin besser geeignet als im Serum, zur Diagnose der Exposition eignen sich beide Messgrößen. Ergänzende Informationen sind durch die Bestimmung der Xanthinoxidaseaktivität im Erythrozyten und der Harnsäure in Serum oder Urin (bei Überschuss) oder des Sulfits (bei Mangel) zu erhalten.

Diagnostische Wertigkeit Erkennen eines Molybdänmangels bzw. einer übermäßigen Aufnahme, Belastung oder Vergiftung durch Molybdän.

Literatur

- Reiss J, Anke M (2002) Molybdän. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 218–221
- Rückgauer M (2005) Molybdän. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt am Main, S 496–497

Monoaminoxidase im Serum

A. M. Gressner, O. A. Gressner und W. Hubl

Synonym(e) EC 1.4.3.4; MAO; Monoamin-O₂-Oxidoreduktase

Englischer Begriff monoamine oxidase

Definition Es handelt sich um eine im Blut auftretende lösliche MAO, die die oxidative Desaminierung von Monoaminen katalysiert und bei fibroproliferativen Erkrankungen mit erhöhter Aktivität im Serum vorkommt (► [Fibrosekenngrößen](#)). Die Monoaminoxidase bewirkt u. a. den Abbau und die Inaktivierung der ► [Katecholamine](#).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die MAO des Blutes desaminiert ein breites Spektrum von Monoaminen wie Benzylamin, Tyramin, Tryptamin, Dopamin und Phenylethylamin. Weder die physiologische Funktion noch die Herkunft der zirkulierenden Form der MAO sind bekannt. In ihrer Substratspezifität ähnelt sie dem Typ B der in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisierten MAO, aber die Hemmung durch Lathyrogene wie β -Aminopropionitril und die elektrophoretische Mobilität lassen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Enzymen erkennen. Außerdem ist die

Serum-MAO unempfindlich gegenüber Kupferionen, wohingegen die mitochondriale Leber-MAO deutlich inhibiert wird.

Die Monoaminoxidase (MAO, EC 1.4.3.4) kommt in den Mitochondrienmembranen fast aller Gewebe einschließlich der Nervenendigungen vor. Sie zeichnet verantwortlich für die Regulation der Katecholaminspeicher in den peripheren sympathischen Nervenendigungen und stellt ein wesentliches Enzym des Abbaus und der Inaktivierung der Katecholamine dar.

Die MAO hat eine Molmasse von 60 kDa und existiert in 2 Formen als MAO-A und MAO-B. Trotz einer Übereinstimmung der Aminosäuresequenzen von 70 % zeigen beide Enzymtypen hinsichtlich ihrer Geschwindigkeit der Inaktivierung (Halbwertszeiten für MAO-A: 3 Minuten, MAO-B: 8 Stunden) deutliche Unterschiede.

Der enzymatische Abbau der Katecholamine erfolgt mit 2 unterschiedlichen Enzymen, die oxidative Desaminierung mit der Monoaminoxidase (MAO) und die O-Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Im Detail wird Adrenalin zunächst mit der COMT zu Metanephrin und mit der MAO zu 3,4-Dihydroxymandelsäure metabolisiert. In einem zweiten Schritt werden beide Metaboliten mit der MAO bzw. der COMT zum Hauptabbauprodukt der Katecholamine, der Vanillinmandelsäure, umgewandelt.

Das Noradrenalin wird analog zunächst zum Normetanephrin bzw. zur 3,4-Dihydroxymandelsäure und anschließend zur Vanillinmandelsäure abgebaut.

Das Dopamin wird mit der MAO zur 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure desaminiert. Nach der O-Methylierung entsteht hieraus die Homovanillinsäure (HVS). Parallel hierzu wird aus Dopamin mit der COMT das 3-Methoxytyramin gebildet, das ebenfalls zur Homovanillinsäure abgebaut wird.

MAO ist die Zielsubstanz zahlreicher Medikamente, den Monoaminoxidase-Hemmern, die bei neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Die Zunahme der MAO-Aktivität bei älteren Menschen führt über einen verstärkten Abbau zur Absenkung von Noradrenalin und Dopamin. Dieser Abfall wird in Zusammenhang gebracht mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer und Parkinson, sowie mit allgemeinen Alterungsprozessen. Mit MAO-Hemmern versucht man, diesen Prozess aufzuhalten bzw. zu verringern.

Funktion – Pathophysiologie Eine früher postulierte Rolle der MAO bei der Kollagen- (► [Kollagene](#)) und ► [Elastin](#)-Qervernetzung, in Analogie zur ► [Lysyloxidase](#), ist unwahrscheinlich, da die gereinigte Aminooxidase natives Kollagen als Substrat nicht nutzt. Anstiege der Serum-MAO finden sich bei fibroproliferativen Lebererkrankungen, zu deren (Verlaufs-) Beurteilung das Enzym früher diagnostisch eingesetzt wurde.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Probenstabilität Abnahme der Enzymaktivität innerhalb von 48 Stunden bei Raumtemperatur um ca. 30 %/Tag. Im tiefgefrorenen Zustand und bei 4 °C bleibt die Aktivität über ca. 1 Woche weitgehend stabil.

Analytik Direkte Aktivitätsbestimmung durch enzymatische Konversion von Benzylamin in Benzaldehyd erfolgt spektrophotometrisch bei 242 nm, indirekt kann MAO über eine Indikatorreaktion mit Nachweis des entstehenden NH₃ oder H₂O₂ gemessen werden. Alternativ steht eine kolorimetrische Methode im Tris-HCL-Puffer, pH 7,2, mit einem Aminomethyl-Phenylazo-Naphtholsubstrat zur Verfügung, bei der das entstandene Formylphenylazonaphthol nach Cyclohexanextraktion fotometrisch bei 500 nm gemessen wird. Der intraserielle VK bewegt sich bei etwa 4 %, interseriell bei 12 %.

Referenzbereich – Frauen Messtemperatur: 37 °C: 106–674 U/L.

Referenzbereich – Männer Messtemperatur: 37 °C: 148–612 U/L.

Indikation Diagnose und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen.

Interpretation Das früher zur Diagnose und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen eingesetzte Enzym wird heute aufgrund methodischer Probleme, unzureichender diagnostischer Kriterien und unklarer pathophysiologischer Hintergründe nicht mehr in der Klinik eingesetzt. Hierfür stehen andere Fibrosekenngrößen zur Verfügung. Signifikante Aktivitätserhöhungen der MAO sind bei chronisch-aktiven Hepatitiden in 60 % der Fälle und bei 80 % der Patienten mit Leberzirrhose feststellbar.

Diagnostische Wertigkeit Für Leberzirrhose wurden eine diagnostische Spezifität von 90–95 % und eine Sensitivität von nur 60 % ermittelt. Normale Aktivitäten treten hingegen bei akuter Hepatitis, chronisch-persistierender Hepatitis, Verschlussikterus sowie bei den ohne Bindegewebsproliferation einhergehenden Neoplasien der Leber auf. Eine Korrelation zwischen erhöhter MAO und abnormalen Cholestase-, Nekrose- und Syntheseparametern der Leber besteht nicht. Die kombinierte Bestimmung von MAO mit ▶ **N-Acetyl-beta-D-Glukosaminidase**, ggf. auch mit ▶ **β2-Mikroglobulin** und ▶ **Fibronectin** verbessern die diagnostischen Kriterien für Zirrhose bzw. Fibrose.

Monoaminoxidase-A-Mangel: Brunner Syndrom Ein X-chromosomal rezessiv vererbter MAO-A-Mangel führt zur Erkrankung des Brunner-Syndroms mit Verhaltensstörungen und mentaler Retardierung.

Literatur

- Gressner AM (1980) Evaluation of the assay for serum monoamine oxidase – an index of hepatic fibrosis. J Clin Chem Clin Biochem 18:921–927
- Nicotra A, Pierucci F, Parvez H et al (2004) Monoamine oxidase expression during development and aging. Neurotoxicology 25:155–165

Monoamin-O₂-Oxidoreduktase

▶ Monoaminoxidase im Serum

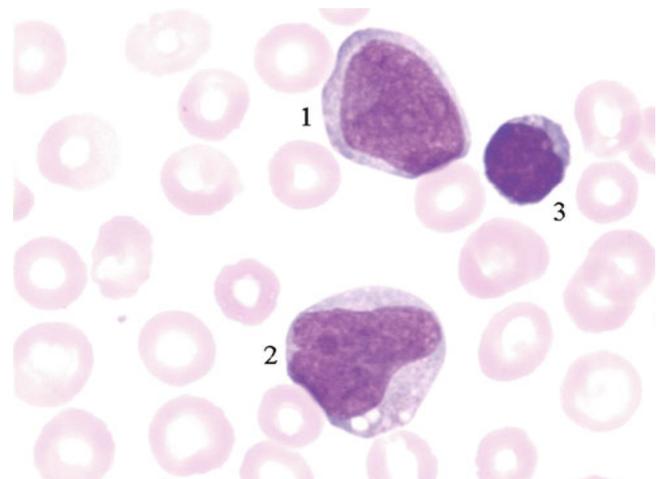
Monoblast

H. Baum

Englischer Begriff monoblast

Definition Morphologisch nachweisbare unreife Progenitorzelle der Monozytopoese.

Die Abbildung zeigt einen Monoblasten (1), daneben einen Promonozyten (2) und einen Lymphozyten (3) im peripheren Blut bei einer AML M5 (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Der Monoblast ist die unreife Progenitorzelle der Monozytopoese. Der Monoblast kann morphologisch nicht sicher vom ▶ **Myeloblasten** unterschieden werden, allerdings erscheint er etwas größer mit leicht gebuchtem Kern und etwas weiterem Zytoplasmasaum. Mit zytochemischen Verfahren – Positivität in der unspezifischen Esteraseaktion – oder immunologischen Methoden (z. B. Expression von CD14) kann der Monoblast von anderen Blasten unterschieden werden (▶ **Monozyten**).

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 290

Monocarbonsäuren

► [Fettsäuren](#)

Monochromator

T. Arndt

Synonym(e) [Gittermonochromator](#); [Prismenmonochromator](#)

Englischer Begriff monochromator

Definition Monochromatoren selektieren Licht einer einheitlichen Wellenlänge (Farbe) oder eines engen Wellenlängenbereichs. Die Zerlegung in die Wellenlängen erfolgt entweder durch Brechung (Prismenmonochromatoren) oder durch Beugung und Interferenz (Gittermonochromatoren).

Beschreibung Prisma und Gitter sind in der Regel drehbar gelagert und gestatten in Abhängigkeit von ihrer Stellung zum einfallenden Licht die Abtrennung von Licht eines entsprechenden, eng begrenzten Wellenlängenbereichs. Im klinischen-chemischen Labor werden Monochromatoren, häufig Gittermonochromatoren, hauptsächlich in Photometern (► [Photometer](#)) eingesetzt.

Literatur

Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Messmethoden, 4. Aufl. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens Test

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) [MAIGA-Test](#)

Englischer Begriff monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens; MAIGA assay

Definition Methode zum Nachweis granulozytärer Antigene und Antikörper durch eine Festphasenimmobilisierung membrangebundener Antigene des Granulozyten.

Funktion:

Die Granulozyten werden in Suspension zunächst mit dem granulozytären Antikörper inkubiert, wobei, abhängig von der Fragestellung, Antigen oder Antikörper spezifiziert sind. Außerdem wird ein monoklonaler Antikörper von der Maus hinzugefügt, der mit einem differenten Epitop der Granulozytenmembran reagiert und die Bindung an die Festphase von Mikrotiterplatten ermöglichen soll. Anschließend werden die Granulozyten mithilfe eines Detergens lysiert und das Solubilisat auf Mikrotiterplatten, deren Oberflächen mit polygonalen Anti-Maus-IgG-Antikörpern von der Ziege beschichtet sind, überführt. Die Detektion spezifischer granulozytärer Antigen-Antikörper-Komplexe erfolgt fotometrisch mithilfe von Peroxidase-konjugierten Anti-Human-IgG-Antikörpern.

Antigene auf neutrophilen Granulozyten des Menschen und die Bildung von Antikörper dagegen sind an der Pathogenese verschiedener klinischer Bilder beteiligt, z. B. febriler Transfusionsreaktionen und der transfusionsbedingten akuten Lungenerkrankung (TRALI) sowie der neonatalen Immunneutropenie, refraktären Granulozytentransfusion und alloimmunem Neutropenie nach Knochenmarktransplantation.

Literatur

Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C (1993) Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens (MAIGA). *Transfus Med* 3:157–162

Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Erythrocyte Antigens Test

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) [MAIEA-Test](#)

Englischer Begriff monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens; MAIEA assay

Definition Methode zum Nachweis erythrozytärer Antigene durch eine Festphasenimmobilisierung membrangebundener Antigene des Erythrozyten.

Funktion:

Die Erythrozyten werden in Suspension zunächst mit dem spezifischen erythrozytären Antikörper inkubiert. Außerdem wird ein monoklonaler Antikörper von der Maus hinzugefügt, der mit einem differenten Epitop der Erythrozytenmembran reagiert und die Bindung an die Festphase von Mikrotiterplatten ermöglichen soll. Anschließend werden die Erythrozyten mithilfe eines Detergens lysiert und das Solubilisat auf Mikrotiterplatten, deren Oberflächen mit polygonalen Anti-Maus-IgG-Antikörpern von der Ziege beschichtet sind, überführt. Die Detektion spezifischer erythrozytärer Antigen-Antikörper-Komplexe erfolgt photometrisch mit Hilfe von peroxidase-konjugierten Anti-Human-IgG-Antikörpern.

Der MAIEA-Test wurde entwickelt, um Blutgruppenantigene zu untersuchen. Anwendungen für die Lutheran-, Yt- und Kell-Blutgruppensysteme sind beschrieben.

Literatur

- Petty AC (1993) Monoclonal antibody-specific immobilisation of erythrocyte antigens (MAIEA). *J Immunol Methods* 161:91–95
- Petty AC, Green CA, Daniels GL (1997) The monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens assay (MAIEA) in the investigation of human red-cell antigens and their associated membrane proteins. *Transfus Med* 7(3):179–188

Monoethylglycinylidid-Test

- [Lidocain-Eliminationstest](#)

Monoklonale Antikörper

- [Antikörper, monoklonale Erzeugung](#)

Monoklonales IgM

- [IgM-Paraprotein](#)

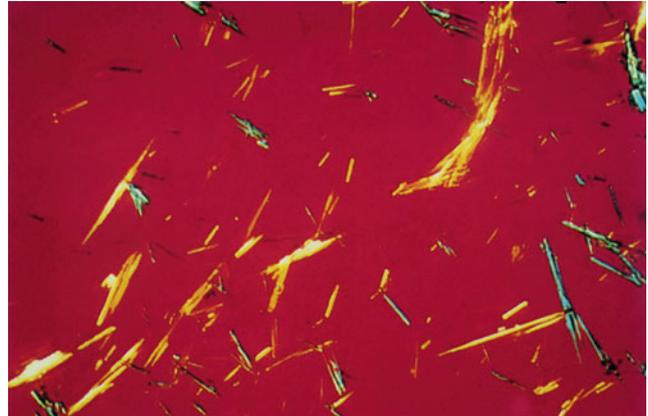
Mononatriumurat-Kristalle

H.-D. Haubeck

Synonym(e) [Harnsäurekristalle](#)

Englischer Begriff monosodium urate (MSU) crystals

Definition Mononatriumurat-Kristalle (s. Abbildung) treten bei der Arthritis urica (Gicht) in der Synovialflüssigkeit auf. Der Nachweis erfolgt polarisationsmikroskopisch. Die folgende Abbildung zeigt den polarisationsoptischen Nachweis von doppelbrechenden Harnsäure-(Mononatriumurat-)Kristallen in der Synovialflüssigkeit:



Beschreibung Mononatriumurat-Kristalle in der Synovialflüssigkeit (► [Synovia-Analyse](#)) sind pathognomonisch für das Vorliegen einer Arthritis urica (Gicht). Sie lassen sich zum Teil auch zwischen den einzelnen akuten Schüben nachweisen. Mononatriumurat-Kristalle erscheinen als stark doppelbrechende nadelförmige Kristalle. Diese liegen z. T. intrazellulär in neutrophilen Granulozyten vor. Eine Bestätigung der Diagnose ist durch Infrarot-Spektroskopie (► [Infrarot-Spektrometrie](#)) möglich.

Literatur

- Rosenthal AK, Mandel N (2001) Identification of crystals in synovial fluid and joints. *Curr Rheumatol Rep* 3:11–16

Mononukleäre Zellen

H. Baum

Englischer Begriff mononucleated cell

Definition Zelle mit einem oder einem einfachen Zellkern.

Beschreibung Unter dem Begriff „mononukleäre Zellen“ werden in der Hämatologie all die Zellen zusammengefasst, die nur einen, meist runden bis ovalen Zellkern haben. Dieser

Gruppe von Zellen werden die polynukleären Zellen (► [Polynukleäre Zellen](#)) mit segmentiertem oder stabförmigem Kern, also neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, gegenübergestellt.

