

α₂M

- ▶ α₂-Makroglobulin

M2-PK

- ▶ Tumor-M2-Pyruvatkinase

Mäandersstrich

H. BAUM

Definition. Ausstrichtechnik zur Zelldifferenzierung eines Knochenmarkpunkts

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 Knochenmarkpunkts (▶ **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 Knochenmarkpunkts erleichtert die Beurteilung der Zelldichte und Differenzierung eines Knochenmarkpunkts 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

Ma(Ma1, Ma2/Ta)-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Ma

Mac-Lagan-Test

- ▶ Thymol-Trübungstest

Macrophage migration inhibitory factor

S. HOLDENRIEDER

Synonym(e). MIF

Englischer Begriff. Macrophage migration inhibitory factor; MIF

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

Struktur. MIF ist ein Homotrimer mit einer charakteristischen Protein-Faltstruktur. Aufgrund der strukturellen Homologie mit bakteriellen Enzymen besitzt MIF neben seiner Zytokinwirkung eine spezielle Tautomerase Aktivität, die die Konversion von nicht-physiologi-

schen 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, welches 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 Tumor-Neoangiogenese. Außerdem wird MIF von Epithelzellen, Endothelzellen, B-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen, Mastzellen sowie eosinophilen und basophilen Granulozyten exprimiert und wird bei einer Vielzahl von inflammatorischen Prozessen aktiviert. Zusätzlich wird MIF aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt, was seine Mittlerfunktion zwischen inflammatorischen und endokrinen Prozessen unterstreicht.

Funktion und 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-Konzentration bereits in frühen Tumorstadien gefunden wurde.

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

MAG-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein

Magenlipase

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Englischer Begriff. gastric lipase

Definition. Sekretorisches lipolytisches Enzym der Magenmukosa

i Magenlipase ist ein von der Magenmukosa in den Magensaft sezerniertes lipolytisches Enzym, welches die Verdauung von Triglyceriden 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 **Antikörper Triglyzeride** präferenziell zu Diglyceriden 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, F.H. PERSCHEL

Synonym(e). Magensekret

Englischer Begriff. gastric juice; stomach secreta

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

i 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, Proteinase und Schleim, der den Intrinsic Factor enthält. Die quantitative Zusammensetzung der Hauptbestandteile ist in ► **Tab. 1** aufgeführt.

Magensaft. Tab. 1. Quantitative Magensaftzusammensetzung	
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 anorgisch	0,19–5,8 mmol/L

Literatur. Thomas L (2007) (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main

Magensekret

► **Magensaft**

Magensekretionsanalyse

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Synonym(e). Pentagastrin-Magensäure-Sekretionstest; Fraktionierte Magensekretionsanalyse; 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 min aufgefangen. Das Volumen der einzelnen 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 vier 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 des ► **Gastrins**, das den C-terminalen Anteil (5 Aminosäuren) des Gastrinmoleküls enthält.

Molmasse. 768 g

Funktion und 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. Metz DC, Starr JA (2000) A Retrospective Study of the Usefulness of Acid Secretory Testing. *Aliment Pharmacol Ther* 14:103–111
Goldschmidt M, Feldman M (1997) Gastric Secretion in Health and Disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds) *Gastrointestinal Disease*. Vol 1. Elsevier, New York, pp 524–544

Magic Dust

T. ARNDT

Definition. Straßenname/Deckname für Phencyclidin (► **Straßennamen von Drogen**: Phencyclidin)

Magische Pilze

► **Pilze als Rauschmittel**

Magnesium

W.-R. KÜLFMANN,

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 und 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)
 - Hypercalcämie (einschließlich primärer Hyperparathyreoidismus)
 - Hyperthyreose
 - Therapie mit Schilddrüsenhormon
 - Metabolische Acidose
 - Diuretica
 - Sonstige Pharmaka (Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciclosporin, D-Penicillamin)
 - Gitelman-Syndrom
- Gastrointestinale Verluste
 - Chronische Diarrhoen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
 - Malabsorption (einheimische und tropische Sprue, pankreatogen)
 - Dünndarmresektion

Störung der inneren Bilanz (Magnesium-Shift aus dem Extrazellulär-raum)

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

Ursachen der Hypermagnesiämie

Positive äußere Bilanz

Erhöhte Zufuhr

- Parenteral: Magnesiumtherapie
- Enteral: Magnesiumhaltige Antacida
- Rectal: Magnesiumhaltige Klysmen

Verminderte Ausfuhr

- Akute oder chronische Niereninsuffizienz

Störung der inneren Bilanz (Magnesiumfreisetzung aus dem Intrazellulär-raum)

- Rhabdomyolyse
- Zellyse nach Zytostatikatherapie
- Verbrennung
- Trauma

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Urin

Analytik. Die Bestimmung der Gesamtmagnesiumkonzentration erfolgt im Plasma überwiegend nach Farbreaktion z. B. mit Xylidyl-Blau, 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 (► Tab. 1).

Magnesium. Tab. 1. 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 Gesamt-Magnesiumbestimmung 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. Kulfmann WR, Stummvoll HK, Lehmann P (2003) Elektrolyte, Säure-Basen und Blutgase. 3. Aufl. Springer-Verlag, Wien New York

Magnesium-Ammonium-Phosphat-Hexahydrat

► Struvit; ► Tripelphosphat-Kristalle

Magnetismus

► Paramagnetismus

Magnetpartikel

► Immunoassay, heterogener

MAIEA

► Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Erythrocyte Antigens

MAIGA

► Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens-Test

Maillard-Reaktion

► Advanced Glycation End Products

Mailserver

► E-Mail-Server

Major Histocompatibility Complex

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). Humane Leukozyten-Antigene (HLA); MHC-Komplex (MHC I und II)

Englischer Begriff. MHC; human leucocyte antigens (HLA)

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

i 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 codieren 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 neusynthetisierte MHC-I-Moleküle gebunden und über den Golgi-Komplex und Exozytose-Vesikel 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 Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen, Dendritischen Zellen und B-Lymphozyten exprimiert. Sie binden in ihrer Vertiefung Peptide von 12–16 Aminosäuren 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 Phagosomomen in Peptide gespalten. Im rauen ER werden MHC-II-Moleküle synthetisiert. Deren Proteinbindungsstelle ist jedoch zunächst durch eine Peptidkette („invariant chain Ii“) blockiert, so dass keine Antigene, die durch MHC I gebunden und präsentiert werden sollen an ihr binden können. Die MHC II enthaltenden Vesikel fusionieren intrazytoplasmatisch mit den Phagosomomen 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.

Majorkreuzprobe

► Serologische Verträglichkeitsprobe

MAK

► Arbeitsplatzkonzentration, maximale

Makroamylase

► Amylase

Makro-AP

► Phosphatase, alkalische

Makroarray

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

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

Englischer Begriff. microarray

Definition. Flächiges Substrat für die parallele Analyse von bis zu 10.000 Parametern in einer Flüssigkeit (Multiparameter-Analytik). 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 Reaktanten in einem zweiten Reaktionsschritt markiert, z. B. über eine chemische oder enzymatische Reaktion, oder nach dem Prinzip eines ► Sandwich-Assays über einen markierten sekundären Antikörper. Im Ergebnis erhält man im positiven Fall Farb-Präzipitate, ► 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 mehreren 1000 unterschiedlichen Nukleinsäuresequenzen, Peptiden, Proteinen oder Antikörpern eingesetzt, zum Beispiel um cDNA-Klon- sowie Protein-Expressionsbibliotheken zu durchsuchen.

Untersuchungsmaterial. Protein- oder Nukleinsäure-Isolate 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 zu ► Mikroarrays 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 bis mehrere tausend) 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

i 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 Aufhellungszone. 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-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 291

Makro-CK

► Makrokreatinkinase

Makroenzyme

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

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, ► Kreatinkinase (CK), alkalische Phosphatase (AP); ► Phosphatase, alkalische), ► Aspartat-Aminotransaminase (AST), ► γ-Glutamyltransferase (γGT), ► Laktatdehydrogenase (LDH), ► Lipase, pankreatische und ► Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PDH).

Funktion und Pathophysiologie. Eine pathophysiologische oder

pathogenetische Bedeutung der Makroenzyme ist nicht bekannt. Ebenso ist eine diagnostische Relevanz nicht erkennbar, da ein Vorkommen bei klinisch Gesunden oder als Epiphänomen bei anderen autoimmunologischen oder Immunkomplex-Erkrankungen bekannt ist. Aufgrund der hohen Molmasse und dadurch eingeschränkter ► Clearance 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-Erhöhung 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 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).



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 Amylase-Clearance 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, hitzestabiler 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-Erhöhung	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	1:10000
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

Literatur. Selberg O, Chemnitz G, Ehlers B et al (1997) Macrolipasemia 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. TÖPFFER

Synonym(e). α_2 M

Englischer Begriff. α_2 -macroglobulin

Definition. ▶ **Glykoprotein** mit vier identischen ▶ **Polypeptid**-Ketten (je 180 kDa, Kohlenhydratanteil 8–13,7 %), dessen Funktion in der Inhibition von Proteasen und dem Transport von ▶ **Zytokinen** 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-Polypeptid-Ketten 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 -Thiol-Ester-Bindung. Elektronenmikroskopisch erscheint das native α_2 -Makroglobulin in verschiedenen Erscheinungsformen in einer ovalen Form. Nach Komplexbildung mit Proteasen oder Zerstörung der inneren Thiol-Ester-Bindung nimmt es die Form des Buchstaben „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 Lungenerkrankung. 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**. 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 und im 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-Proteasokomplexe 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 min (6–10 min)
 Asialo- α_2 M: 3–5 min

Funktion und Pathophysiologie. Die wichtigsten Funktionen des α_2 M sind neben der Transportfunktion für Metalle (besonders für ▶ **Zink**) die Inhibition von Proteasen (Trypsin, Chymotrypsin, Pepsin, ▶ **PMN-Elastase**, ▶ **Kollagenpeptidase**, ▶ **Kathepsin K**, Plasmin, ▶ **Thrombin** und ▶ **Kallikreine**) und der Transport von Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Das α_2 M-Molekül wird von Proteasen in der sogenannten Köder Region, die pro Untereinheit 25 Aminosäuren umfasst, an mindestens 10 Stellen verändert (limitierte Proteolyse), was zu einer ▶ **Konformationsänderung** 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 Protease binden. Bei der Konformationsänderung wird eine Aktivierung der Thiol-Ester erreicht, was zur kovalenten Bindung zu ▶ **Lysin**-Resten im Protease-Molekül und zur Bildung von Sulfhydrylgruppen in jeder der tetrameren α_2 M-Ketten führt. Diese kovalente

Bindung ist allerdings für die Proteasehemmung nicht erforderlich. Diese irreversibel an Proteasen gebundene Form des α_2 M (inaktive Form, zu weiterer Proteasebindung unfähig) ist die elektrophoretisch schnelle Variante mit einem pl von 5,1, die elektrophoretisch langsame Form [pl = 5,4 (F = fast, S = slow)] ist die voll 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 Bindung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren an die elektrophoretisch schnelle Form in der Region der Sulfhydryl-Gruppen 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, 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 min zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck zulässig.
 Trübungen und Lipämie des Serums durch Zentrifugation (15000 \times g, 10 min) entfernen.

Analytik.
 – Immunnephelometrie
 – Immunturbidimetrie
 – mit chromogenem Substrat

Standard: ▶ **CRM 470**

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 Blutmengung 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/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) (► **Proteinurie, diagnostische**).

Literatur. Davies III AE (1996) α_2 -Macroglobulin. In: Ritchie RF, Navolotskaia O (eds) Serum Proteins in Clinical Medicine. Vol. 1, Laboratory Section. 1st edn. Kap. 8.02. Foundation for Blood Research, Scarborough, pp 1–8

α_2 -Makroglobulin im Urin

► **Proteinuriediagnostik**

Makrokreatinkinase

K.J. LACKNER, 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**).

i 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 frei gesetzt.

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. Lee KN, Csako G, Bernhardt P et al (1994) Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. Clin Chem 40:1278–1283

Makrolaktatdehydrogenase

► **Laktatdehydrogenase**; ► **Makroenzyme**

Makro-LDH

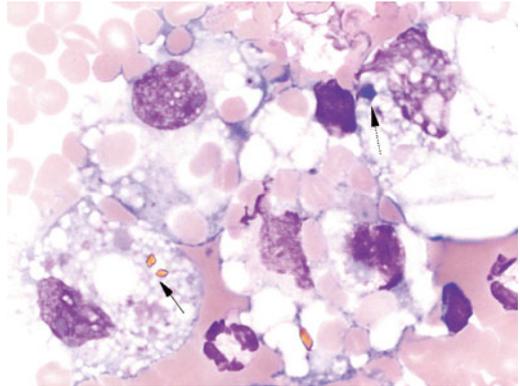
► **Laktatdehydrogenase**; ► **Makroenzyme**

Makrophagen

H. BAUM

Englischer Begriff. macrophage

Definition. Terminal differenzierte Zelle der Monozytopoese nach Übertritt aus dem Blut in das Gewebe (► **Abb. 1**)



Makrophagen. Abb. 1. Phagozytierende Makrophagen im Liquor nach Subarachnoidalblutung: Hämosiderin (*gestrichelter Pfeil*), Bilirubinkristalle (*Pfeil*); 1000 \times May-Grünwald-Giemsa-Färbung

i 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 (► **Osteoklasten**, 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**.

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

► **Phosphatase, alkalische**; ► **Makroenzyme**

Makroprolaktin

T. ARNDT

Synonym(e). Big-big-Prolaktin

Englischer Begriff. Macroprolactin

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

i Prolaktin liegt im menschlichen Serum in verschiedenen molekularen Formen vor: einem 23-kDa-Monomer als vorherrschende Form, als 50-kDa-Form (sog. Big-Prolaktin) und in einer 150- bis 170-kDa-Form als Makroprolaktin (Big-big-Prolaktin). Die makromolekularen Formen zeigen aufgrund der o. g. Komplexbildung eine verminderte biologische Aktivität, reagieren aber ggf. mit den ► **Immunoassays** zur Prolaktinbestimmung mit. Liegt in der Blutprobe eine hohe Makroprolaktinkonzentration vor (die als solche unbedenklich ist, weil Makroprolaktin biologisch faktisch inaktiv ist), kann es (abhängig vom Prolaktintest unterschiedlich stark ausgeprägt) zu Prolaktinüberbestimmungen und damit falsch-positiven Diagnosen bzgl. Hyperprolaktinämie kommen.

Um derartige Fehlinterpretationen zu vermeiden, wird empfohlen, Proben mit hohen Prolaktin-Messergebnissen nach Makroprolaktin-fällung mit Polyethylenglykol (PEG) in einer zweiten Analyse noch einmal zu analysieren. Der hierfür eingesetzte Prolaktin-Test muss 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.

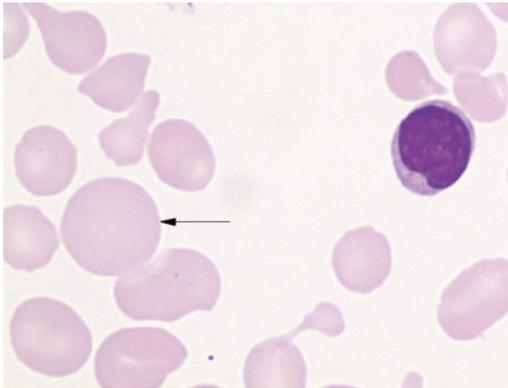
Literatur. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ (2003) Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. Clin Chem 49:1504–1509

Makrozyt

H. BAUM

Englischer Begriff. macrocyte

Definition. Besonders großer Erythrozyt (► Abb. 1)



Makrozyt. Abb. 1. Makrozyt (Pfeil); 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

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

Literatur. Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzelldiagnostik. Springer-Verlag, 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 Blutaussstrich

i Die Diagnostik der Malaria erfolgt durch den direkten Erregernachweis im Blut. Im Fieberschub abgenommenes Blut soll möglichst rasch ausgetrichen und ein „►Dicker Tropfen“ hergestellt werden. Nach Giemsa- (► Giemsa-Bandenfärbung) 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).

Literatur. 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

Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (2001) (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie. 8. Aufl. Urban & Fischer-Verlag München

Malariaerreger

► Plasmodien

Malatdehydrogenase

A.M. GRESSNER, 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, welches die NAD⁺-abhängige Oxidation von Malat zu Oxalacetat katalysiert und früher zur Diagnostik zellnekrotischer Prozesse, besonders der Leber, klinisch eingesetzt wurde.

i 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. Skelettmuskelnekrosen (Rhabdomyolysen) und Karzinome gehen ebenfalls mit MDH-Erhöhungen einher. MDH-Bestimmungen sind in der Diagnostik heute obsolet.

MALDI-TOF

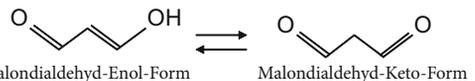
► Massenspektrometrie

Malondialdehyd

T. ARNDT

Englischer Begriff. malondialdehyde

Definition. Hochreaktive Verbindung der Strukturformel CH₂(CHO)₂ (► Abb. 1) 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.



Malondialdehyd. Abb. 1. Strukturformel

i 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 2–8 °C 12 h. Analytik: HPLC nach Proteinfällung, Umsetzung mit Thiobarbitursäure oder 1-Methyl-2-Phenylindole zu einem ►Fluorophor und ►Fluoreszenz-Detektion. Referenzbereich: Die Angaben schwanken zwischen < 0,2 und < 1,0 µmol/L. Die diagnostische Aussagekraft der Malondialdehyd-Bestimmung 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

	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 Hämozoinablagerungen (Schüffner-Tüpfelung), die jedoch häufig nicht darstellbar sind [aus: Köhler (2001)]

Maltase

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Synonym(e). Glukoamylase

Englischer Begriff. maltase; glucoamylase

Definition. Glykohydrolase der intestinalen Bürstensaummembran, welche die Hydrolyse der $\alpha(1-4)$ -glykosidischen Bindung vom nicht-

reduzierenden Ende von Amylose, Amylopektin, Glykogen und Maltose katalysiert.

i Maltase (EC 3.2.1.20) (Molmasse ~335 kDa) ist eine membranständige Glykohydrolase der intestinalen Bürstensaummembran insbesondere von Duodenum und Jejunum. Das Enzym besteht aus zwei Untereinheiten mit jeweils ähnlicher, vermutlich jedoch nicht gänzlich identischer katalytischer Aktivität. Maltase spaltet unter Freisetzung von Glukose vom nichtreduzierenden Ende die $\alpha(1-4)$ -glykosidische Bindung von Amylose, Amylopektin, Glykogen und Maltose.

Literatur. Semenza G, Auricchio S (1995) Small-Intestinal Dissacharidases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds) The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. Vol. 3. McGraw-Hill, New York, pp 4451–4480

Mancini-Technik

► Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Mangan

D. MEISSNER

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)-β₂-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 und Pathophysiologie. Die Bedeutung des Mangans ergibt sich aus seiner hauptsächlichsten Funktion als Bestandteil oder Aktivator von Enzymen und damit aus seinem Einfluss auf wichtige physiologische Prozesse: Pyruvatcarboxylase (Glukoneogenese), Mevalonkinase (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, Braunsteinstahlmühlen 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.

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 Matrixmodifizier korrigieren.

Analytik. Elektrophoretische 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: 0,3–1,1 µg/L (5–20 nmol/L); Urin: 0,1–1,5 µg/L (2–27 nmol/L)

Referenzbereich — Kinder. 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.