Literatur

Begemann H, Begemann M (1997) Praktische Hämatologie, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 117–118

11β-Monooxygenase-Mutation

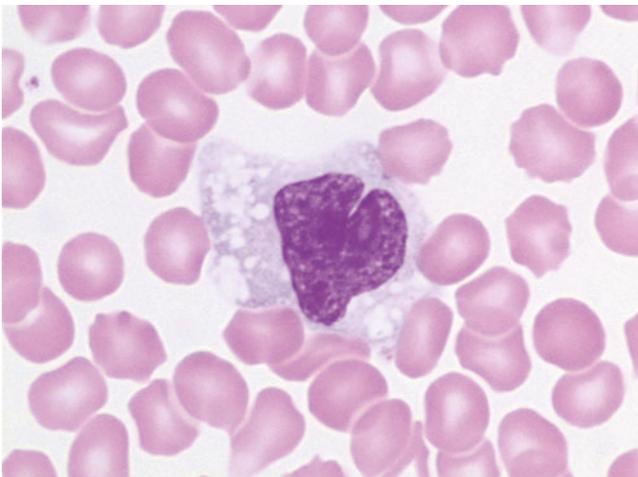
► [CYP450 11B1-Mutation](#)

Monozyten

H. Baum

Englischer Begriff monocyte

Definition Große mononukleäre Zelle der Hämatopoese mit einem weiten, graublauen Zytoplasmasaum und einem bohnenförmigen bis gelappten grobretikulären Zellkern (s. Abbildung; 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Der Monozyt ist die im peripheren Blut und Knochenmark nachweisbare reife Zellform der Monozytopoese. Er ist eine etwa 20–40 µm große Zelle mit einem großen Kern und viel graublauem Zytoplasma. Das ► [Kernchromatin](#) ist grobretikulär, der Kern meist bohnenförmig oder gelappt. Das Zytoplasma erscheint sehr unruhig mit

meist nur vereinzelt nachweisbaren kleinen Granula. Häufig sind auch Vakuolen sichtbar. Der Monozyt hat im peripheren Blut eine sehr kurze Verweildauer und wandert ins Gewebe ab, wo seine endgültige Umwandlung zum gewebespezifischen ► [Makrophagen](#) stattfindet. Der Anteil der Monozyten im Knochenmark beträgt 1,3 % aller kernhaltigen Zellen und 2 % innerhalb der Granulomonopoese. Im peripheren Blut beträgt der Anteil der Monozyten 2–6 % der Gesamtleukozytenzahl (s. a. ► [Monoblast](#)).

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 287–291

Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) [Fetale Erythroblastose](#); [Hämolytische Fetose](#); [Hämolytische Neugeborenenengelbsucht](#)

Englischer Begriff fetal erythroblastosis

Definition Erkrankung von Fetus und Neugeborenem aufgrund einer immunologischen Reaktion der Mutter auf Blutgruppenantigene (► [Blutgruppenantigene](#), [erythrozytäre](#)) des Kindes, die diaplazentar in den mütterlichen Kreislauf übergetreten sind. Die daraufhin in der Mutter gebildeten Antikörper passieren die Plazenta, gelangen in den Fetus und verursachen hier eine Hämolyse. Das klinische Bild des Neugeborenen ist vor allem durch eine schwere Anämie sowie Ikterus geprägt und führt häufig zum Tode.

Pathophysiologie Die Ursache eines Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum ist eine Blutgruppenunverträglichkeit (v. a. bei Rhesus- oder AB0-Inkompatibilität) zwischen Mutter und Kind. Besonders bei Rhesus-positiven Kindern Rhesus-negativer Mütter und bei Kindern mit den Blutgruppen A oder B von Müttern mit der Blutgruppe 0 wird diese Erkrankung beobachtet. Die mütterlichen Antikörper des Rhesus- (► [Rhesus-Blutgruppensystem](#)) und Kell-Blutgruppensystems (s. ► [Kell-Blutgruppensystem](#)) reagieren überwiegend nur mit fetalen Erythrozyten, Anti-AB-Antikörper darüber hinaus auch mit extraerythrozytären A- und

B-Merkmalen. Eine verstärkte Sensibilisierung des mütterlichen Immunsystems erfolgt vor allem durch vorausgegangene Schwangerschaften (auch nach Fehlgeburten) und früheren Bluttransfusionen.

Nach diaplazentarem Übertritt binden die mütterlichen Antikörper an die Erythrozyten des Kindes und bewirken dort deren beschleunigten Abbau in der Milz. Der Verlust der fetalen Erythrozyten wird durch eine verstärkte Neubildung zum Teil kompensiert. Ist der Abbau jedoch stärker als die Neubildung, entwickelt das Kind schon im Mutterleib eine erhebliche Anämie, in deren Folge es zu einer Sauerstoffunterversorgung des gesamten Organismus mit verminderter Herzleistung kommt. Generalisierte Ödeme mit Pleuraerguss und Aszites sind daher weitere Symptome. Das Vollbild dieses Zustands wird auch als Hydrops fetalis bezeichnet. Die Therapie umfasst eine intrauterine Bluttransfusion. Nach der Geburt werden bei dem Neugeborenen Blutaustauschtransfusionen durchgeführt. Zur Behandlung des Ikterus und Begegnung zerebraler Schäden erfolgt auch eine Behandlung mit UV-Licht (Phototherapie).

Die Vorbeugung einer Rhesus- und AB0-Inkompatibilität mit der Folge eines Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum ist in den Richtlinien der Bundesärztekammer mit quasi gesetzlicher Verordnung geregelt (► [Anti-D-Prophylaxe](#); ► [AB0-Kompatibilität-Inkompatibilität](#)).

Literatur

- Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Zweite Richtlinienanpassung 2010, Deutscher Ärzteverlag, Köln
- Eckstein R, Zimmermann R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin, 7. Aufl. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München

Morgenurin

W. G. Guder

Synonym(e) [Spontanurin am Vormittag](#)

Englischer Begriff first morning urine; second morning urine; spot urine in the morning

Definition Erster Morgenurin: erste Urinportion, die spontan nach einer nächtlichen Bettruhe und mindestens 4 Stunden, besser 8 Stunden nach der letzten Blasenentleerung gewonnen wird.

Zweiter Morgenurin: Spontanurin, der im Laufe des Vormittags nach dem ersten Morgenurin spontan gelassen wird. Dieser wird üblicherweise 2–4 Stunden nach dem ersten Morgenurin gewonnen.

Beschreibung Morgenurin, gewonnen als ► [Mittelstrahlurin](#), stellt das Standardmaterial für die erste Untersuchung von Urin mit ► [Teststreifen](#) und/oder Sedimentanalyse (► [Urinstatus](#)) dar. Dabei hat der erste Morgenurin den Vorteil, dass er üblicherweise höher konzentriert ist, länger in der Blase verweilt und daher qualitativ gemessene Analyte empfindlicher erfasst werden (Teststreifen für Proteine, Nitrit, Ketone, Sedimentbestandteile). Auf der anderen Seite bietet der zweite Morgenurin die Möglichkeit, dass er zur Zeit der ambulanten Untersuchung gewonnen werden kann. Die stärker variable Konzentration kann bei einigen modernen Teststreifen und quantitativen Bestandteilen (z. B. Einzelproteinen) durch gleichzeitige Messung von ► [Kreatinin](#) und/oder der relativen Dichte durch Leitfähigkeitsmessung (► [Leitfähigkeit des Urins](#)) korrigiert werden, sodass keine Unterschiede in der Aussage zum ersten Morgenurin und zum Sammelurin mehr auftreten.

Die Schwierigkeiten, bei älteren Patienten einen ersten Morgenurin zu gewinnen, lassen die Zahl spontan gelassener Urine am Vormittag als Untersuchungsmaterial zunehmen.

Literatur

- Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Halander H, Hofmann W, Guder WG (2000) European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 60-(Suppl 231)

Morphin, in Opium

► [Mohn](#)

Morphin(derivate)

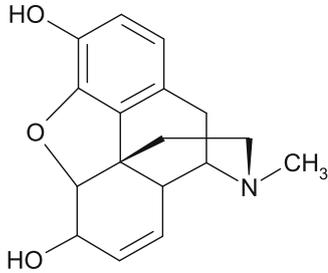
C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Opiate](#)

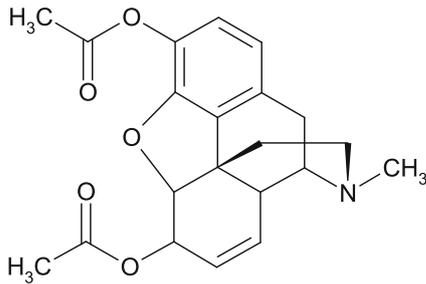
Englischer Begriff morphine and morphine derivatives

Definition Narkoanalgetika.

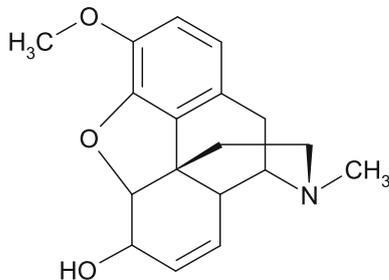
Strukturformel Morphin:



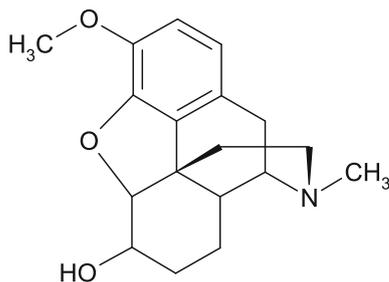
Strukturformel Diacetylmorphin (Heroin):



Strukturformel Codein:



Strukturformel Dihydrocodein:



Molmasse Morphin: 303,4 g; Heroin: 369,4 g; Codein: 317,4 g; Dihydrocodein: 301,4 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Heroin (Diacetylmorphin, Diamorphin) wird wegen der schlechten Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation intravenös zugeführt und rasch zu 6-Monoacetylmorphin (6-MAM) abgebaut, das langsamer weiter zu Morphin deacetyliert wird (s. folgende Tabelle). Geringe Mengen 6-MAM finden sich im Urin, neben geringen Mengen Morphin und überwiegend Morphinglukuroniden.

Abbau der Morphin(derivate):

Morphin(derivat)	Halbwertszeit (h)	Bioverfügbarkeit (%)
Diamorphin	0,03–0,06	
6-Monoacetylmorphin	0,5	
Morphin	1–4	25
Codein	2–4	50
Dihydrocodein	3–4	20

Pathophysiologie Bei akuter Vergiftung mit Opiaten tritt insbesondere eine Lähmung des Atemzentrums mit Koma und Miose der Pupillen ein.

Untersuchungsmaterial Urin, Plasma, Serum, Haare, Schweiß, Speichel.

Analytik Immunoassay (Urin), HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Nachweis von Drogenabusus. Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation Immunoassays erfassen mit unterschiedlicher Empfindlichkeit nur Substanzen, die mit Morphin chemisch nahe verwandt sind und in entsprechend hoher Konzentration im Urin vorliegen. Da Morphin überwiegend glukuronidiert ausgeschieden wird und die Konjugate mit den Antikörpern nicht oder nur schlecht reagieren, ist eine der Analyse vorangehende Hydrolyse empfehlenswert. Der chromatographisch-massenspektrometrische Nachweis der Opiate ist forensisch beweisend. Morphin im Urin kann auf der Zufuhr von Heroin, Morphin, Codein oder Mohnkuchen beruhen. Heroinabusus ist bewiesen, wenn im Urin zusätzlich 6-MAM nachgewiesen wurde. Heroin selbst ist angesichts seiner kurzen Halbwertszeit im Plasma oder Urin nicht nachweisbar. Bei Heroinabhängigen entwickelt sich eine Toleranz, die im Laufe der Zeit erhebliche Dosissteigerungen erforderlich macht. Es können Konzentrationen im Plasma auftreten, die bei nicht toleranten Probanden tödlich sind (s. folgende Tabelle). Antidot einer Opiumintoxikation ist Naloxon.

Plasmakonzentrationen:

Morphin(-derivat)	Plasmakonzentration (mg/L)		
	Therapeutisch	Toxisch	Komatös-letal
Codein	0,025–0,25	≥0,5	≥1,8
Dihydrocodein	0,03–0,25	≥1	≥2
Morphin	0,01–0,10	≥0,1	≥0,1–4

Literatur

Käferstein H, Sticht G (2009) Morphine and morphine derivatives. In: Külpmann WR (Hrsg) Clincial toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 240–249

Morulazelle

- ▶ [Grape cells](#)

Mosaikverteilung der mitochondrialen DNA

- ▶ [Heteroplasmie](#)

Motilin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Englischer Begriff motilin

Definition Im Gastrointestinaltrakt weit verbreitetes, vorwiegend in Duodenum und Jejunum konzentriertes niedermolekulares Polypeptidhormon mit stark stimulierender Wirkung auf die Kontraktion der glatten Muskulatur im oberen Gastrointestinaltrakt. Motilin ist strukturell und funktionell dem Peptid Ghrelin ähnlich (36 % Sequenzhomologie).

Beschreibung Das vorwiegend in den M-Zellen der Mukosa des proximalen Darmabschnitts (Duodenum, Jejunum), aber auch im Hirn synthetisierte, 22 Aminosäuren große (Molmasse 2,7 kDa), saure Polypeptidhormon wird unter den Sekretionsreizen eines alkalischen pH-Werts im Duodenum und nach Fettaufnahme in die Zirkulation sezerniert. Sekretion erfolgt während des Nüchternzustands periodisch in Intervallen von etwa 100 Minuten. Sekretionsinhibitoren sind ▶ [Somatostatin](#) und orale Glukoseaufnahme. Keine strukturellen Homologien mit anderen gastrointestinalen Hormonen. Wirkungen werden über Ca^{2+} -Flux-regulierende Motilinrezeptoren vermittelt: Regulation des gastrointestinalen Motilitätsprofils durch Stimulation der glatten Muskelkontraktion im oberen Gastrointestinaltrakt (Fundus, Antrum, Duodenum), Erhöhung der Sphinkterkontraktion im unteren Ösophagus, Gallenblasenkontraktion. Erythromycin und verwandte Antibiotika wirken als Nicht-Peptid-Motilin-Agonisten über den authentischen Motilinrezeptor. Serumkonzentration stark methodenabhängig. Richtwert: 16–28 pmol/L. Konzentrationserhöhungen bei akuter Diarrhö, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

Konzentrationsbestimmung mit kompetitivem Radioimmuno- und zeitaufgelöstem Fluoreszenz-(Europium-) ▶ [Immunoassay](#) (▶ [Fluoreszenz, zeitaufgelöste](#)).

Literatur

Chen CY, Tsai CY (2012) Ghrelin and motilin in the gastrointestinal system. *Curr Pharm Des* 18(31):4755–4765
 Poitras P, Peeters TL (2008) Motilin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15(1):54–57

Mottzelle

- ▶ [Grape cells](#)

MPA

- ▶ [Synthacain](#)

M2-PK

- ▶ [Tumor-M2-Pyruvatkinase](#)

MPO

- ▶ [Myeloperoxidase](#)

MPO-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Myeloperoxidase](#)

MPS-Elektrophorese

- ▶ [Mukopolysaccharid-Elektrophorese](#)

MRD-Diagnostik

- ▶ [Minimal Residual Disease](#)

MRM

- ▶ [LC-MS](#)
- ▶ [Massenspektrometrie](#)

mRNA

J. Arnemann

Synonym(e) Boten-RNA

Englischer Begriff messenger RNA; mRNA

Definition Die Boten-RNA (mRNA) ist das durch die RNA-Polymerase II transkribierte einsträngige Ribonukleinsäuremolekül analog zur DNA-Matrize.

Beschreibung Im Gegensatz zu Prokaryonten, bei denen eine Transkription von DNA zu mRNA im Zytoplasma erfolgt, findet bei den Eukaryonten die Transkription im Zellkern statt. Mittels der RNA-Polymerase II wird die genomische DNA eines Gens, beginnend vom Transkriptionsstartpunkt (► [Transkription](#)) und mithilfe von weiteren Transkriptionsfaktoren in prä-mRNA oder hnRNA („heteronucleic RNA“) umschrieben. Hierbei werden die Thymidinmoleküle der genomischen DNA durch für die RNA spezifische Uracilmoleküle ersetzt. Am Transkriptionsstartpunkt wird durch 7-Methylguanin eine sog. Cap-Struktur eingebaut, die zum einen zum Schutz, aber zu einem späteren Zeitpunkt auch zur Anbindung an Ribosomen dient. Das Ende des Transkripts wird durch eine Polyadenylierung mit einem Poly(A)-Schwanz versehen, ebenfalls zum Schutz, aber auch für einen Transport ins Zytoplasma.

Durch den Prozess des Spleißens werden aus der prä-mRNA die nicht kodierenden Intronabschnitte herausgeschnitten und die verbleibenden kodierenden Exonabschnitte zur mRNA zusammengefügt.

Die reife mRNA lässt sich in Bereiche einteilen, die in eine Aminosäuresequenz translatiert werden und welche, die nicht translatiert werden. So werden die flankierend, jeweils im 5'- und 3'-Bereich der mRNA gelegenen regulatorischen Bereiche, die als 5'-UTR („untranslated region“) bzw. 3'-UTR definiert sind, nicht in eine Aminosäuresequenz translatiert. Der zwischen diesen UTRs gelegene Abschnitt der mRNA wird vom Startcodon und dem Stoppcodon der Translation begrenzt und als offener Leserahmen bezeichnet.

Die reife mRNA wird durch die Kernporen ins Zytoplasma transportiert, wo sie an den Ribosomen anlagert und als Matrize für die Proteinsynthese fungiert.

Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

MRSA

W. Stöcker

Synonym(e) Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; ORSA; Oxacillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Englischer Begriff methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Definition *S.-aureus*-Stämme mit erworbener Methicillinresistenz.

Beschreibung des Erregers Generell gilt *S. aureus* innerhalb der Gattung der Staphylokokken (grampositive, fakultativ anaerobe Kokken) als ausgesprochen pathogen, der Erreger kolonisiert aber auch bei 20–50 % der gesunden Normalbevölkerung die Haut, insbesondere im Bereich des vorderen Nasenvorhofs und des Perineums. Er verursacht drei Viertel aller Wundinfektionen, 50 % aller Osteomyelitiden, 30 % aller Fälle von Sepsis und Endokarditis und 10 % aller Pneumonien.

Die ersten MRSA-Stämme traten im Jahr 1961 bereits kurz nach Einführung der β -Laktamase-widerstandsfähigen Penicilline (Methicillin, Oxacillin) auf. Die Methicillinresistenz beruht auf der Determinante *mec*, bestehend aus dem *mecA*-Gen und regulatorischen Abschnitten, die auf einem mobilen genetischen Element, dem „Staphylococcus cassette chromosome *mec*“ (SCC*mec*) lokalisiert sind. *MecA* kodiert für ein modifiziertes Penicillinbindeprotein PBP2A, das eine sehr niedrige Affinität für β -Lactam-Antibiotika aufweist – Methicillin-resistente Staphylokokken sind daher resistent gegen alle β -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme).

Oft weisen MRSA Mehrfachresistenzen gegen eine Reihe verschiedener anderer Antibiotikagruppen auf, wie z. B. Aminoglykoside, Fluorchinolone, Makrolide und Lincosamide, weshalb die therapeutischen Möglichkeiten auf wenige Reserveantibiotika (z. B. Glykopeptide oder neuere Substanzen wie Linezolid, Daptomycin oder Tigecyclin) limitiert sein können.