MAK-Wert: 5 mg/m³

Grenzwert im Trinkwasser: 50 µg Mn/L (bei Anlagen ≤ 1000 m³/Jahr ≤ 200 µg Mn/L)

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

Literatur. 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

Mangelmutante

► Defekt-Mutante

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.

i Das ► **Keimzentrum** der ► **Sekundärfollikel** des lymphatischen Gewebes wird von einem Mantel von ► **B-Lymphozyten** 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-Peters C (2003) Classification of B-cells according to their differentiation status, their micro-anatomical localization and their development lineage. Immunol Lett 90:179–186

M-Antigen

► MNS-Blutgruppensystem

M30-Antigen

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). M30; CK18-Asp396-NE

Englischer Begriff. M30 antigen

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

Struktur. Die sauren Cytokeratine 18 (CK18) sind Typ-I-Intermediärfilamente (IF) und liegen in epithelialen Zellen im Verbund mit

basischen Cytokeratinen (IF Typ II), insbesondere mit CK8, vor. Im frühen Stadium des apoptotischen Zelltods entsteht durch eine erste Caspaspenspaltung des CK18 am Aspartat in Position 396 ein etwa 40 kDa 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 Neoepitop an der C-terminalen Schnittstelle (Aminosäuren 387–396) detektieren.

Molmasse. Etwa 40 kDa bzw. 24 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. CK 18 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 Cytokeratine (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 vorgeschlagen zur Unterscheidung der vorliegenden spontanen oder induzierten Zelltodprozesse.

Funktion und Pathophysiologie. Eine vermehrte Freisetzung der M30-Antigene wurde bei verschiedenen epithelialen Tumoren beschrieben, u. a. beim Mamma-, Lungen-, gastrointestinales, 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 h 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, so dass die diagnostische Wertigkeit derzeit limitiert ist. Der frühe Anstieg der M30-Werte 24–48 h 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, Bergman T, Tribbick G, Persson B, Björklund P, Ramaekers FC, Björklund B, Nap M, Jörnvall H, Schutte B (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

Englischer Begriff. M65 antigen

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

Struktur. Die sauren Cytokeratine 18 (CK18) sind Typ-I-Intermediärfilamente (IF) und liegen in epithelialen Zellen im Verbund mit basischen Cytokeratinen (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 Caspase-gespaltene CK18-Fragmente. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen dem M65-Test und dem ► **Tissue polypeptide specific antigen (TPS)**-Assay, welcher ebenfalls CK18-Fragmente nachweist; allerdings sind beide Tests 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 Cytokeratine (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 Cytokeratin-18-Fragmente nachgewiesen, d. h. die kompletten CK18 wie auch die durch ► **M30-Antikörper** detektierten Fragmente. Das Verhältnis von CK18-Asp396-NE (M30) zu Gesamt-CK18 (M65) wird von einigen Gruppen vorgeschlagen zur Unterscheidung von apoptotischen und nekrotischen Zelltodprozessen.

Funktion und Pathophysiologie. Eine vermehrte Freisetzung der CK18-Fragmente (M65) wurde bei einer Vielzahl epithelialer Tumoren beschrieben, u. a. bei Mamma-, Lungen-, HNO-, gastrointestinales, 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 h 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 h 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, Nap M, Mauer mann J, Steiner G, Marberger M, Bivén K, Shoshan MC, Linder S (2004) Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Res*; 64:1751–1756

M65-Antigen

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). M65; CK18-Fragmente

Scott LC, Evans TR, Cassidy J, Harden S, Paul J, Ullah R, O'Brien V, Brown R (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

Marginalzone

H. BAUM

Englischer Begriff. marginal zone

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

① 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, Granulozyten, ▶ Plasmazellen, 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

Markergen

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. marker gene

Definition. Jedes ▶ Gen, das in einen anderen Organismus eingebracht wird, um dort eine leicht erkennbare und damit selektionsfähige Eigenschaft auszulösen

① Bei einer Genübertragung (▶ Transformation) nimmt nur ein Bruchteil der Empfängerzellen die übertragene DNA auf. Bei gleichzeitiger Gabe eines Markergens (Antibiotika-Resistenz, ▶ Luciferase, Green Fluorescent Protein) kann der geringe Anteil an Zellen gefunden werden, der bei der Transformation die neuen Gene aufgenommen hat. Dazu wird das Markergen, über das eine Selektion vorgenommen werden kann, zusammen mit dem gewünschten Gen (Zielgen) übertragen.

Markierung pathologischer Analyseergebnisse

O. COLHOUN

Englischer Begriff. marking

Definition. Kennzeichnung eines ▶ Messwertes in der Labor-EDV.

① Die jeweilige Kennzeichnung weist auf Über- oder Unterschreitung des ▶ Referenzbereiches (in mehreren möglichen Ausprägungen

von leicht bis extrem pathologisch) oder präanalytische ▶ Einflussgrößen (Hämolyse, Hyperbilirubinämie usw.) 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.

Markierung mit Fluoreszenz-Farbstoffen

▶ Fluoreszenz-Markierung

Markierungsbeleg

▶ Anforderungsbeleg

Masern-Viren

W. STÖCKER

Englischer Begriff. measles virus

Beschreibung des Erregers. Morbilli-Virus aus der Familie der Paramyxoviridae. Die Virus-Partikel sind von pleomorpher Gestalt und haben eine Größe von 110–250 nm. Sie enthalten ein unsegmentiertes, einzelsträngiges RNS-Genom negativer Polarität. Zusammen mit Nukleokapsidprotein, Phosphoprotein und Polymerase bildet die RNS einen helikalen Ribonukleoprotein-Komplex, 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 Paramyxoviren 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, hochfieberhafte 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 2008 weltweit 164.000 Personen an Masern. In Europa ist die Zahl der Masernfälle seit Einführung der Schutzimpfung stark zurückgegangen, von 850.000 (1980) auf nur noch 9.000 (2008), davon 10 % gemeldete Fälle in Deutschland. Jedoch treten immer wieder lokale Epidemien auf. Das einzige natürliche Reservoir des Masern-Virus ist der Mensch. Die Übertragung des hochkontagösen 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 transienten 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: 1:1.000 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, direkter Immunfluoreszenz oder Antigen-ELISA. Zur Virusanzucht

werden Kulturen aus Affenrienzellen eingesetzt, im positiven Fall beobachtet man einen zytopathischen Effekt (mit Syncytienbildung).
Serologie: Antikörperbestimmung durch ELISA (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**), indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) unter Verwendung Masern-Virus-infizierter Kulturzellen, ► **Hämagglutinationshemmtest**, ► **Komplementbindungsreaktion** oder ► **Neutralisationstest**.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität. **Direktnachweis und Kultur:** Das Virus wird in der Regel nicht direkt nachgewiesen. Zur Differenzialdiagnose werden Nasen-, Rachen-, Bronchialsekret und Konjunktivflüssigkeit untersucht. Bis zur Weiterverarbeitung muss das Material bei +4 °C bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 h durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 h anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.
Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 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 (Exanthebeginnen) 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 aufwändig 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 Virus-spezifische IgM-Antikörper. Sie können bei 50 % der Patienten bereits 3 Tage nach Exanthebeginnen nachgewiesen werden, bei mehr als 90 % innerhalb von 10 Tagen. Eine Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg des spezifischen IgG sind weitere sichere Zeichen einer frischen Infektion. In Zweifelsfällen untersucht man die Avidität des spezifischen IgG, ist sie hoch, kann man eine akute Maserninfektion ausschließen. Bei Verdacht auf eine Masern-Enzephalitis werden spezifische 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 Arzneimittellexantheme auszuschließen.

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

Maske

O. COLHOUN

Synonym(e). Bildschirmmaske

Englischer Begriff. mask

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

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

Maßanalyse

► Titration

Masse, molare

T. ARNDT

Englischer Begriff. molecular mass

Definition. Die auf die Stoffmenge 1 Mol bezogene Atom- bzw. Molekülmasse wird als molare Masse eines Stoffs 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 ¹²C enthalten sind, also $6,022 \times 10^{23}$ (Loschmidt- bzw. Avogadro-Zahl).

Im Jahr 1961 wurde beschlossen, die Atommassen einheitlich auf das zu 98,893 % im Kohlenstoff enthaltene leichteste Isotop der Masse 12 [¹²C] zu beziehen. Auf die ¹²C-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 H₂O: 1,008 + 1,008 + 15,999 = 18,015), so 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.

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

Mit monoisotopischer Masse wird die Molmasse bezeichnet, welche sich aus den häufigsten Isotopen berechnen lässt. Beispielsweise für CH₃Cl ergibt sich aus ¹²C, ¹H und ³⁵Cl 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

W.-R. KÜLPMANN

Synonym(e) Einheit im Messwesen; Einheit

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 [VIM (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

Masse, molare. Tab. 1.		
Begriff	Bedeutung	Symbol und Beispiel
Atommasse	Masse eines einzelnen Atoms	$m_H = 1,673 \times 10^{-24} \text{ g}$
Molekülmasse	Masse eines einzelnen Moleküls (entspricht der Summe der Atommassen aller am Aufbau eines Moleküls beteiligten Atome)	$m_{H_2} = 3,346 \times 10^{-24} \text{ g}$
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 = ~79600 g = 79600 Da = 79,6 kDa
Relative Atommasse („Atomgewicht“)	Relatives Gewicht des Atoms im Verhältnis zu 1/12 der Masse eines Atoms des Kohlenstoff-Isotops ¹² C	Ar(H) = 1,008
Relative Molekülmasse („Molekulargewicht“)	Relatives Gewicht eines Moleküls im Verhältnis zu 1/12 der Masse eines Atoms des Kohlenstoff-Isotops ¹² C	Mr(H ₂) = 2,016
molare Masse	Relatives Gewicht eines Mols, eines Elements oder einer Verbindung im Verhältnis zu 1/12 eines Mols des Kohlenstoff-Isotops ¹² C	$M_H = 1,008 \text{ g/mol}$ $M_{H_2} = 2,016 \text{ g/mol}$
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 H ₂ = 2,016 g H ₂
Mol	Zähleinheit, Definition	1 Mol H = $6,022 \times 10^{23}$ H-Atome 1 Mol H ₂ = $6,022 \times 10^{23}$ H ₂ -Atome

Maßeinheiten, Präfixe von

► Einheiten, Präfixe von

Masse-Ladungs-Verhältnis

► Massenspektrometrie

Massenbestimmung, akkurate

► Präzisionsmassenbestimmung

Massenbestimmung, exakte

► Präzisionsmassenbestimmung

Massendefekt

B. GÜSSREGEN

Englischer Begriff. mass deficiency; mass defect

i 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 ¹²⁷I 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

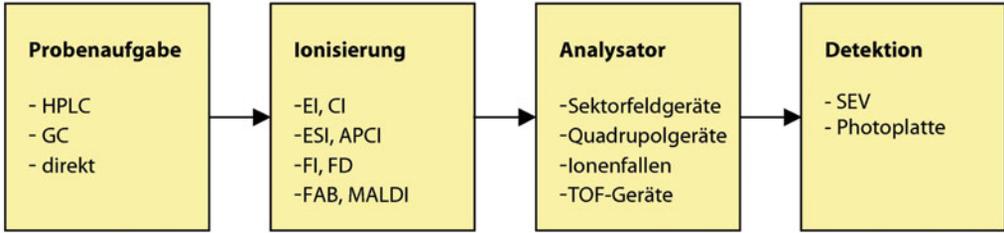
B. GÜSSREGEN

Synonym(e). MS; Tandem-Massenspektrometrie

Englischer Begriff. mass spectrometry

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

i 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 Ionenstrom 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 Stan-



Massenspektrometrie. Abb. 1. Schematischer Aufbau eines Massenspektrometers

dardmethode häufig in Kombination von ► GC-MS, ► LC-MS (Liquid-Chromatographie-Tandem Massenspektrometrie) oder LC-MS/MS (Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie). Als interne Standards werden häufig isotoopenmarkierte 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.

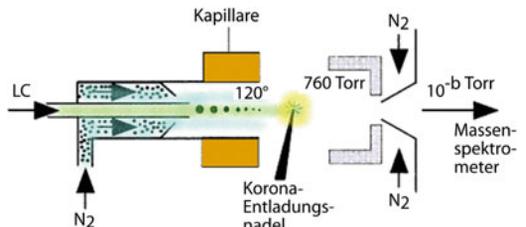
Durch die Probenaufgabe wird der Analyt in den gasförmigen Zustand überführt. Feste Probensubstanzen können direkt über eine Schubstange in die Ionenquelle eingebracht werden (Direkt-Einlass). Für flüssige oder gasförmige Proben eignet sich der Direkt-Einlass, die Kopplung mit einem Gaschromatographen (► Gaschromatographie) oder Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographen (► Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie).

In Abhängigkeit vom Analyten werden verschiedene Ionisierungsmethoden angewandt, wobei man prinzipiell zwischen Verdampfung vor der Ionisation (Elektronenstoßionisation (EI), Chemischen 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 ► Molekülionen. 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

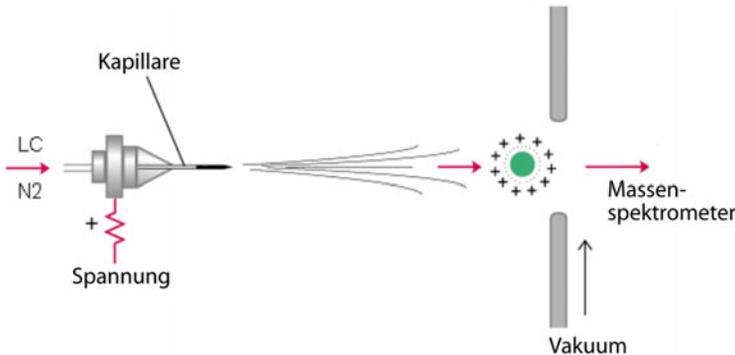
das Molekülion weitgehend erhalten, die Massenspektren sind weniger reproduzierbar und daher für den Aufbau einer Spektrenbibliothek weniger geeignet. Bei der chemischen Ionisation wird der Analyt durch ein Reaktionsgas (z. B. CH₄⁺) ionisiert. Bei den Sprayverfahren ESI („electrospray ionization“) und 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, hoch geladener 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 (► Abb. 2) und ESI (► Abb. 3) ergänzen.



Massenspektrometrie. Abb. 2. APCI-Probe

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



Massenspektrometrie. Abb. 3. ESI-Probe

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 (Beispiel 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 (Felddesorption, „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/Ladungsverhältnisses aufgetrennt. Bei den Analysatoren werden mehrere Typen unterschieden, die sich in der Scazeit, 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 Nachbar Masse 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 10000 werden als hochauflösend bezeichnet. Hochauflösende Massenspektrometer werden bei ▶ **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 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 Ionen-Masse zur Linienbreite) von bis zu 100.000.

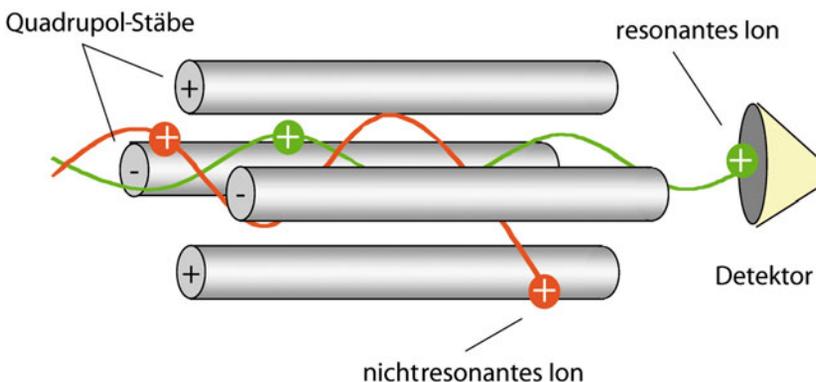
Durch die hohe Auflösung finden Sektorfeld-Massenspektrometer Anwendung in der Bestimmung von Bruttosummenformeln in der Strukturaufklärung.

Einer der wegen seines günstigen Preis/Leistungsverhältnisses am häufigsten im analytischen Labor eingesetzten Analysatoren ist das Quadrupol-Massenspektrometer (▶ Abb. 4). Der Quadrupol-Massenfilter besteht aus vier symmetrisch angeordneten Metallstäben, von denen die jeweils gegenüberliegenden elektrisch verbunden sind. An diese Stabpaare wird eine elektrische Wechsellspannung gelegt. Ionen, die in Längsrichtung zwischen die Stäbe eingeführt werden, fliegen mit einer taumelnden Bewegung um die Mittellinie. Die Wechsellspannung 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 Massenbereichs ist eingeschränkt.

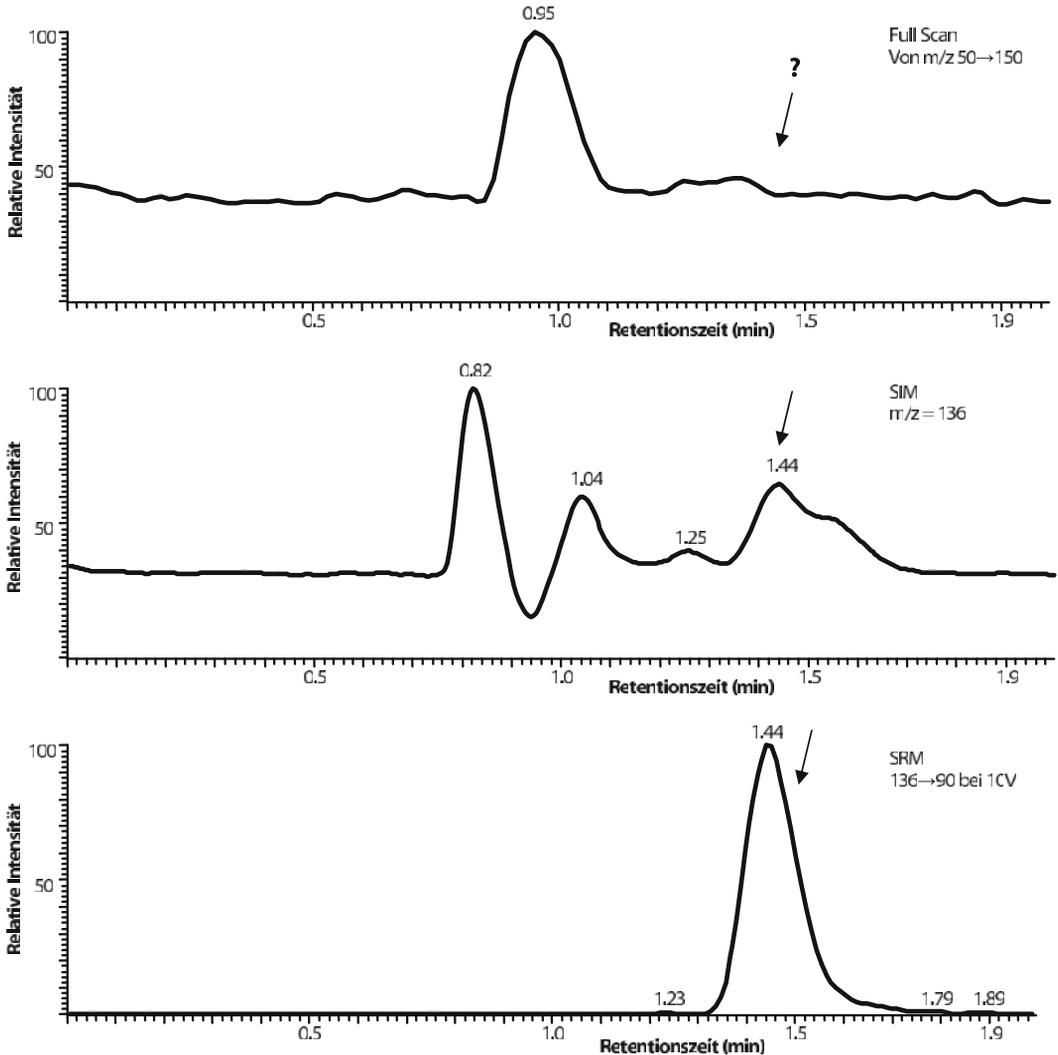
Durch das Hintereinanderschalten von drei Quadrupolen entstehen Tandem-Massenspektrometer („triple quadrupole“). Diese werden für gezielte Fragmentierungen bei der Strukturaufklärung sowie bei der Quantifizierung eingesetzt. Bei der gezielten Fragmentierung wird der erste Quadrupol als selektiver Filter 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 (▶ **Fragmentionen**) 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. 5).