MRSA sind weltweit verbreitet und besitzen eine große Bedeutung als Verursacher nosokomialer Infektionen. Man unterscheidet *S.-aureus*-Stämme, die durch den Aufenthalt in Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen erworben werden können („healthcare-associated MRSA“ – haMRSA) von denen außerhalb von Pflegeeinrichtungen erworbenen Stämmen („community-acquired MRSA“ – caMRSA). Die haMRSA-Prävalenzen variieren von Land zu Land sehr stark. Während in den Niederlanden und in Skandinavien der Anteil von MRSA an allen untersuchten *S.-aureus*-Isolaten aufgrund

eines guten Krankenhaushygienestandards unter 1 % liegt, weisen Süd- und Westeuropa hohe Prävalenzraten von über 40 % auf. In Deutschland stieg die Prävalenz im Zeitraum von 1995–2001 von ca. 8 auf 20 %.

Über die ambulant erworbenen caMRSA-Stämme wird in den letzten Jahren vermehrt berichtet, sie verfügen häufig über den Virulenzfaktor PVL (Panton-Valentine-Leukozidin), wodurch sie eine erhöhte Pathogenität besitzen. MRSA-Infektionen sind mit hoher Morbidität und Letalität und mit erheblichen Kosten für Pflege und Therapie verbunden. Der Prävention wird daher große Bedeutung beigemessen.

Labordiagnostik Für den Befund MRSA muss für das jeweilige Isolat stets sowohl die Speziesdiagnose *S. aureus* gesichert sein, als auch dessen Oxacillin- bzw. Cefoxitinresistenz einwandfrei nachgewiesen werden. Die Überprüfung der Methicillinresistenz wird dadurch erschwert, dass ihre phänotypische Ausprägung in vitro nur bei einem Teil der Bakterienpopulation vorliegen kann. Das übliche Antibiotogramm mit Oxacillin zeigt dies nicht zuverlässig an; besser eignen sich Cefoxitin-Testplättchen. Referenzmethode ist die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) nach DIN (58940) oder CLSI (M100-S15, MIC Testing). Alternative Verfahren sind Screeningtests unter Verwendung von Müller-Hinton-Agar mit 4 % NaCl und 6 mg/L Oxacillin oder Nähragar mit Zusatz von Cefoxitin und chromogenem Substrat für die alkalische Phosphatase (DIN 58940-31).

Ein kommerziell erhältlicher Agglutinationstest erlaubt die Bestätigung der Methicillinresistenz über den Nachweis des PBP 2a. Goldstandard ist der molekulare Nachweis des *mecA*-Gens mittels PCR. Mittlerweile stehen auch molekulare Testkits zur Verfügung, die zusätzlich zum *mecA*-Gen-Nachweis die Speziesdifferenzierung von *S. aureus* einschließen.

Literatur

- Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Towner KJ, Wren MWD, Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society, Infection Control Nurses Association (2005) Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 56:1000–1018
- Fachtagung der AG (2005) Nosokomiale Infektionen am Robert-Koch-Institut Berlin zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA. *Epidemiol Bull* 5:31–38
- Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr (2015) *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 28(3):603–661
- Vysakh PR, Jeya M (2013) A comparative analysis of community acquired and hospital acquired Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Diagn Res* 7(7):1339–1342

MS

- ▶ [Massenspektrometrie](#)

MSA-3

- ▶ [Autoantikörper gegen CENP-F](#)

MSH

- ▶ [Melanozyten-stimulierende Hormone \(MSH\)](#)

MSK19

- ▶ [Lutheran-\(LU-\)Blutgruppensystem](#)

MS/MS

- ▶ [Massenspektrometrie](#)

MS/MS^{all}

B. Güssregen

Synonym(e) [All ion fragmentation](#); [MS/MS^E](#)

Englischer Begriff [MS/MS^{all}](#)

Beschreibung Eine „Data-independent“-Messmethode in der Massenspektrometrie, bei der ohne Präselektion der Präkursor-Ionen MS/MS-Spektren aufgenommen werden. MS/MS^{all} findet Anwendung z. B. in der Analytik von Lipiden.

Literatur

- Barcelo D (2016) Applications of time-of-flight and orbitrap mass spectrometry in environmental, food, doping, and forensic analysis. Elsevier, Amsterdam

MS/MS^E

- ▶ [MS/MS^{all}](#)

MSⁿ

B. Güssregen

Beschreibung Unter MSⁿ versteht man in der ▶ [Massenspektrometrie](#) MS/MS-Experimente, wobei n die Anzahl der MS/MS-Experimente angibt. Im ersten MS/MS-Experiment werden Fragmente erzeugt, die dann in den nächsten MS/MS-Experimenten weiter fragmentiert werden. MSⁿ dient häufig der Strukturaufklärung von unbekanntem Metaboliten und der Peptidsequenzierung.

MS-Office-Datenübergabe

O. Colhoun

Englischer Begriff MS office data transfer

Definition Fähigkeit des ▶ [Labor-EDV-Systems](#), Daten über eine Standardschnittstelle an ein Programm der Office-Familie von Microsoft zu übertragen.

Beschreibung Eine Datenübergabe an eines der Microsoft-Office-Programme (meist Tabellenkalkulation Excel oder Datenbank Access) dient der flexiblen Aufbereitung und Selektion von Daten der Labor-EDV. Als Schnittstelle bieten sich ODBC (Open Database Connectivity: standardisierte Anwendungsprogrammierschnittstelle; ▶ [ODBC-Abfrage](#)) und SQL (Structured Query Language: Abfragesprache zur Bearbeitung der Inhalte relationaler Datenbanken; ▶ [SQL-Abfrage](#)) an. Eine einfache Form der Datenübergabe bei fehlender ODBC- oder SQL-Fähigkeit des Labor-EDV-Systems ist der Export vorselektierter Labordaten in eine Textdatei mit Feldbezeichnern zum Export in die Office-Anwendung.

MT

- ▶ [Metallothionein](#)

mtDNA

- ▶ [Mitochondriale DNA](#)

MTHFR

- ▶ [5,10-Methylen tetrahydrofolatreduktase](#)

MTHFR-Mutation

- ▶ [5,10-Methylen tetrahydrofolatreduktase-Mutation](#)

MT-MMP

- ▶ [Matrix-Metalloproteinasen](#)

MTP

- ▶ [Triglyzerid-Transferprotein, mikrosomales](#)

MTX

- ▶ [Methotrexat](#)

Mucin-Clot-Bildung

- ▶ [Mucin-Clot-Test](#)

Mucin-Clot-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Mucin-Clot-Bildung](#)

Englischer Begriff mucin clot test

Definition In der Synovialflüssigkeit zur Grobdifferenzierung in entzündliche und degenerative Gelenkerkrankungen eingesetzter Fällungstest von ► [Hyaluronan](#).

Beschreibung Der heute weitgehend durch quantitative Hyaluronanbestimmung und Viskositätsmessung (► [Viskosimetrie](#), ► [Viskosität der Synovialflüssigkeit](#)) ersetzte, subjektiv zu bewertende Test erlaubt eine Semiquantifizierung der Hyaluronankonzentration der Synovialflüssigkeit. Nach Zugabe von einigen Tropfen Synovialflüssigkeit in ein Reagenzglas, das mit 3 mL 5 %iger Essigsäure gefüllt ist, ergibt sich bei degenerativen Gelenkerkrankungen ein positiver Fällungstest, d. h. ein Niederschlag, der um einen Glasstab wickelbar ist. Bei entzündlichen Gelenkerkrankungen hingegen bleibt der Niederschlag flockig und lässt sich nicht um einen Glasstab wickeln. Die Unterschiede zwischen beiden Fällungsarten sind jedoch schwer zu beurteilen und eignen sich nicht für eine exakte differenzialdiagnostische Aussage.

Literatur

Kleesiek K (1980) Gelenkerkrankungen: Klinisch-chemische und pathobiochemische Befunde zur Differenzialdiagnose der Gelenkerkrankung. Med Welt 31:1609–1617

Mucin-Faden-Test

► [Viskosität der Synovialflüssigkeit](#)

Mucin-like cancer associated antigen

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) MCA

Englischer Begriff mucin-like cancer associated antigen

Definition MCA ist ein 350–500 kDa schweres muzinöses Glykoprotein.

Struktur MCA ist ein hoch molekulares Kohlenhydratantigen mit einer hohen Zahl geladener Gruppen wie *N*-Acetylsialinsäure, Fukose, Galaktose und Galaktosamin, die über Threonin und Serin an eine Proteinstruktur gebunden sind. Das muzinähnliche Antigen liegt auf der Polypeptidkette repetitiv vor und wird durch den monoklonalen Antikörper b-12 erkannt.

Molmasse 350–500 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Immunhistologisch detektiert der b-12-Antikörper normales Gewebe der Brustdrüse und der Niere; außerdem werden Mammakarzinome und Adenokarzinome anderer Genese dadurch erkannt.

Halbwertszeit 2–5 Tage.

Funktion – Pathophysiologie MCA kann wie alle Muzinmarker zu Therapiekontrolle und Nachsorge des Mammakarzinoms eingesetzt werden. Wegen nicht vorhandener Komplementarität zu ► [Carbohydrate antigen 15-3](#) und MCA ist eine Kombination nicht sinnvoll. Als Zweitmarker empfiehlt sich CEA (► [Carcinoembryonales Antigen](#)).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Liquor, Pleura-, Aszitesflüssigkeit.

Analytik ► [Enzymimmunoassay \(EIA\)](#), ► [Radioimmunoassay \(RIA\)](#), ► [Immunradiometrischer Assay \(IRMA\)](#).

Konventionelle Einheit U/mL (kU/L).

Referenzbereich – Erwachsene Empfohlener Referenzbereich im Serum bis 15 kU/L (methodenabhängig).

Indikation Therapiekontrolle und Nachsorge beim Mammakarzinom (mit CEA).

Interpretation Neben dem Mammakarzinom kann MCA auch bei Karzinomen des Kolons, des Pankreas, der Gallengänge, der Leber, der Lunge, des Ovars, des Endometriums, der Zervix, der Niere sowie der Prostata erhöht sein.

Hinsichtlich benigner Erkrankungen sind gutartige Lebererkrankungen und benigne Erkrankungen der Brust als Einflussgrößen zu nennen.

Diagnostische Wertigkeit Mammakarzinom: Therapiemonitoring, Rezidiverkennung (mit CEA).

Literatur

Lamerz R (2007) MCA. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1313–1316
Stieber P, Heinemann V (2008) Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. J Lab Med 32:339–360

Muconsäure

► [Benzol](#)

Mukopolysaccharid-Elektrophorese

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) GAG-Elektrophorese; Glykosaminoglykan-Elektrophorese; MPS-Elektrophorese

Englischer Begriff separation of mucopolysaccharides by electrophoresis

Definition Trennung der Mukopolysaccharide (MPS), wie Heparansulfat, Dermatansulfat, Chondroitinsulfat und Keratansulfat, aus Urin mittels diskontinuierlicher eindimensionaler ▶ [Elektrophorese](#).

Physikalisch-chemisches Prinzip Die Trennung der Mukopolysaccharide erfolgt mittels Elektrophorese auf einer Titan-III-Celluloseacetatplatte. Hierbei wird ein dreistufiges Elektrophoreseprogramm durchgeführt, wobei die Stromstärke und die Laufzeit variiert werden. Des Weiteren wird der Gehalt an Ethanol im Elektrophoresepuffer bei jeder weiteren Elektrophoresestufe erhöht. Die Mukopolysaccharide haben eine unterschiedliche Affinität zur Titan-III-Celluloseacetat-Beschichtung bzw. dem jeweiligen Elektrophorespuffer bei angelegtem elektrischen Feld. Dadurch kommt es zu unterschiedlichen Laufstrecken jedes einzelnen Mukopolysaccharids auf der Titan-III-Celluloseacetat-Beschichtung und somit zu deren Trennung (Abb. 1). Das benötigte Urinvolumen ist Kreatinin-abhängig.

Einsatzgebiet Bei Verdacht auf Vorliegen einer lysosomalen Speichererkrankung, im Speziellen auf Mukopoly-

saccharidose. Nachweis spezifischer Mukopolysaccharide im Urin. Hinweis auf folgende Krankheiten: Mukopolysaccharidose I–VI.

Untersuchungsmaterial Urin (24-Stunden-Sammelurin oder Morgenurin): 10 mL.

Instrumentierung Kühlbare horizontale Elektrophoreseeinheit, pH-Meter, Zentrifuge.

Spezifität Sehr gut bei Vorliegen einer Mukopolysaccharidose VI, gut bei Vorliegen einer Mukopolysaccharidose I, II, IIIA–D, IVA und VI, wobei Mukopolysaccharidose I und II sowie IIIA–D nicht voneinander unterschieden werden können.

Sensitivität Gut bei Mukopolysaccharidose I, II, IIIA–D und IV, mäßig bei IVA und VI.

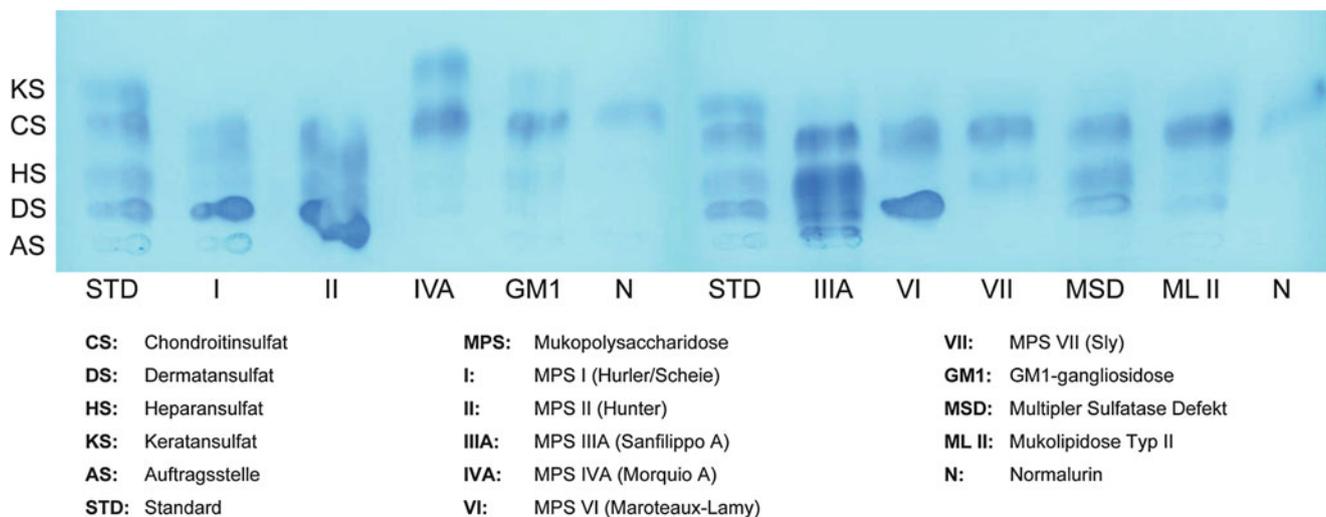
Fehlermöglichkeit Spontanurine können zu einem falsch negativen Ergebnis führen. Heparin zeigt ein ähnliches Laufverhalten wie Dermatansulfat und kann somit leicht mit diesem verwechselt werden.

Folgende Medikationen können zu einer erhöhten Mukopolysaccharid-Ausscheidung im Urin führen:

- Penicillin
- Phenobarbital

Folgende Erkrankungen können mit einer erhöhten Mukopolysaccharid-Ausscheidung einhergehen:

- Dermatomyositis
- Erythrodermia psoriatica
- Rheumatoide Arthritis
- Diabetes mellitus



Mukopolysaccharid-Elektrophorese, Abb. 1 Eindimensionale diskontinuierliche MPS-Elektrophorese. Mustergel mit typischen Bandenmustern

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Wird an 2 aufeinanderfolgenden halben Tagen durchgeführt. Eine Automatisierung erscheint nicht sinnvoll, da die Methode nicht nur aus reinen Pipettierschritten besteht, sondern auch bei einigen Schritten das menschliche Auge erfordert.

Die Kosten sind für diese Screeningmethode relativ hoch, da insbesondere die verwendeten Standardsubstanzen, wie z. B. Heparansulfat und Keratansulfat, recht teuer sind.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Bei dringendem klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Mukopolysaccharidose sollte zuerst die Mukopolysaccharid-Elektrophorese durchgeführt werden, um die daran anschließende Enzymanalytik stärker einzugrenzen. Die Mukopolysaccharid-Elektrophorese allein reicht nicht zur Diagnosestellung aus.

Literatur

Hopwood JJ, Harrison JR (1982) High-resolution electrophoresis of urinary glycosaminoglycans: an improved screening test for the mucopolysaccharidoses. *Anal Biochem* 119:120–127

Mukopolysaccharide und Glykosaminoglykane

F. Bürger

Synonym(e) Glykosaminoglykane; GAGs

Englischer Begriff mucopolysaccharides; glycosaminoglycans

Definition Mukopolysaccharide ist ein veralteter Begriff für Glykosaminoglykane (GAGs). GAGs sind Polysaccharidketten aus unverzweigten, O- und/oder N-sulfatierten und -acylierten Aminozuckern. Diese Polysaccharidketten hängen wiederum an einem Proteinskelett und bilden so die Proteoglykane, die neben Kollagen die Grundsubstanz der extrazellulären Matrix sind. Zu den GAGs gehören Heparansulfat, Dermatan-sulfat, Keratansulfat, Chondroitinsulfat und Hyaluronan.

Struktur ► Glykosaminoglykane.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination S. a. ► Glykosaminoglykane sowie ► Heparansulfat-Proteoglykane, ► Keratansulfat-Proteoglykane, ► Chondroitinsulfat-Dermatan-sulfat-Proteoglykane und ► Hyaluronan.