Ionenfallen-Massenspektrometer („ion traps“, ▶ Abb. 6) sind Speicher-Massenspektrometer. Die Ionenfalle besteht aus drei 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 Radiofrequenz-Hochspannung 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 oder als Stoßpartner im MS/MS-Betrieb. Mit



Massenspektrometrie. Abb. 4. Ein Quadrupol-Massenspektrometer besteht aus vier Metallstäben, die als Elektroden dienen. Jeweils die beiden gegenüberliegenden Paare sind an eine um 180 Grad phasenverschobene Hochfrequenz-Spannung 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 Wechsellspannung 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.



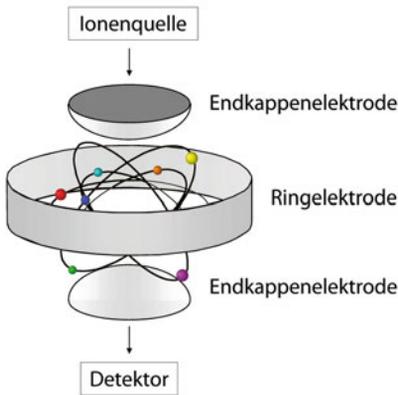
Massenspektrometrie. Abb. 5. Vergleich von Full-scan-, SIM- und SRM-Modus am Beispiel von Homocystein im Plasma. Im Full-scan-Modus ist die Identifikation von Homocystein (Molekulargewicht 135) nicht möglich. Im SIM (selected ion monitoring)-Modus sind mehrere Ionen der Masse m/z 136 (Homocystein + H^+) erkennbar, die Identifizierung von Homocystein erfolgt über den Vergleich der Retentionszeit mit einem Homocysteinstandard. Beim SRM (selective reaction monitoring)-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), welche anschließend detektiert werden

Hilfe von Ionenfallen-Massenspektrometern können ▶ MS^3 -Spektren erzeugt werden welche häufig zur Strukturaufklärung von organischen Verbindungen verwendet werden. In der klinischen Chemie dienen sie auch der Quantifizierung von Arzneimitteln oder Drogen (▶ Abb. 7 und 8).

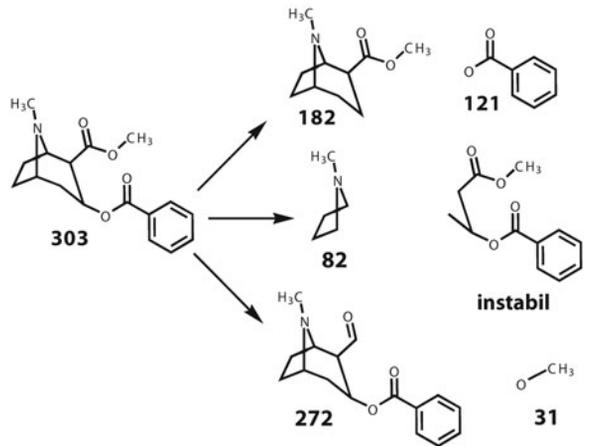
In Flugzeit-Massenspektrometern („time of flight“, TOF) werden die in der Ionenquelle erzeugten Ionen durch einen kurzen Spannungsstoß beschleunigt und auf einer feldfreien Flugstrecke allein durch ihre massenabhängige Flugzeit unterschieden. TOF-Geräte arbeiten somit nicht nach dem Scanprinzip. Flugzeit-Massenspektrometer 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.

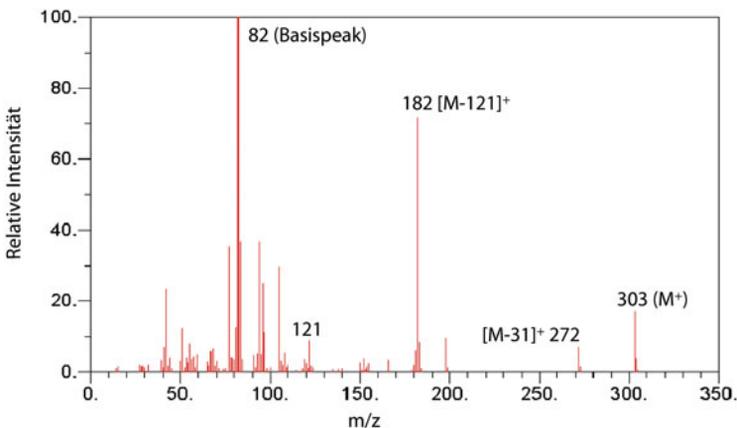
Literatur. Hübschmann HJ (1996) Handbuch der GC-MS, Grundlagen und Anwendung. VCH, Weinheim
 Barker J (1999) Mass Spectrometry. Wiley, New York
 Gerhards P, Bons U, Sawazki J et al (1996) GC/MS in der klinischen Chemie. VCH, Weinheim
 Lehmann WD (1996) Massenspektrometrie in der Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg



Massenspektrometrie. Abb. 6. Ionenfalle



Massenspektrometrie. Abb. 8. Die Fragmentierung von Kokain erfolgt auf drei unterschiedlichen Wegen



Massenspektrometrie. Abb. 7. ESI-Massenspektrum von Kokain (70 eV): neben dem Molekülpeak bei m/z bei 303 sind Fragmentationen erkennbar (vgl. Fragmentierung von Kokain), der Peak höchster Intensität wird als Basispeak bezeichnet (hier bei m/z 82)

Massenspektroskopie

► Massenspektrometrie

Massenspuren

B. GÜSSREGEN

i 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 Reaktionspro-

dukte und dem Produkt der Konzentrationen der Ausgangsstoffe einem charakteristischen Zahlenwert, der Gleichgewichtskonstanten, entspricht.

i In seiner allgemeinen Form für eine chemische Reaktion der Art $yA + zB \rightleftharpoons mD + nE$

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 „2A + B \rightleftharpoons A₂B“ 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, das heißt 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. Hollemann AF, Wiberg E (1995) Lehrbuch der anorganischen Chemie, 101. Aufl. W. de Gruyter, Berlin New York

mAST, Aspartataminotransaminase, mitochondriale

▶ Aspartat-Aminotransaminase

mAST bei Alkoholmissbrauch

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Mast Cell Growth Factor

▶ Stem Cell Factor

Mastzelle

▶ Gewebemastzelle

Maßverkörperung

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 [VIM (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

Matchcode

O. COLHOUN

Englischer Begriff. matchcode

Definition. Ordnungsbegriff, auf den hin Datenbestände der ▶ Labor-EDV durchsucht werden können.

i 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

Materialcodierung

O. COLHOUN

Definition. Vergabe eines materialspezifischen Codes in der Identifikationsnummer einer Laborprobe.

i 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 Vielfach-Analysegeräten, 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.

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. Krankheitsreger können Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze usw.), aber auch endogene Moleküle sein wie Prionen, welche die spongiforme Enzephalopathie übertragen.

i 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 potentiell infektiösen Erregern dar. Sie müssen während des Umgangs, des Transports und der Entsorgung entsprechend gekennzeichnet und behandelt werden. 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. Laboratory Biosafety Manual. (1993) 2nd edn, World Health Organization (WHO), Geneva

Verordnung über die Bestellung von Gefahrgutbeauftragten und die Schulung der beauftragten Personen in Unternehmen und Betrieben (Gefahrgutbeauftragtenordnung-GbV) vom 12.12.1989. BGBl I S 640 (1998) mit letzter Änderung am 21.12.1999. BGBl I, S. 2509

Matrix

A.M. GRESSNER, 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.

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 (so genannte Matrixeffekte). Daher können Analysemethoden, die für Analyte in proteinreichen Matrices (► Plasma, ► Serum, ► Exsudate) entwickelt und optimiert wurden, nicht unkritisch auf solche in proteinarmen Matrices (► Urin, ► Liquor, ► Transsudate) übertragen werden. Proben der laborinternen und externen Qualitätskontrolle sollten daher eine Matrix aufweisen, die in ihrer Zusammensetzung den Patientenproben so ähnlich wie möglich sind (► Tab. 1).

Matrix. Tab. 1. Matrixklassifikation in Standardlösungen und Kontrollproben

Synthetische Matrix

- Reine Substanz(en) in reinen Lösungsmitteln
- Reine Substanz(en) in reiner Albumin-Lösung

Halbsynthetische Matrix

- Isolierte Enzyme in reiner Albumin-Lösung
- 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 Serum-Pools

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

Matrixeffekte

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 und damit auf ihren gemessenen Wert

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

Anmerkung 2: Die Benennung „Matrixeffekt“ wird gelegentlich fälschlicherweise für mangelnde Kommutabilität (► Referenzmaterial, 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.

Literatur. EN 12286, 1998
EN ISO 17511, 2003

Matrixine

► Matrix-Metalloproteinasen

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 Extrazellulär-Matrix während der Embryonalentwicklung, Wachstums- und Wundheilungsprozessen, der Angiogenese aber auch Tumoringression 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 Zink-bindenden Motif HEXGHXXGXXH an. Diese charakteristische Struktur der MMP ähnelt der anderer Metalloprotease-Familien, u. a. der Familie der ADAM (Reprolyse, Disintegrin-Metalloproteasen). MMP und ADAM werden deshalb zur Familie der Matrixine zusammengefasst. Die meisten MMP enthalten darüber hinaus eine Hämapexin-ähnliche Domäne, die bei den Kollagenasen für die Bindung tripelhelicaler Kollagene notwendig ist. Einige MMP, die nicht als Pro-MMP sezerniert werden, sondern bereits intrazellulär durch Furin gespalten werden, enthalten außerdem eine Furin-Erkennungs-Sequenz. Die Untergruppe der Membran-ständigen MMP [MT(membrane-type)-MMP] enthält zusätzlich eine Transmembran-Domäne.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. MMP werden als Prä-Pro-Enzyme 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 Transkriptions-Ebene wird die Aktivität der MMP auch über die Aktivierung der MMP aus den Pro-MMP, über die Interaktion mit Komponenten der Extrazellulär-Matrix und durch spezifische Inhibitoren, die sogenannten TIMP (TIMP 1-4; tissue inhibitors of metalloproteinases) reguliert. MMP können durch verschiedene Proteinase, 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 Extrazellulär-Matrix 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 Tumoringenese 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 Gewebeschädigung verantwortlich. Darüber hinaus sind MMP aber auch an fibrotischen und kardiovaskulären Krankheitsprozessen beteiligt. Bei den kardiovasku-

Matrix-Metalloproteinasen. Tab. 1.

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

lären Erkrankungen wurde u. a. der Einfluss der MMP und TIMP bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques und der Plaque-Ruptur beschrieben aber auch beim Gewebsumbau („remodeling“) nach Myokardinfarkt. Bei all 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. Nagase H, Woessner Jr JF (1999) Matrix Metalloproteinasen. *J Biol Chem* 274:21491–21494
 Visse R, Nagase H (2003) Matrix Metalloproteinasen and Tissue Inhibitors of Metalloproteinasen. *Circ Res* 92:827–839
 Galis ZS, Khatri JJ (2002) Matrix Metalloproteinasen in Vascular Remodeling and Atherogenesis. *Circ Res* 90:251–262
 Pavlaki M, Zucker S (2003) Matrix metalloproteinase inhibitors (MMP-Is): the beginning of phase I or the termination of phase III clinical trials. *Cancer Metastasis Rev* 22:177–203

Matrize, DNA-Synthese

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). DNA-Vorlage

Englischer Begriff. template

Definition. Ein DNA-Strang, der als Vorlage für die Produktion sequenzidentischer Moleküle dient

i So kann eine spezifische ► **Nukleotidsequenz** auf der DNA Matrize sein und die Synthese eines neuen DNA-Strangs mit komplementärer Sequenz lenken. Unter natürlichen Bedingungen stellt die Reproduktion sequenzidentischer DNA-Moleküle die Grundvoraussetzung für Vererbung und Zellteilung dar. Umgangssprachlich wird damit auch eine Ausgangs-DNA, die experimentell vermehrt werden soll (z. B. ► **Polymerase-Kettenreaktion**), bezeichnet.

Matthews-Antigen

► Kell-Blutgruppensystem

Maulbeerzelle

► Grape cells

Maximal acid output

R. TAUBER, 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 min nach Stimulation sezernierten Säure (HCL).

i 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.

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

Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

► Arbeitsplatzkonzentration, maximale

Maximale Säuresekretion

► Maximal acid output

Maximum

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, 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-Verlag, 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.

i 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**)

i Ursächlich ist eine autosomal dominant vererbte Mutation, wobei das MYH9-Gen an unterschiedlichen Stellen mutiert sein kann. MYH9 kodiert für die nichtmuskuläre 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. 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
Dong F, Li S, Pujol-Moix N et al (2005) Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. Br J Haematol 130:620–627

Mayo Model End Stage Liver Disease

► MELD-Score

Mb

► Megabasenpaare

MBDB (Methylbenzodioxazolylbutanamin)

► Amphetamine

MBP im Liquor

► Liquor, basisches Myeloprotein

MCA

► Mucin like cancer associated antigen

McArdle's-Test

► Fullererde

m-capture-assay

► Antibody-capture-Assay

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

MDA (Methylendioxyamphetamin)

► Amphetamin

MDE (Methylendioxyethylamphetamin)

► Amphetamin

MDEA (Methylendioxyethylamphetamin)

► Amphetamin

MDH

► Malatdehydrogenase

MDMA (Methylendioxymethamphetamin)

► Amphetamin

MDRD-Formel

► Kreatinin-Clearance

Median

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, 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.

i 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**. 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 Maßstabtransformation 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-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Medikamente als Störgrößen

► Arzneimittelwirkungen

Medikamentenwirkung

► Drogen als Einflussgrößen

Medizin, orthomolekulare

A.M. 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).

i Der von dem amerikanischen Doppel-Nobelpreisträger (Chemie, Frieden) Linus Pauling (► **Pauling, Linus**) 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 Nutzen 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

Medizinische Validation

► Validierung

Medizinisches Erfordernis

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. medical requirement

i 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-chemi-

scher 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

Medizinproduktegesetz

A. STEINHORST, U. ZIMMERMANN

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.

i 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 Probenbehälter – leer oder gefüllt –, die vom Hersteller speziell für medizinische Proben bestimmt sind.

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

Das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten, z. B.

von In-vitro-Diagnostika, ist in der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) geregelt.

Literatur. Gesetz über Medizinprodukte vom 02. August 1994 (Medizinproduktegesetz – MPG)
 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
 Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten vom 01. Januar 2002

Megabasenpaare

R. WEISKIRCHEN

Definition. 1 Megabasenpaar (Mbp) entspricht 10^6 ► [Basenpaaren](#) (bp) oder 10^3 ► [Kilobasenpaaren](#) (kbp)

Megakaryoblast

H. BAUM

Englischer Begriff. megakaryoblast

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

i Der Megakaryoblast ist eine unreife, morphologisch differenzierbare Vorläuferzelle der Thrombopoese. Der Megakaryoblast hat einen sehr dunklen feinretikulären eingekerbten Kern, teilweise ist er auch zweikernig und hat einen kleinen 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-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 292

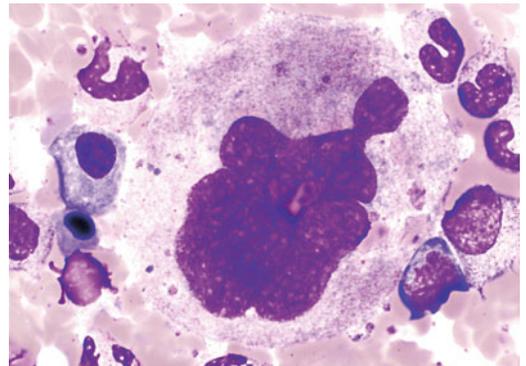
Megakaryozyten

H. BAUM

Synonym(e). Knochenmarkriesenzellen

Englischer Begriff. megakaryocyte

Definition. Hyperploide Knochenmarkriesenzelle, aus der durch Zytoplasmaabschnürungen die ► [Thrombozyten](#) hervorgehen (► [Abb. 1](#))



Megakaryozyten. Abb. 1. Megakaryozyt, Knochenmark 630x May-Grünwald-Giemsa-Färbung

i 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**. 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-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 293

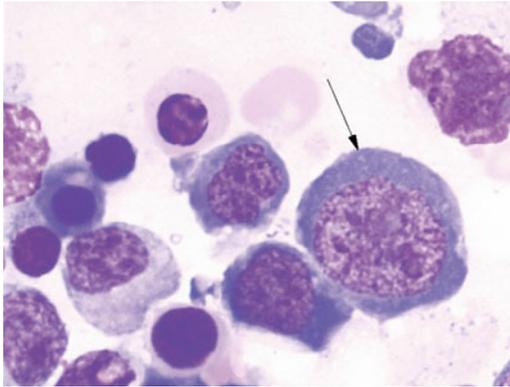
Megaloblasten

H. BAUM

Englischer Begriff. megaloblast

Definition. Abnorme Reifungsformen der Erythropoese bei Vitamin-B12- oder Folsäure-Mangel

i Megaloblasten (▶ **Abb. 1**) sind abnorme kernhaltige Vorstufen der Erythropoese bei Vitamin-B12- (▶ **Vitamin B12**) oder Folsäure-Mangel (▶ **Folsäure**). 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.



Megaloblasten. Abb. 1. Megaloblast (Pfeil) bei Vitamin-B12-Mangelanämie; daneben sind reifere Formen der gestörten Erythropoese zu sehen, Knochenmark 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

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

Megalozyt

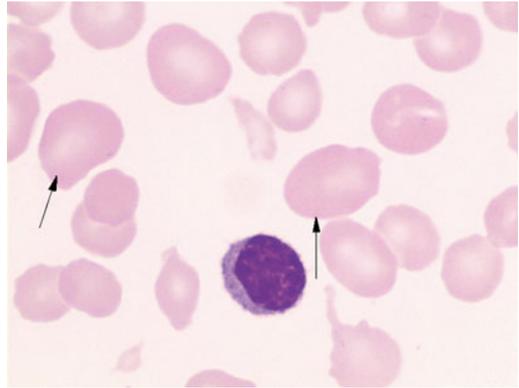
H. BAUM

Englischer Begriff. megalocyte

Definition. Maximal großer Erythrozyt mit ovaler Form

i Der Megalozyt ist die Maximalform des ▶ **Makrozyten**. Er hat meist eine unregelmäßig bis ovale Form und zeigt eine verstärkte Anfärbbarkeit (Hyperchromasie). Das Vorkommen deutet auf einen Mangel an ▶ **Vitamin B12** oder ▶ **Folsäure** hin.