Die GAGs sind aufgrund ihrer Sulfat-, Sulfonat- und/oder Carboxylgruppen wasserlösliche Poly-Anionen und reagieren sauer. Durch die Fähigkeit, Wasser aufzunehmen, verleihen sie dem Gerüst, vor allem dem Bindegewebe, dem Knorpel, den Bandscheiben, aber auch dem Glaskörper des Auges, seine Elastizität. Darüber hinaus spielen die GAGs aufgrund ihrer Lokalisation an der extrazellulären Matrix auch eine Rolle bei interzellulären Prozessen, wie Anhaften, Kommunikation und/oder Erkennung.

Pathophysiologie Störungen des Abbaus von GAGs führen zu einer wichtigen Untergruppe lysosomaler Speichererkrankungen, den Mukopolysaccharidosen (Tab. 1).

Mukopolysaccharide und Glykosaminoglykane, Tab. 1 Mukopolysaccharidosen (MPS)

MPS	Krankheit	Enzymdefekt	Erhöhte GAGs	Gen-Locus
I	Hurler (IH)	α -L-Iduronidase	Dermatansulfat ↑↑	4p16.3
	Hurler-Scheie (IHS)		Heparansulfat ↑	
	Scheie (IS)			
II*	Hunter	Iduronat-Sulfatase	Dermatansulfat ↑↑	Xq28
			Heparansulfat ↑	
IIIA	Sanfilippo A	Heparan-N-Sulfatase	Heparansulfat ↑↑	17q25.3
IIIB	Sanfilippo B	α -N-Acetylglucosaminidase	Heparansulfat ↑↑	17q21.2
IIIC	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: α -Glucosamin-Acetyltransferase	Heparansulfat ↑↑	8p11.21
IIID	Sanfilippo D	α -N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase	Heparansulfat ↑↑	12q14.3
IVA	Morquio A	Galaktose-6-Sulfatase	Keratansulfat ↑	16q24.3
IVB	Morquio B	β -Galaktosidase	Keratansulfat ↑	3p22.3
VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	Dermatansulfat ↑↑	5q14.1
VII	Sly	β -Glukuronidase	Chondroitinsulfat ↑	7q11.21
			Heparansulfat ↑	
			Dermatansulfat ↑	
IX	Natowicz	Hyaluronidase I	Hyaluronan	3p21.31

Anmerkungen:

MPS I (Scheie) wurde ursprünglich als MPS V geführt. Als der Enzymdefekt identifiziert wurde, stellte man fest, dass es sich um eine „milde“ Form der MPS I handelt. Um Konfusionen zu vermeiden, wurde der Begriff MPS V nicht mehr verwendet.

Ein Enzymdefekt wurde entdeckt und als MPS VIII deklariert. Kurz darauf wurde festgestellt, dass es sich um einen Laborfehler gehandelt hatte. Daraufhin wurde auch der Begriff MPS VIII nicht mehr verwendet.

*MPS II wird als einzige MPS-Erkrankung nicht autosomal rezessiv vererbt, sondern X-chromosomal rezessiv.

Abhängig von dem Enzymdefekt ist der Abbau von Heparansulfat, Dermatanulfat, Keratansulfat und/oder Chondroitinsulfat gestört. Bei einer Störung im Abbau der GAGs akkumulieren diese in den Lysosomen, was vor allem zu Organomegalien führt. Darüber hinaus können die nicht abgebauten GAGs außerhalb der Lysosomen Entzündungsprozesse und Immunantworten aktivieren. Weiterhin können sie die Expression von Proteasen hochregulieren und so die Apoptose von Geweben wie Gelenken und Knochen einleiten. Dies führt dann zu Skelettdeformitäten und/oder zu Störungen des Zentralnervensystems. Überschüssige GAGs werden vom Körper über den Urin ausgeschieden.

Untersuchungsmaterial Urin, Morgenurin, 24-Stunden-Sammelurin.

Probenstabilität Bei Raumtemperatur <5 Tage; bei 4 °C ca. 2 Wochen, bei -20 °C ca. 6 Monate.

Präanalytik Konservierung mit 3–6 Tropfen Dichlormethan pro 10 ml Urin, Versand bei Raumtemperatur oder ohne Konservierung Versand gefroren auf Trockeneis.

Analytik Die Gesamt-GAGs werden üblicherweise fotometrisch mittels Dimethylmetylenblau und seltener mittels Alcianblau oder Toluidinblau bestimmt (Abb. 1).

Die verschiedenen GAGs können durch ein- oder zweidimensionale Elektrophorese (s. ► [Mukopolysaccharid-Elektrophorese](#)) aufgetrennt und nachgewiesen werden. Diese Methode ist ebenso wie die Kapillarelektrophorese nur semi-quantitativ. Der quantitative Nachweis der einzelnen GAGs erfolgt heutzutage entweder mittels

- Derivatisierung und anschließender Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (GC-MS),
- einer Kombination aus enzymatischem Abbau der polymeren GAGs zu Disacchariden und deren anschließenden Trennung mittels HPLC mit fluorimetrischer Detektion,
- einer Kombination aus enzymatischem Abbau der polymeren GAGs zu Disacchariden und deren anschließenden Trennung mittels Flüssigchromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS).

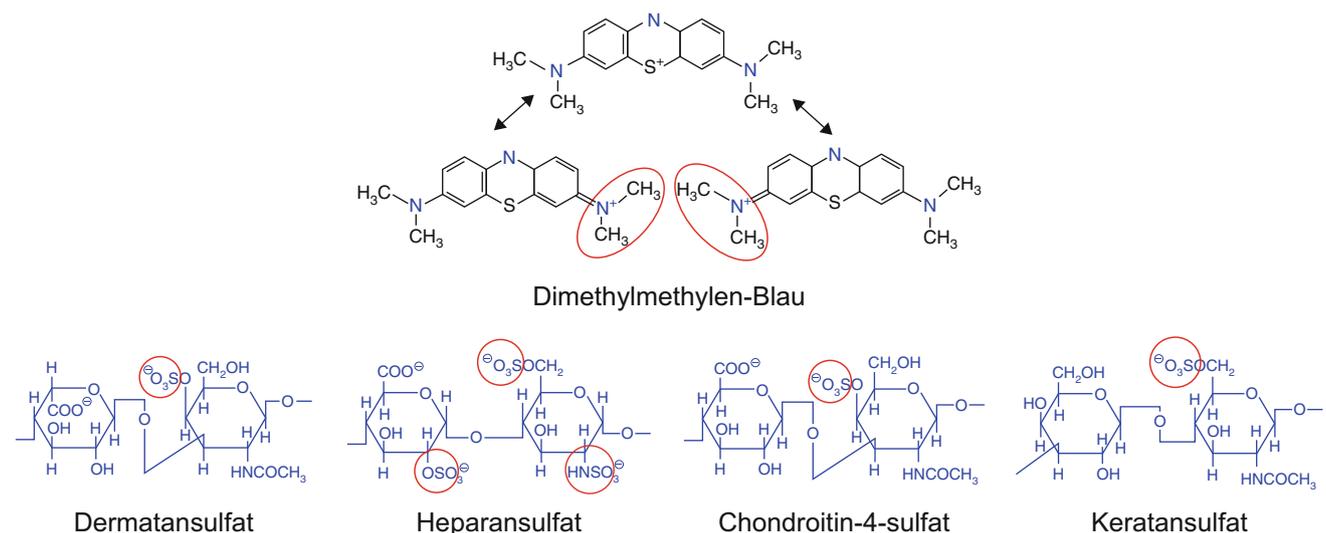
Internationale Einheit mg GAG/mmol Kreatinin.

Referenzbereich – Erwachsene Labor- und altersabhängig. Referenzwerte des Stoffwechsellabors Heidelberg 2016:

Alter	Norm (mg GAG/mmol Kreatinin)
15–19 Jahre	0–7
>19 Jahre	0–4

Referenzbereich – Kinder Labor- und altersabhängig. Referenzwerte des Stoffwechsellabors Heidelberg 2016:

Alter	Norm (mg GAG/mmol Kreatinin)
0–180 Tage	0–47
181–365 Tage	0–38
1–2 Jahre	0–36
3–<4 Jahre	0–21
4–5 Jahre	0–16
6–7 Jahre	0–14
8–9 Jahre	0–12
10–14 Jahre	0–10
15–19 Jahre	0–7



Mukopolysaccharide und Glykosaminoglykane, Abb. 1 Farbreaktion von Dimethylmetylen-Blau (+) mit GAGs (-). Die positiv geladenen Gruppen des Dimethylmetylen-Blaus interagieren mit den

negativ geladenen Gruppen der GAGs. Dies führt zu einer Farbreaktion, die photometrisch bei $\lambda = 525$ nm gemessen wird

Indikation Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Speichererkrankung, insbesondere einer Mukopolysaccharidose oder einem Multiplen-Sulfatase-Defekt.

Interpretation Erhöhte Werte weisen auf eine Mukopolysaccharidose hin. Allerdings erlaubt diese Analytik keine Aussage über den Typ einer Mukopolysaccharidose. Für diese Differenzierung sollte als weiterführende Diagnostik zunächst die ► [Mukopolysaccharid-Elektrophorese](#) angeschlossen werden. Die endgültige Diagnose kann dann jedoch nur mittels Enzymatik und/oder Molekulargenetik gestellt werden.

Quellen für falsch positive Ergebnisse sind:

- Medikamente (Antibiotika, Penicillin, Phenobarbital, Erythromycin)
- Nicht lysosomale Erkrankungen (Dermatomyositis, Erythrodermia psoriatica, rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus)
- Proteinurie
- Blut und DNA im Urin
- Bakterielle Kontamination des Urins
- Sehr niedriger Kreatinin-Wert des Urins

Diagnostische Wertigkeit Die photometrische Bestimmung der Gesamt-GAGs im Urin ist eine relativ robuste, schnelle und einfache Methode, um einen ersten Hinweis auf eine Mukopolysaccharidose zu erhalten. Eine Spezifizierung des Typs der Mukopolysaccharidose ist mit dieser Methode jedoch nicht möglich.

Literatur

- Aquino RS, Park PW (2016) Glycosaminoglycans and infection. *Front Biosci (Landmark Aufl)* 21:1260–1277
- Jong JGN de, Wevers RA, Liebrand-van Sambeck R (1992) Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mukopolysaccharidoses based on diethylmethylene blue. *Clin Chem* 38(6):803–807
- Kubaski F, Osago H, Mason RW, Yamaguchi S, Kobayashi H, Tsuchiya M, Orii T, Tomatsu S (2017) Glycosaminoglycans detection methods: Applications of mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 120(1–2):67–77

Müllerian inhibiting substance

► [Anti-Müller-Hormon](#)

Mullis, Kary Banks

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten US-amerikanischer Biochemiker und Nobelpreisträger, geboren am 28. Dezember 1944 in Lenoir, North Carolina, USA.

Verdienste K. Mullis erhielt 1966 seinen Bachelor in Chemie von dem Georgia Institute of Technology und 1973 den PhD in Biochemie von der University of California, Berkeley. Nach universitären Forschungstätigkeiten hat Mullis 1979 bei der Cetus Corporation in Emeryville, CA, für 7 Jahre eine Forschungsaufgabe übernommen, die sich mit der Oligonukleotidsynthese beschäftigte und zur Entwicklung der Polymerase-Kettenreaktion führte. 1986 wurde Mullis Direktor einer Firma, die sich mit molekularer DNA-Technologie und Photochemie beschäftigte. Anschließend folgte eine umfangreiche Beratertätigkeit. Für seine bahnbrechende Entwicklung der Polymerase-Kettenreaktion (► [PCR](#)) erhielt Mullis 1993 den Nobelpreis für Chemie. Diese von ihm entwickelte Technik der DNA-Amplifikation hat die molekulare biomedizinische Forschung und Biotechnologie in höchstem Maße gefördert. Neben dem Nobelpreis erhielt Mullis viele bedeutende internationale Auszeichnungen.

Literatur

Mullis KB (1998) *Dancing naked in the mind field*. Pantheon Books, New York

Multielementanalyse

J. Knecht

Synonym(e) [Vielelementanalyse](#)

Englischer Begriff multielement analysis

Definition Eine Multielementanalyse liegt vor, wenn in einem einzigen Messvorgang mehrere Elemente gleichzeitig bestimmt werden.

Beschreibung Bei vielen zu analysierenden Substanzen müssen mehrere Elemente bestimmt werden. Diese Bestimmung

kann man entweder nacheinander oder gleichzeitig durchführen. Wenn die Elemente gleichzeitig bestimmt werden, handelt es sich um eine Multielementanalyse.

Von den verschiedenen analytischen Bestimmungsmethoden sind typische Multielementmethoden:

- Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA)
- Neutronenaktivierungsanalyse (NAA)
- Atomemissionspektrometrie, obwohl es sich hier meist um eine schnelle sequenzielle Bestimmungsmethode handelt
- Plasmamassenspektrometrie, obwohl es sich hier meist um eine sehr schnelle sequenzielle Bestimmungsmethode handelt
- Flammenemissionsspektrometrie, obwohl es sich hier meist um eine mittelschnelle sequenzielle Bestimmungsmethode handelt
- Gleichzeitige Messung von mehreren Ionen mit Ionensensitiven Elektroden (► [Ionenselektive Elektrode](#))

Da man bei der ► [Atomabsorptionsspektrometrie](#) (AAS) für jedes Element eine andere Lampe braucht, ist die AAS ein typisches Beispiel für eine Eielementmethode.

Literatur

Schwedt G Schmidt TC, Schmitz OJ (2016) 3. Aufl. Wiley-VCH

Multifaktorielle Vererbung

J. Arnemann

Synonym(e) [Mehrkomponentenvererbung](#)

Englischer Begriff multifactorial inheritance

Definition Multifaktorielle Vererbung beschreibt den Einfluss zahlreicher Gene und Faktoren, wie Umwelt oder Lifestyle auf die Entstehung und Ausprägung einer Erkrankung.

Beschreibung Mit multifaktorieller Vererbung wird beschrieben, dass ursächlich für die Entstehung einer Erkrankung viele Faktoren eine Rolle spielen, wie z. B. eine Kombination unterschiedlichster Gene zusammen mit Umweltfaktoren (z. B. Lifestyle). Oftmals finden sich mehrere Erkrankte in einer Familie, ohne dass man einen Mendel'schen Erbgang konstruieren kann. Beispiele hierfür sind Herzerkrankungen, Diabetes

oder Adipositas, die in den vergangenen Jahrzehnten und vor allem in der westlichen Welt zugenommen haben und bei denen eine Verbindung zu Umweltfaktoren und Lifestyle (Ernährung, Alkoholgebrauch) postuliert wurden. Aus genetischer Sicht können gehäuft Gene mit funktionellen Risikovarianten vorliegen, die innerhalb der Familie vererbt werden. Erst wenn eine Kombination aus Genen und Umwelteinflüssen eine sog. „threshold of expression“, eine Schwelle zur pathogenen Expression, überschritten hat, sollte es zur Krankheitsausprägung kommen. Innerhalb einer Familie ist das Wiederholungsrisiko, dass es einen selbst trifft, umso höher, je näher man mit dem Erkrankten verwandt ist. Bei Geschwistern ist das Risiko beispielsweise höher als bei Cousins.

Multifaktorielle Vererbung trifft aber nicht nur Erkrankungen des Erwachsenenalters, sondern auch angeborene Störungen, wie z. B. eine Hüftdysplasie bei Babys.

Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

Multi-Lab-Fähigkeit

O. Colhoun

Synonym(e) [Mandantenfähigkeit](#)

Definition Fähigkeit eines ► [Labor-EDV-Systems](#), Laboratorien unterschiedlicher Standorte und Fachgebiete zu integrieren sowie mehrere Mandanten unabhängig voneinander bedienen zu können.

Beschreibung Hierzu sind softwareseitig einige wichtige Funktionen notwendig: differenziertes Benutzerrechte-Management (standort- und benutzerspezifische Rechtevergabe für die Sperrung oder Freigabe von Daten), Separation der Stammdaten (z. B. Analyten, Qualitätskontrollen, Analysengeräte) für unterschiedliche Laboratorien, laborgetrennte Verarbeitung von Tests für denselben Laborauftrag und Mandantenfunktion zur Trennung von Standort und Abrechnung der Leistungen.

Multiple Displacement Amplifikation

- [Strand Displacement Amplifikation \(SDA\)](#)
- [Whole-Genome-Amplifikation \(WGA\)](#)

Multipler diagnostischer Test

- ▶ Test, multipler diagnostischer

Multiple Reaction Monitoring (MRM)

- ▶ Massenspektrometrie

Multiplex ligation-dependent probe amplification

- ▶ MLPA

Multiplex-Assay

- ▶ Luminex-Assay

Multiplex-PCR

J. Arnemann

Synonym(e) Mehrfach-PCR

Englischer Begriff multiplex polymerase chain reaction

Definition Bei einer Multiplex-PCR werden mehrere Einzel-PCR-Reaktionen (s. ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) unterschiedlichster DNA-Abschnitte oder Gene zu einem einzigen Reaktionsansatz unter identischen Bedingungen kombiniert. Eine Auswertung erfolgt in Kenntnis der Fragmentlänge der einzelnen Primerkombinationen.

Beschreibung Das Prinzip der Multiplex-PCR beruht auf dem sorgfältigen Zusammenführen zahlreicher Einzel-PCR-Reaktionen zu einem einzigen, gemeinsamen Reaktionsansatz. Hierfür müssen im Vorfeld die eingesetzten individuellen Primerkombinationen hinsichtlich der PCR-Bedingungen, wie z. B. ▶ [Annealing](#)-Temperatur, optimiert und aufeinander abgestimmt werden. Weiterhin müssen sich die zu amplifizierenden DNA-Fragmente hinsichtlich ihrer Länge unterscheiden, um beispielsweise bei einer elektrophoretischen Auswertung eine genaue Zuordnung zu den eingesetzten Primerpaaren bzw. den ausgewählten Zielsequenzen zu erhalten, z. B. bei einer ▶ [SNP-](#)

Genotypisierung. Alternativ zu einer elektrophoretischen Auswertung gemäß Fragmentlänge kann eine Multiplex-PCR auch als Realtime-PCR mit unterschiedlichen fluoreszenzmarkierten Sonden durchgeführt werden.

Eine zunehmende Bedeutung bekommt die Multiplex-PCR in der Erregerdiagnostik. Um klinische Nachfragen zu pathologischen Erregern zügig beantworten zu können, werden vermehrt spezifische Multiplex-PCR-Panel zu definierten, differenzialdiagnostisch relevanten Erregern zusammengestellt, wie z. B. Pneumonie-Panel, Liquor-Panel, Stuhl-/Darm-Panel oder STD- („sexual-transmitted disease“) Panel. Die Testung des Patientenmaterials, wie Abstriche, Liquor- oder Stuhlproben, mittels Multiplex-PCR, oftmals parallel zur klassischen mikrobiologischen Untersuchung, gibt meist in wenigen Stunden ein Ergebnis und dem behandelnden Arzt eine frühe Diagnose.

Das Einsatzgebiet der Multiplex-PCR umfasst u. a. Identifizierung von Erregern in einer mikrobiologischen Probe, SNP-Genotypisierungen, Test auf Gendelektionen oder auch forensische Analysen.

Literatur

- Elmfiro EM et al (2000) Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology. Clin Microbiol Rev 13:559–570
 Markoulatos P et al (2002) Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. J Clin Lab Anal 16:47–51

Multi-System-Fähigkeit

O. Colhoun

Definition Fähigkeit eines ▶ [Labor-EDV](#)-Systems, sich in verschiedene andere EDV-Systeme zu integrieren.

Beschreibung Hierzu zählt z. B. die Einbindung in Krankenhaus-Informationssysteme (▶ [KIS](#)), Systeme anderer Bereiche (Radiologie [RIS], Apotheke etc.), Mandanten von angeschlossenen Praxen des niedergelassenen Bereichs oder Laborgemeinschaften.

Multi-Target-Analyse

B. Güssregen

Englischer Begriff multi target screening

Definition Zielgerichtetes Screeningverfahren.

Beschreibung Das Multi-Target-Screening dient der Detektion und Identifizierung forensisch und klinisch toxikologisch relevanter Substanzen und ersetzt in der neueren Literatur den Begriff der General-Unkown-Analyse (► [Allgemeine Suchanalyse](#)).

Multivariate logistische Regression

► [Regression, logistische](#)

Mumps-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff Mumps virus

Beschreibung des Erregers Das Mumps-Virus gehört zur Familie der *Paramyxoviridae*. Die Viruspartikel haben eine Größe von 150–200 nm und enthalten ein einzelsträngiges RNA-Genom negativer Polarität, das von einem helikalen Kapsid umschlossen wird. Die Virushülle ist an der Innenseite von einem Matrixprotein ausgekleidet und trägt Spikes aus Hämagglutinin-Neuraminidase-Protein und Fusionsprotein. Auf genomischer Ebene können mehrere Mumps-Stämme differenziert werden, die sich in ihren biologischen Eigenschaften unterscheiden, z. B. hinsichtlich der Neurovirulenz.

Erkrankungen Mumps (Parotitis epidemica) ist eine weltweit endemische, hochkontagiöse Infektionskrankheit. Ihre Häufigkeit hat in Deutschland seit Einführung der Schutzimpfung stark abgenommen, sodass Erkrankungswellen nur noch selten vorkommen. Betroffen sind überwiegend Kinder und Jugendliche. Das Mumps-Virus wird ausschließlich von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion oder direkten Kontakt übertragen und primär über die Schleimhaut von Mundhöhle und Nasopharynx aufgenommen. Mehr als ein Drittel aller Mumps-Infektionen verläuft inapparent. Die Krankheit beginnt nach einer Inkubationszeit von 16–18 Tagen mit unspezifischen Prodromi (Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Muskelschmerzen, respiratorische Symptome). Hauptsymptom der Erkrankung ist eine schmerzhafte, ein- oder beidseitige entzündliche Schwellung der Ohrspeicheldrüsen, die 3–7 Tage lang andauert. Eine Mitbeteiligung der submandibulären und sublingualen Speicheldrüsen ist mög-

lich. Unabhängig vom Auftreten einer manifesten Parotitis können sich insbesondere bei Erwachsenen Komplikationen ergeben:

- seröse Meningitis,
- Pankreatitis,
- Orchitis,
- Oophoritis,
- Mastitis,
- seltener Meningoenzephalitis,
- Innenohrschwerhörigkeit und
- Taubheit.

Erkrankungen in der Schwangerschaft (besonders im 1. Trimester) sind eine mögliche Ursache für Spontanaborte, nicht aber für fetale Missbildungen. Mumpsinfektionen werden ausschließlich symptomatisch therapiert (Analgetika, Antipyretika, Bettruhe). Zur Prävention wird eine aktive Schutzimpfung mit attenuiertem Lebendimpfstoff empfohlen, wobei in der Regel eine kombinierte Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV-Vakzine) erfolgt.

Analytik Für den **Direktnachweis** des Mumps-Virus können die RT-PCR (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) und der direkte Immunfluoreszenztest eingesetzt werden. Die Virusanzucht erfolgt in embryonierten Hühnereiern oder in Kulturen von Affennierenzellen (zytopathischer Effekt mit Synzytienbildung).

Serologie: Antikörperbestimmung durch ► [Enzymimmunoassay](#) (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassays), indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) unter Verwendung Mumps-Virus-infizierter Kulturzellen, Hämagglutinationshemmtest, Komplementbindungsreaktion oder ► [Neutralisationstest](#).

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: untersucht werden Rachenabstrich, Speichel, Blut, Liquor, Urin, Biopsien. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit Die Diagnosestellung erfolgt bei typischer Symptomatik aufgrund des klinischen Bildes (Parotitis) und wird nur bei atypischen Verläufen laboranalytisch abgesichert. Der direkte Erregernachweis und die Viru-

isolierung sind in der akuten Infektionsphase möglich, aber nur in besonderen Fällen (z. B. ZNS-Manifestation) erforderlich.

Virus-spezifische IgM-Antikörper lassen sich in der Regel zeitnah zum Krankheitsbeginn nachweisen. Eine Serokonversion oder ein signifikanter IgG-Titeranstieg bestätigen eine frische Infektion. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des ZNS werden die Antikörper parallel in Liquor und Serum bestimmt und der spezifische Liquor-Serum-Quotient errechnet.

Die Kontrolle des Impftiters ist frühestens 4 Monate nach einer Mumps-Impfung sinnvoll, da die Vakzin-induzierte humorale Immunität erst dann voll etabliert ist. Hierfür sind Reagenzien einzusetzen, die Antigene sowohl des Wildtyps als auch des Impfvirus enthalten. Die Möglichkeit von Kreuzreaktivitäten mit anderen Paramyxoviren ist zu beachten. Differenzialdiagnostisch sind Parotisschwellungen bei anderen viralen Infektionen (z. B. Influenza A, Parainfluenza, Coxsackie, HIV, EBV), Sekretstau bei Speichelsteinen oder Tumoren der Glandulae parotidae zu berücksichtigen.

Bei Mumpserkrankungen besteht laut Infektionsschutzgesetz eine allgemeine Meldepflicht.

Literatur

Darai G, Handermann M, Sonntag HG, Tidona CA, Zöller L (Hrsg) (2009) Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen, 3. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg/Berlin/New York, S 551–552

Mundflüssigkeit

T. Arndt

Englischer Begriff oral liquid

Definition Mundflüssigkeit ist die aus Speichel, abgeschilfert Epithelzellen, Bakterien, Nahrungsresten und geringen Anteilen von Sulkusflüssigkeit, Bronchialsekret und ggf. Blut im Mundraum gebildete Flüssigkeit.

Beschreibung Die normale Tagesproduktion beträgt je nach Quelle etwa 0,5–1,0 (bis 2) L. Sie kann durch Dehydratation, Pharmaka, den Sympathikotonus sowie Erkrankungen stark variieren. Mundflüssigkeit hat in den letzten Jahren als nicht invasiv zu gewinnende, sog. alternative Matrix (► [Matrix, alternative](#)) zunehmendes Interesse erfahren, u. a. für den Nachweis von Entzündungsparametern, Insulinresistenzmarkern, Turmorkenngößen, Drogen und Medikamenten (s. a. ► [Speichel und Drogen](#)).

Anmerkung: Speichel ist das reine Sekret der Speicheldrüsen. Tatsächlich wird in der sog. Speichelanalytik gewöhnlich Mundflüssigkeit untersucht.

Literatur

Desai GS, Mathews ST (2014) Saliva as a non-invasive diagnostic tool for inflammation and insulin resistance. *World J Diabetes* 5:730–738 <http://e-learning.studmed.unibe.ch/dentosurf>. Zugegriffen am 24.03.2017
Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB (2016) Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. *Exp Biol Med* 241:783–799

Mundflüssigkeit und Drogen

► [Speichel und Drogen](#)

Muramidase

► [Lysozym](#)

Muraminidase

► [Lysozym](#)

Murray-Valley-Enzephalitis-Viren (MVEV)

W. Stöcker

Englischer Begriff Murray Valley encephalitis virus

Beschreibung des Erregers Familie: *Flaviviridae*; Gattung: *Falvivirus*; Art: *Murray-Valley-Enzephalitis-Virus*. Plusstrang-RNA-Genom, behüllt, MVEV gehört zum Japanischen-Enzephalitis-Virus-Serokomplex.

Erkrankungen Vorkommen: Australien, Papua-Neuguinea und West-Neuguinea.

Vektoren: *Culex annulirostris*.

Wirte: Wasservogel (Virusreservoir), Menschen.

Klinik: Es werden 2 Verlaufsformen unterschieden. Milder Verlauf: Kopfschmerzen, Fieber, oft auch Nackensteifigkeit,

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Die Symptome stabilisieren sich innerhalb von etwa 1 Woche. Schwerer Verlauf: Enzephalitis mit Nackensteife, Lichtempfindlichkeit, Krämpfen, Anfällen, Ateminsuffizienz, Lähmungen und Bewusstseinsstörungen, neurologische Spätfolgen (Verhaltensstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Ataxien, Lähmungserscheinungen) bei bis zu 50 % der betroffenen Patienten, in 15–30 % der Fälle verläuft die Enzephalitis tödlich.

Etwa 1 unter 1000 infizierten Personen erkrankt schwer, insbesondere Kleinkinder.

Analytik Direktnachweis: Virusisolation oder Nachweis viraler RNA durch RT-PCR (Polymerase-Kettenreaktion).

Serologie: Nachweis spezifischer Antikörper (IgM, IgG) im Serum durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) oder ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#).

Probenmaterial Direktnachweis: Blut oder Liquor. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit Die Anamnese, insbesondere Informationen über längere Aufenthalte in Endemiegebieten ist wichtig. Der Nachweis spezifischer Antikörper (IgM, IgG) gilt als Standardverfahren der MVEV-Diagnostik. Ein signifikanter Anstieg des IgG-Titers ist ein sicherer Beleg für die Infektion. Mögliche Kreuzreaktivitäten mit Antikörpern gegen andere Flaviviren müssen berücksichtigt werden.

Literatur

- Dobler G, Aspöck H (2010) Durch Stechmücken übertragene Arboviren als Erreger von Infektionen des Menschen. In: Aspöck H (Hrsg) Krank durch Arthropoden, *Denisia* 30:501–553
- Knox J, Cowan RU, Doyle JS, Ligtermoet MK, Archer JS, Burrow JNC, Tong SYC, Currie BJ, Mackenzie JS, Smith DW, Catton M, Moran RJ, Aboltins CA, Richards JS (2012) Murray Valley encephalitis: a review of clinical features, diagnosis and treatment. *Med J Aust* 196(5):322–326
- Selvey LA, Dailey L, Lindsay M, Armstrong P, Tobin S et al (2014) The changing epidemiology of Murray Valley encephalitis in Australia: the 2011 outbreak and a review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis* 8(1):e2656. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002656>

MuSK-Antikörper

- [Autoantikörper gegen MuSK](#)

Muskelaldolase

- [Aldolase A](#)

Muskelspezifische Kinase-Antikörper

- [Autoantikörper gegen MuSK](#)

Mutationsanalyse

J. Arnemann

Synonym(e) [Mutationstest](#)

Englischer Begriff mutation analysis

Definition Unter Mutationsanalyse versteht auf dem Gebiet der Humangenetik die Suche nach krankheitsverursachenden Mutationen in der DNA mit hoch entwickelten Methoden.

Beschreibung Im Verlauf der beiden vergangenen Jahrzehnte haben sich die Analysemethoden stark verändert. Während früher sog. Scanningmethoden, wie z. B. SSCP („single strand conformation“), DGGE (denaturierende Gradienten-Gelelektrophorese) oder dHPLC („denaturing high performance liquid chromatography“), eingesetzt wurden, um durch Konformationsänderungen in den zu analysierenden DNA-Fragmenten mögliche Hinweise auf Mutationen zu bekommen, die man dann durch die damals kostspielige und arbeitsaufwendige Sequenzierung überprüfen konnte, sind diese Methoden auch aufgrund ihrer Fehleranfälligkeit obsolet und weitestgehend ersetzt durch High-throughput-► [Sanger-Sequenzierung](#) (s. a. ► [High-throughput-PCR](#)), ► [Next-Generation-Sequencing \(NGS\)](#), ► [MLPA](#) oder Real-time-PCR-Techniken, insbesondere bei onkologischen Fusionstranskripten.

Die NGS-Technik generiert dabei so viele Analysedaten, dass Mutationen nicht auf Anhieb erkennbar sind, sondern durch Bioinformatikprogramme ausgewertet werden müssen.

Literatur

- Mahdieh M, Rabbani B (2013) An overview of mutation detection methods in genetic disorders. *Iran J Pediatr* 23:375–388

Mutationsnomenklatur

J. Arnemann

Englischer Begriff sequence variant nomenclature

Definition Unter Mutationsnomenklatur versteht man die durch die Human Genome Variation Society (HGVS) vorgeschriebene und international gültige Schreibweise von humanen Sequenzvariationen. Die aktuellsten Vorgaben sind online unter <http://varnomen.hgvs.org/> (Zugegriffen am 23.06.2017) nachzuschlagen.

Beispielhaft zusammengefasst sind bei der Beschreibung von DNA-Varianten nachfolgende Aspekte zu berücksichtigen. Am Anfang einer jeden Mutationsbeschreibung steht ein Präfix bestehend aus den Abkürzungen „g.“, „m.“, „c.“ oder „n.“ für die benutzten Referenzsequenzen zu genomischer DNA, mitochondrialer DNA, cDNA oder nicht-kodierender DNA. Anschließend folgt bei einem Basenaustausch (Substitution) die Positionsnummer des ausgetauschten Nukleotids in der Referenzsequenz (hier: 139) und anschließend das Originalnukleotid (G) und das ausgetauschte (T). Beispiel: c.139G>T.

Bei Deletionen werden nach dem Präfix die erste und die letzte Positionsnummer aufgeführt, die deletiert sind, gefolgt vom Kürzel „del“ und gegebenenfalls der Anzahl oder der Sequenz der deletierten Nukleinsäuren. Beispiel: c.128_131delAGTC.

Bei Insertionen werden nach dem Präfix die Positionen der unbetroffenen Nukleotide aufgelistet, gefolgt vom Kürzel „ins“ und gegebenenfalls der Anzahl oder der Sequenz der inserierten Nukleinsäuren. Beispiel: c.128_129insAGTC.

Bei den sog. „delins“, bei denen ein Sequenzabschnitt deletiert wurde und ein weiterer, nicht zusammenhängender Sequenzabschnitt inseriert wurde, werden nach dem Präfix die beiden Positionen der ersten und letzten fehlenden Nukleotide gefolgt von einem „delins“ und der inserierten Sequenz gelistet. Beispiel: c.128_137delinsC.

Es wird allgemein empfohlen, bei Unsicherheiten in der Beschreibung einer Mutation, in den bei der HGVS publizierten Richtlinien nachzuschauen.

Literatur

<http://varnomen.hgvs.org/>

Mutationstest

► [Mutationsanalyse](#)

Mutterboden, biologischer

► [Matrix](#)

Muttergefäß

► [Verteilung von Proben](#)

Mutterprobe

► [Verteilung von Proben](#)

Mutterschaftsvorsorge

W. Stöcker

Englischer Begriff Prevention of infectious diseases in pregnancy; prevention of mother to child transmission of infectious diseases

Definition Serologische Vorsorgediagnostik während der Schwangerschaft mit dem Ziel der Vorbeugung und Therapie wichtiger, vorwiegend diaplazentar übertragbarer Erkrankungen.

Beschreibung Die aktuell in Deutschland vorgeschriebenen Untersuchungen sind in den „Mutterschafts-Richtlinien“ erfasst, die Untersuchungsergebnisse werden im „Mutterpass“ dokumentiert. Schwerpunkte der Serologie sind Untersuchungen zur maternofetalen Blutgruppenunverträglichkeit, die Bestimmung von Infektionsantikörpern sowie zunehmend die Diagnostik von Autoantikörpern.

Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft sind häufig Ursache für kindliche Schädigung oder Totgeburt. Das Risiko kann durch geeignete Maßnahmen maßgeblich verringert werden, wenn sie rechtzeitig einsetzen. Hierzu gehören Schutzimpfungen vor Beginn einer Schwangerschaft, Expositionsprophylaxe, die Verabreichung von Antibiotika und in einigen Fällen die Behandlung des Fetus, zum Beispiel durch Transfusionen. Eine umfangreiche serologische Überwachung aller Schwangeren sollte daher obligatorisch sein.

Neben den in Deutschland vorgeschriebenen Untersuchungen von Antikörpern gegen *Treponema pallidum*, Röteln-Viren, Hepatitis-B-Viren und optional HIV sowie der Direktbestimmung von *Chlamydia trachomatis* in Abstrichen des Zervixkanals sollten weitere Infektionserreger mit Relevanz für die Schwangerschaft berücksichtigt werden, wie *Toxoplasma gondii*, Cytomegalie-Viren, Parvo-Viren B19, Varizella-Zoster-Viren, Humane-Herpes-2-Viren (Direktnachweis im Geburtskanal) und andere. Sie sind noch nicht in den Mutterschaftsrichtlinien vorgeschrieben, ihre serologische Diagnostik wird nur bei begründetem Verdacht auf eine schwangerschaftsrelevante Infektion empfohlen. Dennoch wäre es wünschenswert, den Infektionsstatus bei Schwangeren auf eine breitere Basis zu stellen, vorausgesetzt, der Aufwand für eine umfassendere Diagnostik lässt sich durch moderne Techniken in vertretbaren Grenzen halten.