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



Megalozyt. Abb. 1. Megalozyten (Pfeile), 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

MEGX-Test

▶ Lidocain-Eliminationstest

1-(3-)MeHis

▶ 1-(3-)Methylhistidin

Mehrfachanalyse

W.-R. KÜLPMANN

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

i Beispiel: Urinuntersuchung mittels **Teststreifen** zur gleichzeitigen Untersuchung z. B. auf ▶ **Protein**, ▶ **Glukose**, ▶ **Bilirubin**, ▶ **Urobilinogen**, ▶ **Nitrat** 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. ▶ **Befundkranke**.

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

MEIA

▶ Mikropartikel-Enzymimmunoassay

Meixner-Test

▶ Zeitungspapier-Test

MEKC

▶ Mizellare elektrokinetische Kapillarchromatographie

Melanin

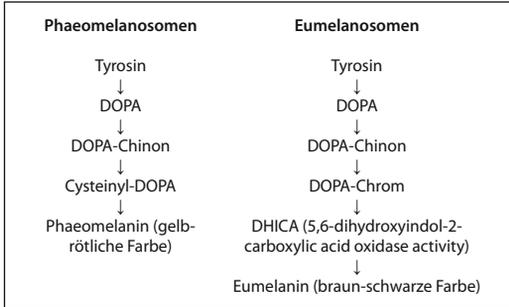
W. HUBL

Synonym(e). Eumelanin; Phaeomelanin

Englischer Begriff. melanin

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

i Melanin wird in den Melanozyten mit Hilfe der Melanosomen synthetisiert, gespeichert und transportiert (► Abb. 1).



Melanin. Abb. 1. 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** (MSH) wird das Pheomelanin gebildet, das eine gelb-rötliche Farbe besitzt.

Im Gegensatz hierzu wird unter dem Einfluss des MSH in den Eumelanosomen mit Hilfe von Phenoloxidasen sowie weiterer Proteine das Eumelanin mit einer braun-schwarzen Farbe gebildet. Die Aktivierung der Phenoloxidasen 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 lichtabsorbierende 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:

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 Malignom, Basaliom).

Die Häufigkeit des Albinismus liegt in Deutschland bei 1:18.000 (► Tab. 1).

Erhöhte Melaninproduktion:

Beim Krankheitsbild des Morbus Addison kommt es über eine erhöh-

Melanin. Tab. 1.

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

te Hypophysenvorderlappen-Stimulation 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.

Methoden:

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

Literatur. Tolleson WH (2005) Human melanocyte biology, toxicology, and pathology. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev 23:105–161

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

Melanogennachweis nach Thormählen

► **Thormählen-Test**

Melanoma inhibitory antigen

S. HOLDENRIEDER, 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 Zellkulturerperiment 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 und Pathophysiologie. Die klinische Bedeutung der MIA-Bestimmung liegt im Therapiemonitoring und der Rezidiverkennung 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 geringgradige 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. 1st edn. AACR Press, Washington DC

Melanotropine

► Melanozyten-stimulierende Hormone

Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH)

W. HUBL

Synonym(e). MSH

Englischer Begriff. melanocyte-stimulating hormone

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

i 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.

Alpha-MSH bindet aber auch an den so genannten MC4-Rezeptor (Humaner Melanocortin Rezeptor 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. Baltatz 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

Dhillon WS (2007) Appetite regulation: an overview. *Thyroid* 17(5):433–445 (Review)

Melatonin

H.M. SCHULTE, J. JACOBEIT

Synonym(e). Jugendhormon; 5-Methoxy-N-Acetyltryptamin

Englischer Begriff. melatonin

Definition. Biochemisch gesehen gehört Melatonin zu den Indolaminen und wird im Pinealorgan (Zirbeldrüse, Epiphyse) aus der Aminosäure Tryptophan hergestellt. Der Großteil des im Blut zirkulierenden Melanins ist pinealen Ursprungs. Das Hormon wird in der Leber hydroxyliert und größtenteils komplexiert als Sulfat oder Glukuronid im Urin ausgeschieden.

i Melatonin ist ein Schlüsselhormon zur Regulierung des Jahres- und des zirkadianen (tageszeitlichen) Biorhythmus. Dabei ist Umweltlicht ein starker Regulator des zirkadianen und neuroendokrinen Systems. Tageslicht-Einfluss führt zu niedrigeren Plasma-Melatonin-Konzentrationen (Basalwerte), nach Einsetzen der Dunkelheit steigt die pineale Melatonin-Sekretion stark an und erreicht etwa 1 und 3 Uhr nachts ihr Maximum.

Melatonin ist der Hauptmodulator des humanen Biorhythmus und beeinflusst Schlaf-Wach-Rhythmen, Stimmung, Reproduktion (z. B. die Produktion von gonadotropen Hormonen), das Immunsystem sowie auch andere Biorhythmen.

Veränderungen des Melatonin-Rhythmus können auftreten bei:

- Schlafstörungen
- Jahreszeitlich bedingten affektiven Störungen
- Depression
- Schizophrenie
- Anorexia nervosa
- Malignen Tumoren
- Störungen des weiblichen Monatszyklus
- Störungen der sexuellen Reife
- Zunehmendem Lebensalter (Abnahme der Dunkelphasen-Amplitude)
- Jetlag

Bei der Probennahme ist der ausgeprägte zirkadiane Rhythmus mit maximalen Werten in der Nacht zu beachten. Bei Verlaufskontrollen sollte aus diesem Grund die Probennahme immer zur selben Tageszeit erfolgen.

Literatur. Wurtman RJ (1985) Melatonin as a Hormone in Humans: A History. *Yale J Biol Med* 58:547–552

Wurtman RJ, Moskowitz MA (1977) The Pineal Organ. *N Engl J Med* 296:1329–1333

Manz B, Seidel A, Alexander H et al (1989) Development and Validation of a Radioimmunoassay for Serum Melatonin. *J Clin Chem Clin Biochem* 27:797–802

Pompeiano O, Manzoni D, Miele F (2002) Pineal Gland Hormone and Idiopathic Scoliosis: Possible Effect of Melatonin on Sleep-Related Postural Mechanisms. *Arch Ital Biol* 140:129–158

MELD-Score

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Mayo Model End Stage Liver Disease

Definition. Ein auf drei 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.

i 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. Der MELD-Score benutzt drei labormedizinische Kenngrößen und die Ätiologie der Leberzirrhose gemäß folgender Formel:

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

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

Im Vergleich zum Child-Pugh-Score (► [Child-Turcotte-Pugh-Score](#)) verwendet der MELD-Score keine subjektiven Kriterien, sondern nur einfach bestimmbare, objektive labormedizinische ► [Kenngrößen](#). Er korreliert gut mit der residualen Leberfunktion und ist ein zuverlässiger Prädiktor für kurz- und mittelfristigen Patientenüberlebensrate. Der MELD-Score ist ein wichtiges Klassifikationsmerkmal der medizinischen Dringlichkeit einer anstehenden Lebertransplantation für erwachsene Patienten. Die pädiatrische Version dieses Modells wird als PELD bezeichnet.

Literatur. Kamath PS, Wiesner R H, 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* 33464–33470

Botta F, Gianni E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso 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

Meldungsdatei

O. COLHOUN

Englischer Begriff. announcement file

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

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

Membran, semipermeable

► [Diaphragma](#)

Membran-Array

► [Makroarray](#)

Membran-Attack-Komplex

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). Komplex, lytischer; Sequenz, lytische

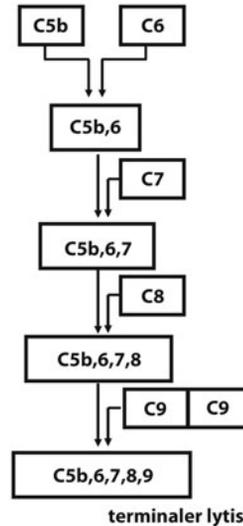
Englischer Begriff. membrane attack complex; MAC

Struktur. Komplex aus den Komplementfaktoren C5b, C6, C7, C8, C9 (► [Abb. 1](#))

Molmasse. ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

Funktion und 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 Lipid-Strukturen in der Zellmembran der Zielzellen anlagern.

Danach wird an den Komplex 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.



Membran-Attack-Komplex. Abb. 1. Schematischer Aufbau

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

Präanalytik. ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

Literatur. Klein J, Horejsi V (1997) *Immunology*. 2nd edn. Blackwell Sciences, Oxford, pp 375–378

Menachinon (K₂)

► [Vitamin K](#)

Menadioldiester (K₄)

► [Vitamin K](#)

Menadion (K₃)

► [Vitamin K](#)

Mendel, Gregor Johann

A.M. GRESSNER, 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 drei 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.

Mendelejew, Dimitrij Iwanowitsch

A.M. GRESSNER, 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).

Mendelsche Regeln

► Mendelsche Vererbungslehre

Mendelsche Vererbungslehre

R. WEISKIRCHEN

Definition. Lehre der von Gregor Mendel (► Mendel, Gregor Johann) entdeckten grundlegenden Gesetzmäßigkeiten bei der Weitergabe von Erbinformation.



- Uniformitäts- oder Reziprozitätsregel: Die Nachkommen reziproker Kreuzungen reinerbigiger Linien besitzen einen einheitlichen (uniformen) Phänotyp.
- Spaltungsregel: Kreuzungen der heterozygoten Nachkommen (F1) zweier reinerbigiger Linien untereinander führen zur Aufspaltung der Phänotypen nach bestimmten Zahlenverhältnissen.
- Gesetz der Neukombination: Unterscheiden sich die zur Kreuzung eingesetzten Individuen in mehreren Merkmalspaaren, so gelten für jedes Merkmalspaar Uniformitäts- und Spaltungsgesetz. Dabei können neue Merkmalskombinationen auftreten.