Die Vorsorgediagnostik in der Schwangerschaft sollte darüber hinaus um die Analyse verschiedener Autoantikörper ergänzt werden, unter anderem Antikörper gegen Zellkerne (Anti-SS-A und Anti-dsDNA assoziiert mit Lupus neonatorum), Cardiolipin und Phosphatidylserin (assoziiert mit Antiphospholipidsyndrom und habituellen Aborten), TSH-Rezeptoren (Hyperthyreose), Thyreoperoxidase (Frühgeburt und erhöhte perinatale Mortalität), Desmoglein 3 (Pemphigus neonatorum, Mangel- und Frühgeburt, intrauteriner Fruchttod).

Für den Ausschluss einer Lues-Erkrankung ist der *Treponema-pallidum*-Hämagglutinationstest (TPHA) vorgeschrieben. Ist dieser Suchtest reaktiv, sollen aus derselben Blutprobe weitere serologische Untersuchungen folgen (► [Treponema pallidum](#)).

Die Röteln-Serologie dient dem Schutz vor der Röteln-Embryopathie, wie sie nach der Infektion nicht immuner Schwangerer auftreten kann. Ein Immunitätsnachweis mittels Hämagglutinationshemmtest muss unabhängig von einer dokumentierten Röteln-Impfung erfolgen und unterbleibt nur, wenn der Immunstatus bereits aus einer früheren Schwangerschaft bekannt ist. Ein HAH-Titer von 1:32, ermittelt mit einem staatlich zugelassenen Test, gilt als Nachweis einer ausreichenden Immunität. Wird die Testung erstmals im Laufe einer Schwangerschaft durchgeführt, so muss sie ggf. noch durch andere Tests ergänzt werden, die eine frische Infektion mit Relevanz für die Schwangerschaft ausschließen (IgM-Nachweis, Aviditätsdiagnostik, Titerverlauf, Bestimmung von Antikörpern gegen das E2-Antigen; ► [Röteln-Viren](#)). Serologisch negative Schwangere sind auf die Risiken hinzuweisen. Eine weitere Untersuchung in der 16.–17. Schwangerschaftswoche zum Ausschluss einer akuten Infektion ist sinnvoll.

Nach der 32. Schwangerschaftswoche ist eine Testung hinsichtlich des HBsAg-Status der Mutter sinnvoll, um die Übertragung einer Hepatitis-B-Infektion durch die Geburt zu verhindern. Im positiven Falle kann eine Infektion des Neugeborenen durch rechtzeitige Impfung verhindert werden.

Literatur

Enders G, Exler S (2008) Untersuchungen vor und in der Schwangerschaft. In: Patienten-Information Labor Enders & Partner, Stuttgart
Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Fassung vom 10.12.1985. Zugriffen am 21.04.2016; in Kraft getreten am 20.07.2016

MWCO-Membran

► [Molfilter](#)

MWG

► [Massenwirkungsgesetz](#)

Mycophenolatmofetil

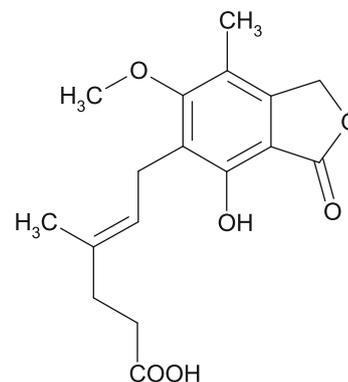
► [Mycophenolsäure](#)

Mycophenolsäure

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Definition Immunsuppressivum, das von *Penicillium*-Pilzen synthetisiert wird.

Strukturformel:



Molmasse 320,35 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Verabreicht wird Mycophenolatmofetil (Morpholinoethylester der Myco-

phenolsäure), das zur immunsuppressiv wirksamen Mycophenolsäure gespalten wird.

Funktion – Pathophysiologie Die Immunsuppression wird erreicht durch die Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase mit verminderter Synthese von Guaninnukleotiden. Diese führt zu einer antiproliferativen Wirkung auf aktivierte Lymphozyten.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik ▶ Immunoassay, ▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC), LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring.

Interpretation Halbwertszeit 16–18 Stunden als Mycophenolsäure (Schulz et al. 2012), therapeutischer Bereich Plasma Mycophenolsäure 0,5–5,0 mg/L, Mycophenolatmofetil 2–5 mg/L (Shaw et al. 1998).

Literatur

- Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 16:R136
- Shaw LM, Nichols A, Hale M et al (1998) Therapeutic monitoring of mycophenolic acid: a consensus panel report. *Clin Biochem* 31:317–322

Myelin-Antikörper

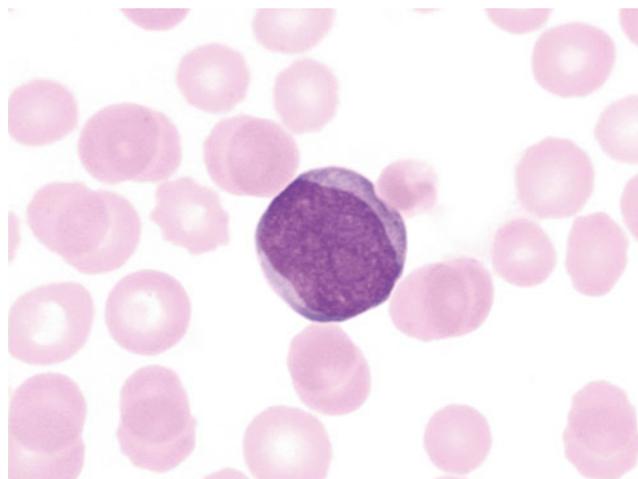
- ▶ Autoantikörper gegen Myelin

Myeloblasten

H. Baum

Englischer Begriff myeloblast

Definition Morphologisch nachweisbare unreife Progenitorzelle der Myelopoese (s. Abbildung; 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Myeloblasten sind die morphologisch nachweisbaren unreifsten Zellen der ▶ Granulozytopoese mit der Fähigkeit zur Teilung. Sie sind mononukleäre runde bis ovale Zellen mit einem großen, feinretikulären Zellkern, häufig mit kleinen Nukleolen und wenig basophilem Zytoplasma. Vereinzelt können primäre Granula nachweisbar sein. Zytochemisch und immunologisch sind sie durch die positive Myeloperoxidasereaktion von anderen blastären Zellen unterscheidbar. Myeloblasten sind normalerweise nur im Knochenmark nachweisbar. Zusammen mit den morphologisch kaum unterscheidbaren Monoblasten (s. ▶ Monoblast) beträgt ihr Anteil an allen kernhaltigen Zellen des Knochenmarks etwa 1 %, innerhalb der Myelomonopoese etwa 2 %.

Literatur

- Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 290

Myelogramm

- ▶ Knochenmarkausstrich

Myeloperoxidase

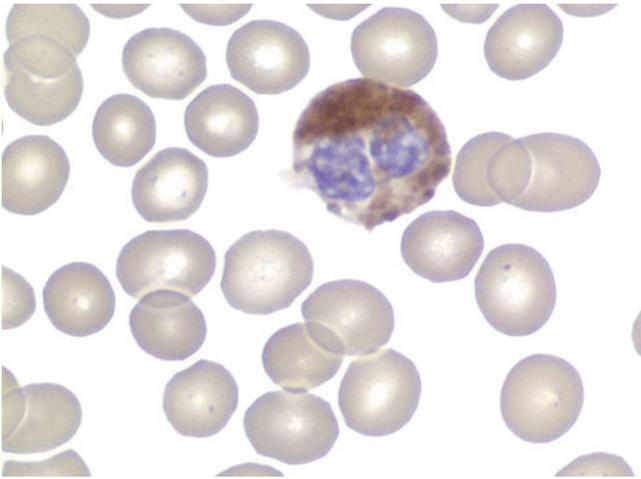
H. Baum

Synonym(e) MPO

Englischer Begriff myeloperoxidase

Definition Lysosomales Enzym der Zellen der myeloischen Zellreihe.

Darstellung der Myeloperoxidase in einem neutrophilen Granulozyten (1000×, Myeloperoxidase-Färbung):



Beschreibung Die Myeloperoxidase ist ein lysosomales Enzym der myeloischen Zellen. Ihr Nachweis wird somit zur Identifizierung von myeloischen Zellen und ihrer Abgrenzung gegenüber anderen Zellpopulationen herangezogen.

Die Myeloperoxidase katalysiert die Produktion von Hypohaliten aus H_2O_2 und Halidionen (Cl^- , I^- , Br^- , SCN^-). Diese Hypohalite sind starke Oxidanzien und stark toxisch für Mikroorganismen. Das MPO-Gen liegt auf Chromosom 17 und besteht aus 12 Exons und 11 Introns. Die Transkription ist auf die frühe Phase der Myelopoese beschränkt. Das Transkriptionsprodukt ist 80 kDa groß und unterliegt mehreren Modifikationen im endoplasmatischen Retikulum. Das resultierende aktive Enzym hat ein Molmasse von 120–160 kDa und setzen sich aus einem Paar an Protomeren zusammen, die jeweils aus einer leichten (13,5 kDa) und schweren (59 kDa) Kette bestehen. Diese sind über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden.

Neben der Infektabwehr spielt die Myeloperoxidase auch eine wichtige Rolle bei anderen Entzündungszuständen mit Aktivierung der neutrophilen Granulozyten.

Literatur

Hoy A, Leininger-Müller B, Kutter D et al (2002) Growing significance of myeloperoxidase in non-infectious diseases. *Clin Chem Lab Med* 40:2–8

Myeloperoxidase-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Myeloperoxidase](#)

Myelozyten

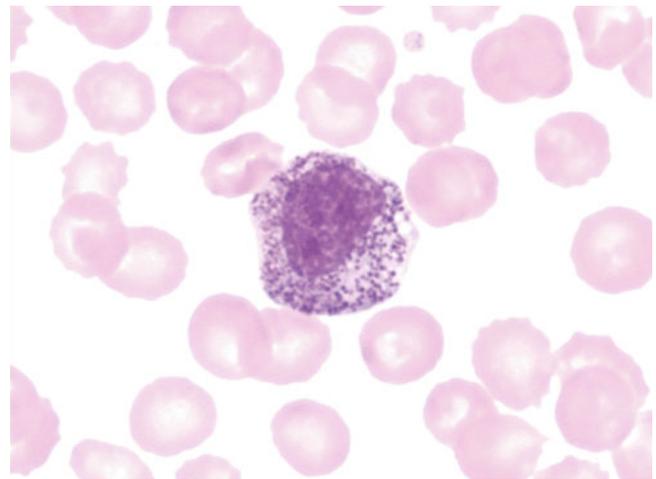
H. Baum

Synonym(e) [Neutrophiler Myelozyt](#)

Englischer Begriff myelocyte

Definition Intermediäre Reifungsstufe der Granulozytopoese mit rundem Kern.

Die Abbildung zeigt einen Myelozyten mit leicht basophilem Zytoplasma und deutlicher Granulierung bei einem Patienten mit Sepsis (peripheres Blut, 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Myelozyten sind im Knochenmark nachweisbare intermediäre Reifungsstufen der ► [Granulozytopoese](#). Sie sind das direkte Teilungsprodukt der Promyelozyten (s. ► [Promyelozyt](#)). Der Myelozyt hat einen Durchmesser von 14–20 μm . Der Kern ist rund bis oval mit einem bereits verdichteten ► [Kernchromatin](#). Das Zytoplasma ist in Abhängigkeit des Reifegrades hellbasophil bis oxyphil, die primären Granula treten zurück und werden durch die spezifischen, feinen neutrophilen (sekundären) Granula ersetzt. Der Myelozyt ist die vorherrschende Zellpopulation der Myelopoese im Knochenmark. Der Anteil der Myelozyten im Knochenmark beträgt 15 % aller kernhaltigen Zellen und 24 % innerhalb der Granulomonopoese. Die Myelozyten der eosinophilen und basophilen Reihe werden nicht extra differenziert, sondern den reifen eosinophilen und basophilen Granulozyten zugerechnet.

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 287–290

Mykoplasma hominis

W. Stöcker

Englischer Begriff *Mycoplasma hominis*

Beschreibung des Erregers Mykoplasmen gehören zu den kleinsten selbstreproduzierenden Bakterien. Sie besitzen keine starre Zellwand (Mureindezicit) und sind daher gegen Zellwand-aktive Antibiotika resistent. Es wurden mehr als 12 Arten der Gattung *Mykoplasma* beim Menschen gefunden, zu denen auch *M. hominis* gehört.

Erkrankungen *M. hominis* wird vermehrt bei Urethritis, Zervizitis und Vaginitis gefunden. Gelegentlich verursacht es milde Bakteriämien (z. B. nach Geburten, gynäkologischen Operationen und Aborten), Wundinfekte, Salpingitis, Amnionitis und Infektionen des Neugeborenen. Die Übertragung erfolgt primär über die Geschlechtsorgane.

Analytik Direktnachweis durch Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (z. B. ▶ **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**). Die Erreger lassen sich auf Pferdeserum-haltigen Spezialkulturen innerhalb von 4 Tagen unter anaeroben Bedingungen anzüchten, unter CO₂- und N₂-haltigen Gasmischungen.

Serologie: Nachweis von Antikörpern gegen *Mykoplasma hominis* durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) (Substrat: *Mykoplasma*-infizierte Kulturzellen) oder ▶ **Enzymimmunoassay**.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Als Untersuchungsmaterial kommen Abstriche oder Sekrete des Urogenitaltrakts infrage. Man verwendet ein Saccharose-Phosphatpuffer-Transportmedium (SP2-Medium). Es sollte gekühlt transportiert und innerhalb von 4 Stunden analysiert werden. Ein schneller Transport ist notwendig, da bereits nach 24 Stunden mit einer Abnahme der Keimzahlen um den Faktor 10 zu rechnen ist.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit Die Diagnostik beruht auf dem Nachweis hoher Keimzahlen des Erregers im Urogenitaltrakt. Antikörpertests bei Infektionen durch *M. hominis* haben wegen der weiten Verbreitung des Erregers als Bestandteil der kommensalen Flora eine nur eingeschränkte diagnostische Bedeutung.

Literatur

Mardh PA (2004) Mycoplasma and Ureaplasma. In: Cohen J, Powderly WG (Hrsg) Infectious diseases, 2. Aufl. Mosby/Elsevier Health Sciences, London, S 2309–2315

Waites KB (2008) Ureaplasma infection. eMedicine: <http://www.emedicine.com/med/topic2340.htm>

Mykoplasma pneumoniae

W. Stöcker

Englischer Begriff *Mycoplasma pneumoniae*

Beschreibung des Erregers Mykoplasmen gehören zu den kleinsten selbstreproduzierenden Bakterien. Sie besitzen keine starre Zellwand (Mureindezicit) und sind daher gegen Zellwand-aktive Antibiotika resistent. Es wurden mehr als 12 Arten der Gattung *Mykoplasma* beim Menschen gefunden, zu denen auch *M. pneumoniae* gehört.

Erkrankungen *M. pneumoniae* ist eine weltweit verbreitete Spezies und Erreger von 15 % aller ambulant erworbenen akuten Atemwegsinfektionen (Tracheitis, Bronchitis, primär-atypische Pneumonie). Der Mensch bildet das einzige Reservoir, der Erreger wird aerogen durch Tröpfchen übertragen. Es kann zu epidemischer Ausbreitung kommen. Betroffen sind besonders Kinder und Jugendliche (40 % jünger als 5 Jahre). In Schulen und Militärlagern kann die Prävalenz bis zu 70 % betragen. Ein Teil der Infektionen verläuft inapparent und heilt ohne Antibiotika spontan aus.

M. pneumoniae kann ambulant erworbene Pneumonien („community acquired pneumonia“, CAP) und ARDS („acute respiratory distress syndrome“) verursachen. Der Erreger ist gegenüber Makroliden und Tetracyklinen empfindlich.

Analytik Direktnachweis durch Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (z. B. ▶ **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**). Die Kultur erfordert viel technische Expertise und gelingt, wenn überhaupt, nur auf Spezialmedien, deren entscheidender Bestandteil Pferdeserum als Cholesterinquelle ist. Ein negatives Kulturergebnis hat daher keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Serologie: Nachweis von Antikörpern gegen *Mykoplasma pneumoniae* durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) (infizierte Kulturzellen als Substrat) oder ► [Enzymimmunoassay](#) (u. a. ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassays).

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Nasopharyngealsekret, Sputum oder Bronchiallavage-Flüssigkeit. Das Material sollte gekühlt transportiert und innerhalb von 4 Stunden analysiert werden.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit Da eine Infektion mit *M. pneumoniae* keine typischen Krankheitserscheinungen verursacht, kommt der Labordiagnostik ein besonderer Stellenwert zu. Die Erregeranzucht ist schwierig, zeitaufwendig (6–15 Tage) und fehlerbehaftet. Der Erregernachweis mittels PCR gilt als schnell und zuverlässig. Die Serologie ist am verlässlichsten, wenn eine Serumprobe aus der akuten Krankheitsphase und eine Probe, entnommen 2–3 Wochen später, auf spezifische IgM und IgG untersucht werden. Die Prävalenz der Antikörper korreliert nicht zwingend mit dem Erregernachweis, dennoch ist die Serologie wichtig für die Diagnostik und die Therapieentscheidung.

Literatur

- Jacobs E (1997) Mycoplasma infections of the human respiratory tract. Wien Klin Wochenschr 109(14–15):574–577
- Talkington DF, SHott S, Fallon MT, Schwartz SB, Lanier Thacker W (2004) Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for the detection of antibodies to Mycoplasma pneumoniae in human serum. Clin Diagn Lab Immunol 11(5):862–867
- Waites KB (2001) The value of culture and serology for detection of Mycoplasma pneumoniae infections in the clinical laboratory in the age of molecular diagnostics. Clin Microbiol Newsl 23:123–130
- Waites KB, Balish MF, Atkinson TP (2008) New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. Future Microbiol 3(6):635–648

Myoglobin im Blut

G. Töpfer

Englischer Begriff myoglobin

Definition Protein mit α -Helix-Struktur und Sauerstoffbindendem Häm (strukturell ähnlich der Hämoglobin-Untereinheit), das nur 2–4 % des Muskelproteins (quer gestreifte Muskulatur, Herzmuskulatur) einnimmt.

Struktur Myoglobin ist ein relativ kleines Sauerstoffbindendes Protein, das in quer gestreiften Muskelzellen vorkommt und Sauerstoff fester reversibel bindet als ► [Hämoglobin](#). Die Struktur ist der eines Viertel Moleküls Hämoglobin sehr ähnlich und besteht aus einer Polypeptidkette von 153 Aminosäuren (8 gerade α -helikale Abschnitte, die von Biegungen unterbrochen sind = Globinanteil) und der Sauerstoffbindenden prosthetischen Gruppe Häm (dem Protoporphyrin mit einem in der Ferroform $[\text{Fe}^{2+}]$ gebundenem Eisenatom). Das Häm verursacht die rote Färbung von Myoglobin und Hämoglobin. Die meisten hydrophoben Seitenketten befinden sich im Inneren des Moleküls, die polareren Seitenketten (bis auf 2 Ausnahmen) auf der Oberfläche des Myoglobinmoleküls, umgeben von einer Hydrathülle. Im Inneren des Moleküls haben nur 4 Wassermoleküle Platz. Die planare Häm-Gruppe befindet sich tief in einer Tasche des Myoglobinmoleküls, wodurch die Fe^{2+} -Form vor Oxidation geschützt ist, da nur die Ferroform reversibel O_2 binden kann.

Molmasse 17,8 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Tritt nur in der quer gestreiften Skelett- und Herzmuskulatur (zytoplasmatisch) auf (rote Färbung). Bei Verletzungen des Muskels, besonders bei Polytraumen, Verbrennungen oder Muskelabbau (beispielsweise bei maligner Hyperthermie, aber auch bei intramuskulären Injektionen), wird es freigesetzt, gelangt in das Blut und wird innerhalb von 1–2 Stunden bei intakter Nierenfunktion glomerulär filtriert, im proximalen Tubulus reabsorbiert und abgebaut.

Halbwertszeit 10–20 Minuten.

Funktion – Pathophysiologie Transport und Speicherung von Sauerstoff (► [Sauerstofftransport](#)) in der quer gestreiften Muskulatur von Skelett und Herz, wobei im Wasser lebende Säugetiere infolge der zehnmal so hohen Myoglobinkonzentration im Skelettmuskel lange tauchen können. Bei Schädigung des Muskels Freisetzung (Rhabdomyolyse, Polytraumen, Verbrennungen). Wegen der geringen Molmasse schnelle renale Filtration und tubulärer Abbau. Im Urin von Gesunden etwa ein Zehntel der Serumkonzentration (Serum $\leq 70 \mu\text{g/L}$, Urin $\leq 7 \mu\text{g/L}$).

Bei Rhabdomyolyse kommt es zu Erhöhungen im Serum um das 40- bis 400-Fache (bis 40 mg/L), im Urin wurden dabei Erhöhungen auf 20–8000 mg/L (Mittelwert 580 mg/L) beobachtet. Bei Herzinfarkt werden im Serum ca. 10 Stunden

nach Infarkt ohne Thrombolyse Peak-Werte von 3 mg/L erreicht. Bei erfolgreicher Thrombolyse wird der Peak schon maximal 3 Stunden nach Infarkt erreicht und liegt noch höher.

Infarktpatienten haben Myoglobinkonzentrationen im Urin von <15 mg/L. Konzentrationen über diesem Schwellenwert schädigen die Tubuli (Voraussetzung: weitere Faktoren wie u. a. saurer Urin). Neuere Arbeiten geben 1 mg/L für das Urin-Myoglobin als kritischen Schwellenwert an und postulieren die Myoglobinclearance mit <4 mL/min für Rhabdomyolyse-Patienten und Polytraumatisierte als weiteren Risikofaktor für das Nierenversagen.

Bei Hirnblutungen korreliert die Blutmenge im Hämatom mit der Myoglobinkonzentration im Serum. Ebenso zeigte sich eine Korrelation/Assoziation des Serummyoglobinspiegels mit dem Schweregrad und der Prognose bei Sepsis.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA-Plasma. Im Blut instabil.

20–25 °C 1 Stunde, d. h. sofort zentrifugieren und Serum/Plasma separieren. Durch die Verwendung von Plasma wird die „turnaround-time“ Zeit verkürzt.

Heparinplasma: für die Myoglobinbestimmung geeignet.
Urin.

Probenstabilität Serum/Plasma: 20–25 °C 2 Tage, 4–8 °C 1 Woche, –20 °C 3 Monate; Urin: Bestimmung sofort! 2 °C 8 Stunden, bei pH >8 12 Tage.

Präanalytik Serum/Plasma: Bei nephelometrischen und turbidimetrischen Verfahren kann Lipämie stören. Zentrifugation bei 15.000–20.000 × g über 15 Minuten führt zur Flotation der Lipide. Die ▶ **Immunturbidimetrie** ist etwas empfindlicher auf Hämoglobinstörungen als die ▶ **Immunnephelometrie** (Störungen ab 0,12 mmol/L bzw. 0,18 mmol/L).

Urin: wenn Lagerung, dann vorher Alkalisierung auf pH = 8,5–9,0 mit 0,1 mol/L NaOH, dann Stabilität >12 Tage. Ohne diese Alkalisierung auch bei –20 °C und –70 °C instabil im Urin.

Analytik

- Quantitative Bestimmung
 - Latexverstärkte Immunnephelometrie
 - Latexverstärkte Immunturbidimetrie
 - ELISA
 - ECLIA
 - RIA
 - Fluoreszenzimmunassay
 - Teststreifensysteme
- Ammoniumsulfatfällung (80 %ige Sättigung) – zu ungenau
- Als Nachweis im Peroxidasefeld der Urineststreifen – zu ungenau (Urin wird 1:40 vorverdünnt, um relevante Myoglobinerhöhungen nachzuweisen)

- Nachweise mit Elektrophorese, ▶ **SDS-Elektrophorese** und isoelektrischer Fokussierung (s. ▶ **isoelektrische Fokussierung**) – zu arbeitsaufwendig und ungenau

Point-of-Care-Testing wird im Notfallfahrzeug bzw. in der Aufnahmestation oder im OP (im Blut oder Heparinplasma) durchgeführt. Häufige Vergleiche zeigen gute und weniger gute Übereinstimmungen mit Immunoassays (s. ▶ **Immunoassay**) am Analysegeräten. Bei Konzentrationen im Serum von mehr als 300.000 µg/L wurde bei der Bestimmung mittels ECLIA der High-Dose-Hook-Effekt beobachtet.

Konventionelle Einheit µg/L.

Referenzbereich – Frauen 19–51 µg/L.

Referenzbereich – Männer 23–72 µg/L.

Referenzbereich im Urin: <7 µg/L (Nachweisgrenze).

Indikation

- Frühdiagnose eines Herzinfarkts
- Diagnose eines Reinfarkts, Effektivität der Thrombolyse
- Bei Lungenembolie zusammen mit Troponin T oder- I als Prognosemarker
- Verdacht auf Muskelabbau bei Skelettmuskelerkrankungen (Rhabdomyolyse, Myopathien, maligne Hyperthermie)
- Im Urin und Serum (Myoglobinclearance) zur Beurteilung eines drohenden Nierenversagens bei Rhabdomyolyse, Polytrauma etc.

Interpretation

- Signifikante Erhöhung bei Herzinfarkt schon 2 Stunden nach Schmerzereignis. Der positive Vorhersagewert beträgt 0,64 (hohe Unspezifität) und der negative Vorhersagewert 0,98, d. h., bei normalen Myoglobinwerten innerhalb von 12 Stunden nach dem Schmerzereignis wird ein Herzinfarkt mit hoher Sicherheit ausgeschlossen.
- Myoglobin weist in der Frühphase nach einem Herzinfarkt (neben dem Fettsäurebindungsprotein (FABP) des Herzens; s. ▶ **Fettsäurebindungsprotein, cardiales**) die höchste diagnostische Sensitivität aller kommerziell erhältlichen Herzmarker auf (2.–6. Stunde). Diese Vorteile für das Myoglobin bestehen nicht mehr seit Einführung der hochsensitiven Troponine. Leider ist die diagnostische Sensitivität des Myoglobins mit einer hohen diagnostischen Unspezifität verbunden.
- Kontrolle der Reperfusion bei akutem Myokardinfarkt: Myoglobin ist der beste Parameter, um den Erfolg/Misserfolg einer Lysetherapie schnell festzustellen bzw. um u. U. einen zweiten Therapieversuch („second shot“) zu

starten. Folgende Kriterien bewährten sich für eine erfolgreiche Lyse:

- In den ersten 2 Stunden nach Lysebeginn „Slope“ von $>150 \mu\text{g/h}$
- Myoglobin $t_{90}/\text{Myoglobin } t_0 >4$
- Myoglobin-Peak <3 Stunden nach Lysebeginn (2–3 Stunden, Angaben schwanken)

Diese hohe Empfindlichkeit wird neuerdings auch für H-FABP beschrieben. Erhöhungen von Troponin T und gleichzeitige starke Erhöhungen von Myoglobin zeigen bei Lungenembolie eine schlechte Prognose an.

Serum und Urin

- Die skelettmuskelbedingten Erhöhungen des Myoglobins können so extrem sein (Rhabdomyolyse, Polytrauma), dass ein Nierenversagen befürchtet werden muss. Mithilfe der Bestimmung von Myoglobin in Serum und Urin lässt sich anhand der Myoglobinkonzentration und mittels der Myoglobinclearance der Grad der Gefährdung und der Funktionszustand der Niere abschätzen (s. o.).
- Nutzbar in der Sportmedizin zur Einschätzung des Trainingszustandes (verzögerte Freisetzung in das Serum von Trainierten).
- Weitere Ursachen für Myoglobinerhöhungen in Serum und Urin: körperliche Überanstrengung, intramuskuläre Injektionen, Crush-Syndrom, Hitzschlag, Erfrierungen, Verbrennungen, Polymyositis, Dermatomyositis, Sklerodermie, Lupus erythematodes, Fieber, Myositis-Syndrome, muskuläre Dystrophie (Duchenne), Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypermatriämie, Koma (Schlafmittelintoxikation, Diabetes mellitus), Hypothyreose, Conn-Syndrom, toxische und medikamentöse Muskelschädigungen (Alkohol, Kokain, Heroin, Amphetamine, Phencyclidin, ϵ -Aminocapronsäure, Clofibrat, Bezafibrat, Succinylcholin, Schlangen- und Insektengifte, Kohlenmonoxid, Wachtelfleisch), fieberhafte Infektionen (Tetanus, Typhus, Coxsackie, Influenza).

Diagnostische Wertigkeit Myoglobin und CK-MB (s. ► [Kreatinkinase-MB](#)) ergänzen die hochsensitiven Troponine in der Diagnostik des Herzinfarkts, wobei die Erkennung von Reinfarkten (besonders durch CK-MB) und die Überwachung der Lysetherapie, die Überwachung der Bypass-Chirurgie und der perkutanen Koronarinterventionen durch die Myoglobinbestimmung im Vordergrund stehen. Wichtig ist für die Nutzung der hohen Sensitivität die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse der Myoglobinbestimmung. Die Vergleichbarkeit der mittels Point-of-Care-Tests erzielten Ergebnisse sollte im Einzelfall überprüft werden, auch um gesicherte Ausgangswerte für die Überwachung der Therapie zu erstellen. Die „turnaround time“ (TAT) kann durch Verwendung von Plasma (Wegfall der Gerinnungszeit) oder

weniger effektiv (Verkürzung um etwa 10 Minuten) durch Verwendung von Thrombin-Abnahmeröhrchen auch bei Bearbeitung im Labor in das angestrebte Zeitfenster von 0,5–1 Stunden gebracht werden. Bei Nierenversagen und vermutetem Muskelabbau sollte die Myoglobinclearance bestimmt werden.

Literatur

Kurz K, Giannitsis E, Becker M, Hess G, Zdunek D, Katus HA (2011) Comparison of a new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome. Clin Res Cardiol 100:209–215

Myoglobin im Urin

W. G. Guder

Englischer Begriff myoglobinuria

Definition Vermehrte Ausscheidung von Myoglobin im Urin.

Funktion – Pathophysiologie Myoglobin tritt aufgrund seiner niedrigen Molmasse immer dann im Urin vermehrt auf, wenn es wegen degenerativer oder akuter Rhabdomyolyse oder kardialer Muskelschäden (Herzinfarkt, Myokarditis) vermehrt ins Blut abgegeben wird. Frei filtriertes Myoglobin wird zu über 98 % proximal tubulär resorbiert. Dennoch kann wegen der Konzentrierung des glomerulären Filtrats im Sammelrohrsystem die Harnkonzentration des Myoglobins höher sein als die des Plasmas.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen ► [Mittelstrahlurin](#) oder Sammelurin je nach Fragestellung. Gleichzeitig ist die Untersuchung von Serum/Plasma angezeigt. Myoglobin ist instabil in saurem Urin, bei pH >8 12 Stunden bei Raumtemperatur stabil.

Analytik. Qualitative Erfassung mit dem Teststreifen für Blut (Hämoglobin und Myoglobin weisen beide eine Pseudoperoxidasereaktivität auf). Bei positivem ► [Teststreifen](#)-Ergebnis kann durch Messung der ► [Kreatinkinase](#) im Plasma/Serum und normalem Ergebnis eine Myoglobinurie nahezu ausgeschlossen werden. Die Analytik erfolgt quantitativ mit der Nephelometrie oder mit immunologischen Verfahren unter Verwendung spezifischer Antikörper (► [Myoglobin im Blut](#)).

Referenzbereich – Frauen Nicht nachweisbar, unter der Nachweisgrenze der verwendeten Methoden.

Referenzbereich – Männer Nicht nachweisbar, unter der Nachweisgrenze der verwendeten Methoden.

Referenzbereich – Kinder Nicht nachweisbar, unter der Nachweisgrenze der verwendeten Methoden.

Indikation Die qualitative Testung auf Myoglobin erfolgt auch ohne Indikation beim Screening von Urin mit Teststreifen. Gezielte qualitative Tests bei akuten und chronischen Muskelerkrankungen und Verletzungen mit für die Niere gefährlichen Myolysen mit stark erhöhter Kreatinkinase im Plasma/Serum, die zum Crash-Syndrom führen können. Bei Herzinfarkt bringt die Bestimmung des Myoglobins im Urin keinen Vorteil gegenüber den spezifischen Kenngrößen im Plasma/Serum.

Interpretation Bei Nachweis von vermehrtem Myoglobin im Urin durch Teststreifen ist eine Hämoglobinurie auszuschließen. Jede nachgewiesene Erhöhung von Myoglobin im Urin spricht für akute oder chronische Myolyse durch Verletzung, elektrische Stromschläge oder Verbrennungen, angeborene oder erworbene degenerative oder entzündliche Muskelkrankungen sowie akuten Myokardinfarkt.

Diagnostische Wertigkeit Mit der Einführung der Tropo-ninbestimmungen hat die Bedeutung der Myoglobinbestimmung im Urin als Nachweismethode für in den letzten 24 Stunden abgelaufenen Herzinfarkt deutlich abgenommen. Im Rahmen des seltenen Crash-Syndroms und anderer akuter Muskelschädigungen sind ebenfalls Blutplasmabefunde des Myoglobins aussagekräftiger, da in Abhängigkeit von der Nierenfunktion die Urinkonzentration vermehrt (durch tubuläre Schäden) oder vermindert durch ausgeschiedene Proteinase bei physiologisch saurem Urin wird. Daher ist eine quantitative Bestimmung als Minimalwert der renalen Ausscheidung während der vergangenen Urinproduktionszeit anzusehen.

Literatur

Fiedler H (2009) Myoglobin. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch in Klinik und Praxis, 2. Aufl. Elsevier/Urban und Fischer, München, S 942–943

Myokine

H. Fiedler

Englischer Begriff Myokines

Definition Myokine (MK) sind kleine Proteine/Peptide von 5–30 kDa, die durch Muskelkontraktionen reguliert werden. Durch Proteomik-Techniken wurden ca. 400 potenzielle Proteine erfasst, deren Bedeutung aber bisher nur bei wenigen Proteinen validiert wurde. Die Rezeptoren der MK liegen in Muskel, weißem und braunem Fettgewebe, Leber, Pankreas, Herz, Immun- und Hirnzellen, woraus sich viele Wechselwirkungen („cross-talks“) ergeben. Neben wichtigen metabolischen Veränderungen bei Muskularbeit/Training sind Myokine an Geweberegeneration und -reparatur, Immunmodulierung und Signalübermittlung beteiligt. Den Begriff Myokine hat 2003 Bente Karlund Pedersen geprägt.

Beschreibung Vor 25 Jahren wurde nachgewiesen, dass kontrahierende Muskeln beträchtliche (bis 200-fach) Mengen ▶ **Interleukin-6** (IL-6) als „exercise factor“ ausschütten und Myogenese und Glukoseabbau in Muskel und Fettgewebe steigern. ▶ **Interleukin-8** (IL-8) wirkt lokal im Muskel und stimuliert Angiogenese und Durchblutung. IL-15 akkumuliert bei regelmäßigem Training und reduziert viszerales Fettgewebe.

Myogene Regulationsfaktoren (Myf 5, 4 und 3 [MyoD], Myogenin) sind Transkriptionsfaktoren, die gemeinsam mit PRDM16 („PR domain containing 16“) Fibroblasten und Satellitenzellen in Myoblasten überführen und außerdem die Umwandlung von weißen in braune/beige Fettzellen initiieren. **Myostatin** („growth differentiation factor 8“) hemmt dagegen Myogenese und Muskelhypertrophie, sodass bei Funktionsminderungen (Mutation, Bindung an Follistatin oder Decorin) exzessives Muskelwachstum möglich ist (Gefahr der Anwendung zum Doping).

Myonectin („C1q-TNF-related protein 15“) hat ausgeprägte metabolische Wirkungen, ist bei Adipositas erniedrigt, aber wird durch Training hochreguliert und steigert dadurch Aufnahme und Oxidation von Fettsäuren in Fettgewebe und Leber. Die Gruppe um B.M. Spiegelman beschrieb 2002 das Membranprotein („fibronectin type III domain-containing protein 5“) des Gens *FNDC5*, das nach Abspaltung der Ektodomäne und Verkürzung auf 121 Aminosäuren als **Irisin** (nach Götterbotin Iris genannt) sezerniert wird. Die nicht standardisierten Analysen liefern noch abweichende Plasmakonzentrationen (ca. 3,5 ng/ml). Starke Muskelbewegungen erhöhen nach 30 Minuten dessen Konzentration, induzieren die Transformation von weißen in beige/brite/braune Fettzellen mit Steigerungen von Entkopplungsprotein UCP1

Myo-Inosit

▶ [Vitamine](#)

(s. ► [Entkopplungsproteine](#)), Mitochondrienzahl, Sauerstoffverbrauch und Energieverlust, führend zu Gewichtsreduktion und Verbesserung der Glukosetoleranz. Die Prävention des Metabolischen Syndroms und der Koronararterienkrankheit durch Muskelarbeit ist damit auch biochemisch belegt.

Literatur

- Deng W (2016) Association of serum irisin concentrations with presence and severity of coronary artery disease. *Med Sci Monit* 22:4193–4197
- Fiedler H (2013) Bedeutung von braunem Fettgewebe und Muskelaktivität für metabolische Krankheiten. *MTA Dialog* 14:344–347
- Gamas L, Matafome P, Seica R (2015) Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. *J Diabetes Res* 2015:359159
- Jedrgohowski MP, Wrann CD, Paulo JA et al (2015) Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab* 22:734–740

Myosin

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff myosin

Definition Der Begriff Myosin umfasst beim Menschen eine Superfamilie von mehr als 30 verschiedenen Proteinen, die für die Muskelkontraktion, aber auch für eine Vielzahl weiterer intrazellulärer Transport- und Signalprozesse verantwortlich sind.

Beschreibung Myosin ist ein Makromolekül mit einer Molmasse von 520 kDa, das aus 6 Untereinheiten besteht. Zwei schwere Ketten (Molmasse jeweils 220 kDa) bilden das Grundgerüst des Moleküls mit Schaft-, Hals- und Kopf-Region (► [Myosin-Schwerketten](#)). An jeden der beiden Myosinköpfen lagern sich jeweils 2 leichte Ketten mit einer Molmasse von 15 bzw. 22 kDa an (► [Myosin-Leichtketten](#)). An der Kopffregion ist die ATPase-Aktivität des Myosins lokalisiert, die essenziell für die Funktion des Moleküls ist. Für die Kontraktion gewinnt die Myosin-ATPase aus der Hydrolyse von ATP die notwendige Energie, um eine Bewegung entlang des Aktinfilaments zu bewirken.

Die menschlichen Myosine lassen sich grundsätzlich in 2 Gruppen unterteilen:

- Konventionelles Myosin (Typ-II-Isoform) bildet die Muskelfilamente.
- Unkonventionelle Myosine, die keine Filamente formen.

Das konventionelle Myosin II wird beim Menschen von 15 Genen kodiert, die für die verschiedenen Varianten der Schwereketten in Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur, glatter Muskulatur und in nicht muskulärem Gewebe verantwortlich sind.

Die unkonventionellen Myosine in humanen Zellen (I, II, III, V, VI, VII, IX, X und XV, XVI, XVIII) werden von ca. 25 verschiedenen Genorten kodiert. Sie sind an verschiedensten Funktionen wie Zellbewegung, Chemotaxis, Phagozytose, Endozytose, intrazellulärer und Membrantransport, Signalübertragung, Zytokinese, Zellwachstum oder Bewegung der Stereozilien des Innenohrs beteiligt.

Für einige genetische Erkrankungen und Syndrome konnten entsprechende Mutationen der Myosingene identifiziert werden. So führt eine Mutation in der schweren b-Kette des kardialen Myosins II zur familiären, hypertrophen Kardiomyopathie. Das Usher-Syndrom Typ 1B mit Taubheit, Retinitis pigmentosa und vestibulären Störungen wird durch eine Mutation des Myosins VIIa verursacht. Angeborene Taubheit wird auch bei Mutationen der Myosine IIa, IIIa, VI und XV beobachtet. Die May-Hegglin-Anomalie mit Thrombozytopenie sowie abnormaler Thrombozyten- und Leukozytenmorphologie basiert auf einer Mutation des Myosins IIa.

Literatur

- Batters C, Veigel C, Homsher E, Sellers JR (2014) To understand muscle you must take it apart. *Front Physiol* 5:90
- Hartman MA, Finan D, Sivaramakrishnan S, Spudich JA (2011) Principles of unconventional myosin function and targeting. *Annu Rev Cell Dev Biol* 27:133–155
- Preller M, Manstein DJ (2013) Myosin structure, allostery, and mechano-chemistry. *Structure* 21:1911–1922

Myosin-Leichtketten

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff myosin light chains

Definition Leichte Myosinketten sind Bestandteil des Myosinmoleküls, die an der Modulation der Myosin-Aktin-Interaktion beteiligt sind.

Beschreibung Es existieren 2 Arten von Myosinleichtketten, eine essenzielle (MLC1) und eine regulatorische Kette (MLC2) mit unterschiedlichen Molekularmassen (15 und 22 kDa). Ein Paar der Leichtketten lagert sich jeweils an den Kopf einer schweren Myosinkette an. Über die phospho-

rylierbare MLC2 kann die Aktin-Myosin-Interaktion moduliert werden.

Zwischen Myosinleichtketten der Herz- und Skelettmuskulatur besteht eine hohe Homologie (>80 %). Unterschiede werden vor allem im aminoterminalen Teil des Proteins gefunden, gegen den auch spezifische Antikörper zur Unterscheidung der Gewebsformen entwickelt werden können. Aufgrund der Labilität von MLC2 sind vor allem Tests zum Nachweis von MLC1 verfügbar.

In der Herzmuskulatur liegt ein kleiner Teil der MLC (<1 %) ungebunden im Zytoplasma vor und ist bei einem Myokardinfarkt früh im Blut nachweisbar (3–6 Stunden nach Schmerzbeginn). Die maximalen Plasmakonzentrationen werden jedoch erst nach 4 Tagen beobachtet, wenn es durch Reorganisation des infarzierten Gewebes zu einer massiven Freisetzung der MLC kommt. Erhöhte MLC persistieren für 10–14 Tage nach dem Ereignis. Der Nachweis von MLC1 hat gegenüber anderen Herzmarkern keine Vorteile in der Akutdiagnose des Myokardinfarktes. Allerdings sind gute Korrelationen der maximalen MLC1-Konzentration mit dem klinischen Schweregrad, der Prognose und der Infarktgröße beschrieben worden. Bei chronischer Herzinsuffizienz kann eine erhöhte MLC1-Konzentration im Blut nachgewiesen werden, da aus degenerierten Myokardfibrillen MLC freigesetzt wird. MLC1 und BNP korrelieren bei diesen Patienten, sodass die kombinierte Messung dieser beiden Proteine eventuell eine verbesserte Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erlauben könnte.

Genetische Defekte der Myosinleichtketten wurden als Ursache familiärer Kardiomyopathien identifiziert.

Literatur

- Kemp M, Donovan J, Higham H et al (2004) Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 93:63–73
- Moore JR, Leinwand L, Warshaw DM (2012) Understanding cardiomyopathy phenotypes based on the functional impact of mutations in the myosin motor. *Circ Res* 111:375–385

Myosin-Schwerketten

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff myosin heavy chains

Definition Myosin-Schwerketten sind Proteine des Sarkomers mit strukturellen und funktionellen Eigenschaften.

Beschreibung Jedes Myosinmolekül besteht aus 2 schweren Ketten und 2 Paaren von Leichtketten (► [Myosin](#)). Die jeweils 220 kDa schweren Ketten weisen eine Schaft-, eine Hals- und

eine Kopffregion auf. Die Struktur der Schaftregion ist zwischen den einzelnen Myosin-Isoformen sehr variabel. Die verschiedenen Domänen der Schaftregion determinieren wahrscheinlich die zelluläre Lokalisation und die Funktion des Myosins. Die Halsregion weist zwischen den verschiedenen Myosin-Isoformen ebenfalls Längenvarianten auf. Sie bindet entweder Calmodulin oder ist an der Bindung der Myosin-Leichtketten beteiligt. Die Kopffregion trägt das katalytisch aktive Zentrum und die Aktin-Bindungsdomäne des Myosins. Alle Myosin-Isoformen weisen in dieser Region eine ATPase-Aktivität auf, die für die Motorfunktion essenziell ist. An die Kopffregion binden die ► [Myosin-Leichtketten](#). Mutationen der schweren Myosinketten gehen mit verschiedenen angeborenen Erkrankungen insbesondere Skelettmuskeldystrophien und Kardiomyopathien einher. Ähnlich wie die Myosin-Leichtketten können Myosin-Schwerketten für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung des akuten Myokardinfarktes eingesetzt werden. Die Erfahrungen mit diesem Test sind jedoch bisher gering. In der Routinediagnostik spielt er keine Rolle. Weitere Anwendungsmöglichkeiten bietet der Nachweis von spezifischen schweren Ketten der glatten Muskulatur zur Diagnose von Erkrankungen, die mit Schädigungen der glatten Muskulatur einhergehen (z. B. Aortendissektion oder ektope Schwangerschaft).

Literatur

- Suzuki T, Katoh H, Tsuchio Y et al (2000) Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study. *Ann Intern Med* 133:537–541
- Tajsharghi H, Oldfors A (2013) Myosinopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 125:3–18

Myositis-assoziierte Autoantikörper

► [Myositis-spezifische Autoantikörper](#)

Myositis-spezifische Autoantikörper

W. Stöcker und W. Schlumberger

Synonym(e) [Myositis-assoziierte Autoantikörper](#)

Englischer Begriff myositis-specific autoantibodies

Definition Die Autoimmun-Myositis (idiopathische inflammatorische Myopathie) bezeichnet eine Gruppe systemischer Autoimmunerkrankungen mit Entzündung der Skelettmusku-

latur, sie ist mit verschiedenen serologisch identifizierbaren Autoantikörpern assoziiert (s. Abbildung).

Traditionell werden Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper unterschieden. Letztere sind nicht krankheitsspezifisch, sie treten auch bei anderen Kollagenosen, wie dem Überlappungssyndrom mit systemischer Sklerose auf. Bei beiden Gruppen handelt es sich um wichtige Marker in der Myositisdiagnostik.

Probenstabilität Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik Für den Nachweis Myositis-spezifischer und -assoziiertes Autoantikörper in Serum oder Plasma kommen verschiedene Techniken infrage: indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gewebeschnitten oder Zellkultursubstraten, ► [Enzymimmunoassay](#), ► [Immunblot](#) und andere.

Untersucht werden vorwiegend Autoantikörper der Immunglobulinklasse IgG, die wichtigsten bekannten Zielantigene sind: PM-Scl-75, PM-Scl-100, Ku, Mi-2, SRP, HMGR, Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, TIF1gamma, MDA5, NXP2, SAE, cN-1A.

Referenzbereich Negativ.

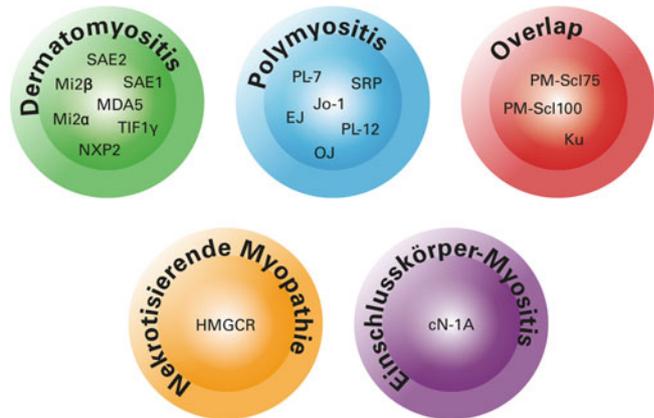
Interpretation ► [Autoantikörper gegen PM-Scl](#) (PM-1) sind gegen mehrere Proteine des nukleolären PM-Scl-Makromolekularkomplexes gerichtet. Die beiden Haupt-Antigen-Protein-Komponenten sind PM-Scl-75 und PM-Scl-100, die nach ihren Molekulargewichten unterschieden werden. Die Antikörper werden bei bis zu 15 % der Patienten mit idiopathischer Myositis nachgewiesen, am häufigsten bei Patienten mit Überlappungssyndrom (Overlap-Syndrom). Dieses vereinigt Symptome von Polymyositis, Dermatomyositis und progressiver systemischer Sklerose. Patienten mit Systemischer Sklerose allein zeigen hauptsächlich Antikörper gegen PM-Scl-75, während bei Patienten mit dem Krankheitsbild des Überlappungssyndroms die Autoantikörper gegen PM-Scl-75 und PM-Scl-100 gerichtet sind. Bei Tests, die ausschließlich Anti-PM-Scl-100 detektieren, bleibt ein Teil der Patienten mit Systemischer Sklerose unentdeckt.

► [Autoantikörper gegen Ku](#) treten häufig beim Überlappungssyndrom von Poly-/Dermatomyositis und systemischer Sklerose auf (Prävalenz 25–50 %), häufig einhergehend mit einem primären pulmonalen Hypertonus. Zudem werden sie auch bei Myositis, systemischer Sklerose und systemischen Lupus erythematoses nachgewiesen.

► [Autoantikörper gegen Mi-2](#) werden bei ca. 5–30 % der Patienten mit idiopathischer Myopathie beobachtet, sie gelten als spezifisch für eine Dermatomyositis, häufig mit Nagelfalz-Hypertrophie.

Autoantikörper gegen SRP präsentieren sich bei Polymyositis und Dermatomyositis, in ca. 5 % der Fälle. Sie sind

zudem Marker für die nekrotisierende Myopathie. Ihre Symptome sind akute, schwere, proximale, symmetrische Skelettmuskelschwäche, Muskelschmerzen, mitunter ist auch der Herzmuskel beteiligt. Extramuskuläre Krankheitszeichen können interstitielle Lungenerkrankungen sein. Als weitere putative Marker für eine nekrotisierende Myopathie gelten außerdem Antikörper gegen HMGR, die mit einer Prävalenz von ca. 6 % auftreten. Der Verdacht, Anti-HMGR wären spezifisch mit Statin-induzierter Myositis assoziiert, scheint sich nicht zu bestätigen.



Anti-Jo-1-Antikörper werden bei Polymyositis mit einer Prävalenz von 25–35 % angetroffen. Sie sind häufig mit gleichzeitig bestehenden anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert wie systemischen Lupus erythematoses, Systemischer Sklerose, interstitieller Lungenfibrose, Raynaud-Syndrom, Polysynovitis.

Anti-PL-7-Antikörper kommen mit einer Prävalenz von ca. 3–6 % bei Myositis vor, z. T. überlappend mit systemischem Lupus erythematoses, Systemischer Sklerose oder interstitieller Lungenfibrose.

Anti-PL-12-Antikörper werden mit einer Prävalenz von bis zu 3 % bei Myositis nachgewiesen.

Anti-OJ-Antikörper sind assoziiert mit Myositis (Prävalenz 3 %) und interstitieller Lungenfibrose (Prävalenz 3 %). Weiter findet man Anti-OJ bei Raynaud-Syndrom und bei Overlap-Syndrom mit rheumatoider Arthritis. Hauptsymptome sind Muskelschwäche, z. T. in Verbindung mit Polyarthrit.

Anti-EJ-Antikörper sind diagnostische Marker für Polymyositis. Sie können auch bei interstitieller Lungenfibrose, bei Overlap-Syndrom mit systemischem Lupus erythematoses, Arthritis und Raynaud-Syndrom festgestellt werden.

Anti-TIF1γ-Antikörper sind hauptsächlich mit Dermatomyositis (Prävalenz ca. 20–30 %) assoziiert, häufig liegt parallel eine Tumorerkrankung vor.

Anti-MDA5-Antikörper finden sich mit einer Prävalenz von durchschnittlich etwa 20 % (häufiger in asiatischen Populationen) in Patienten mit Dermatomyositis, die durch

schwere Hautveränderungen und Lungenbeteiligung gekennzeichnet ist.

Anti-NXP2-Antikörper treten bei bis zu 25 % juveniler Dermatomyositis als auch bei ca. 5–10 % adulter Dermato- und Polymyositis auf, Tumorassoziationen sind möglich.

Anti-SAE-Antikörper findet man bei einem Syndrom, das mit schweren Hautveränderungen beginnt, im späteren Krankheitsverlauf tritt Muskelschwäche hinzu, die Prävalenz liegt bei 6–8 %.

Antikörper gegen cN-1A (► [Autoantikörper gegen Mup44](#)) sind insbesondere mit der sporadischen Einschlusskörpermyositis („sporadic inclusion body myositis“, sIBM) assoziiert und treten hier mit einer Prävalenz von 30–40 % auf.

Anti-Ro-52-Antikörper treten mit einer Prävalenz von ca. 30 % bei Myositis auf. Sie sind nicht krankheitsspezifisch und kommen auch bei einigen rheumatischen und nicht rheumatischen Erkrankungen vor, etwa bei neonatalem Lupus erythematodes mit kongenitalem Herzblock.

Literatur

Betteridge Z, McHugh N (2016) Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 280(1):8–23

Genth E (2005) Inflammatory muscle diseases: dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Internist (Berl)* 46:1218–1232

Ghirardello A, Bassi N, Palma L (2013) Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 15:335

Hanke K, Brückner C, Dähnrich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, Janssen A, Backhaus M, Becker M, Kill A, Egerer K, Burmester G, Hiepe F, Schlumberger W, Riemekasten G (2009) Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 11:R22

Scheper T, Klatt P, Teegen B, Jarzabek-Chorzelska M, Kolacinska-Strasz Z, Meyer W, Schlumberger W, Stöcker W (2002) Anti-Mi-2 Western Blot: A new test for the serological detection of myositis specific autoantibodies. *Autoimmun Rev* 1(1–2):17

Myristinsäure

► [Fettsäuren](#)

m/z-Skala

► [Massenspektrometrie](#)