Literatur. Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

Menschliches Genomprojekt

► Human Genome Organization

Mensur

► Messvorrichtungen, volumetrische

Mentzer-Index

H. BAUM

Englischer Begriff. Mentzer-Index

Definition. Quotient aus ►Erythrozytenvolumen (MCV) und ►Erythrozytenzahl zur Differenzierung einer Eisenmangelanämie von einer Thalassämie

i 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. The Lancet 1:5 882

MEOS

► Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System

MEQUALAN

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 zwei 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-Konzentration, ► 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“. Accreditation and Quality Assurance. J for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement 8: 68–77

Mercaptane

A.M. GRESSNER, 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 hepatogenen Enzephalopathie bedeutsam sind.

i Die extrem toxischen, überleichen, 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 Ethanthiol (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 ►Octopamin. 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

Merkmal

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Synonym(e). Variable

Englischer Begriff. characteristic; variable

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

i 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-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Meront

► Schizont

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 Nord-Mexiko beheimateten Peyote-Kaktus (*Lophophora williamsii*) isoliert wurde.

i Mescaline (Peyotl) zeigt strukturelle Ähnlichkeiten zu einigen synthetischen Derivaten der Amphetamine. Die Droge wird in Form von sog. Mescal buttons (braune, ca. 0,5 cm dicke Scheiben des Kaktuskörpers) gehandelt und gekaut oder als Tee aufgebrüht 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 h und 1,5 mg/L nach 7 h gefunden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 6 h. Mescaline wird über den Urin zu 55–60 % unverändert und zu 27–30 % als 3,4,5-Trimethoxyphenyllessigsäure ausgeschieden. Weitere Metabolite sind quantitativ unbedeutend. Alle Metabolite sollen pharmakologisch inaktiv sein.

Während in den Ursprungsgebieten Mescaline vergleichsweise häufig konsumiert wird, hat Mescalinemissbrauch 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 (2004) Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Biomedical Publications, Foster City, California 672–673 www.gifte.de/Drogen/mescaline.htm

Mesothelin-related peptide

S. HOLDENRIEDER, 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, welches neben dem membrangebundenen C-terminalen Mesothelin auch ein N-terminales 31-kDa-Fragment, den „megakaryocyte potentiating factor“ (MPF), freisetzt. Es sind mindestens drei Varianten der Mesothelin-Familie bekannt, von denen zwei 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 ausgedehnten 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 beim Pankreas-, Lungen und gastrotintestinalen Karzinomen. Zwar ist die exakte 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 und 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.

Diagnostische Wertigkeit. Malignes Mesotheliom: Diagnose, Therapiekontrolle, Prognose

Literatur. Robinson BW et al (2007) Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*; 362:1612–1616

Beyer HL et al (2007) MESOMARK: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem*; 53:666–672

Messabweichung

W.-R. KÜLPMANN

Synonym(e). Abweichung

Englischer Begriff. measurement error; error of measurement; error

Definition. ► **Messwert** minus einem ► **Referenzwert** [VIM (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, quadratischer Mittelwert

W.R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. mean square of measurement deviation

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

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

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

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 (2008) Dtsch Arztebl 105:C301-315

Messabweichung, relative

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. relative error

Definition. Messabweichung dividiert durch einen wahren Wert der Messgröße [VIM (1994)]. Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (1984) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM), 2. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Messabweichung, systematische

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 [VIM (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

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 [VIM (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

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 [VIM (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

Messeinheiten

► Einheiten

Messeinrichtungen

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. devices of measurement

Definition. Unter Messeinrichtungen werden u. a. aufgeführt: Messgerät, Messsystem, Messkette [VIM (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

Messempfindlichkeit

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 [VIM (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

Messenger RNA

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Boten-RNA(RNS)

Englischer Begriff. messenger RNA

Definition. ► **Nukleinsäure**, die auf der Basis der codierenden Abschnitte der DNA im Zellkern entsteht, sich im Zellplasma an die Ribosomen lagert und dort in Proteine übersetzt wird

i Die in einer DNA gespeicherte Erbinformation wird nicht direkt an das Proteinsynthese-System weitergegeben, sondern wird zunächst in eine hochmolekulare RNA (hnRNA) transkribiert, die durch den Prozess des Splicings in eine kleinere mRNA prozessiert wird. Dabei wird nur einer der beiden DNA-Stränge, der codogene Strang, in 3'→5' abgelesen und anschließend über die ► **Translation** in ein Proteinprodukt übersetzt.



Messergebnis

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 [VIM (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

Messfehler

► Messabweichung

Messfühler, biologische

► Biosensoren

Messfunktion

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 [VIM (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

Messgenauigkeit

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 [VIM (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

Messgröße

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. measurand

Definition. Größe, die gemessen werden soll [VIM (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

Messgröße, intensive

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. intensive (chemical) quantity

Definition. Chemisches Potenzial des betreffenden Bestandteils im jeweiligen System.

ⓘ Das chemische Potenzial wird in der Regel in eine Exponentialfunktion umgewandelt, sodass sich die absolute chemische Aktivität

ergibt. Diese ist messtechnisch jedoch nicht zu erfassen. Vielmehr wird die relative molale Aktivität bestimmt, indem die chemische Aktivität im Vergleich zu einer standardisierten Aktivität des Analyten gemessen wird.

Üblicherweise wird in der Klinischen Chemie die Stoffmengenkonzentration des (freien) Bestandteils angegeben anstelle der chemischen Aktivität, mit Ausnahme der intensiven Messgrößen für die folgenden Bestandteile:

- pH (Wasserstoffionen)
- $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ (CO_2 , O_2)
- Osmolalität (Wasser).

Literatur. Siggaard-Andersen O, Durst RA, Maas AHJ (1987) Approved recommendation (1984) on physico-chemical quantities and units in clinical chemistry. J Clin Chem Clin Biochem 25:369–391

Messintervall

► Messbereich

Messkolben

► Messvorrichtungen, volumetrische

Messküvette

► Küvette

Messmethode

W.-R. KÜLPMANN

Definition. Allgemeine Beschreibung des logischen Vorgehens zur Durchführung einer Messung [VIM (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

Messmethode, definitive

► Messmethodenhierarchie

Messmethode, Referenz-

► Messmethodenhierarchie

Messmethode, Routine-

► Messmethodenhierarchie

Messmethodenhierarchie

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Methodenhierarchie

Englischer Begriff. hierarchy of methods

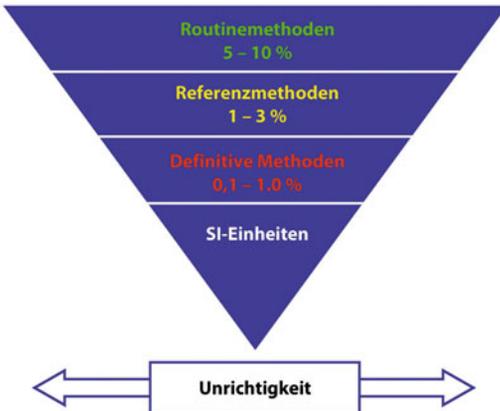
Definition. Rangordnung von Methoden unterschiedlicher ► Richtigkeit

ⓘ Im Konzept der Methodenhierarchie werden die benutzten Methoden entsprechend ihrer Richtigkeit in drei Klassen unterteilt (► Abb. 1):

- 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 aufwändig, was komplizierte Geräte und hochspezialisierte 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 (► **Präzision**). 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: Analysemethoden, 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**).



Messmethodenhierarchie. Abb. 1. Messmethodenhierarchie mit Angabe der (prozentualen) Unrichtigkeit [aus: Uriano (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 (ed) Validation of the Measurement Process. Amer Chem Soc:140–161 [zitiert nach Stamm (1995)]

Messnormal

► Normal

Messpräzision

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 [VIM (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

Messprinzip

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. measurement principle; principle of measurement

Definition. Phänomen, das als Grundlage einer ► **Messung** dient [VIM (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

Messrichtigkeit

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 [VIM (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

Messserie

G. SCHUMANN

Englischer Begriff. series of measurements

Definition. Gesamtheit aller Messungen bei deren Auswertung das Resultat derselben ► **Kalibrierung** zugrunde gelegt werden darf

Literatur. Begriffe der Qualitätssicherheit und Statistik (1991) DIN 55 350, Teil 34, S 7

Messsystem

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 [VIM (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

Messtechnische Rückführbarkeit

► Rückführbarkeit, metrologische

Messtechnische Rückführungskette

► Rückführungskette, metrologische

Messung

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. measurement

Definition. Prozess, bei dem einer oder mehrere Größenwerte, die vernünftigerweise einer Größe zugewiesen werden können, experimentell ermittelt werden [VIM (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

Messunsicherheit

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 [VIM (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

Messunsicherheit, Ermittlungsmethode A der

W.-R. KÜLPMANN

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

Definition. Ermittlung einer Komponente der ► **Messunsicherheit** durch die statistische Analyse von Messwerten, die man unter definierten Messbedingungen erhalten hat [VIM (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

Messunsicherheit, Ermittlungsmethode B der

W.-R. KÜLPMANN

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

Definition. Ermittlung einer Komponente der ► **Messunsicherheit** durch andere Methoden als durch Ermittlungsmethode A der Messunsicherheit [VIM (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

Messverfahren

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 [VIM (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

Messvorrichtungen, gravimetrische

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Waagen

Englischer Begriff. balance

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

i Im klinischen Laboratorium sind in Abhängigkeit von der zu messenden Masse und der erforderlichen Genauigkeit im Wesentlichen drei 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

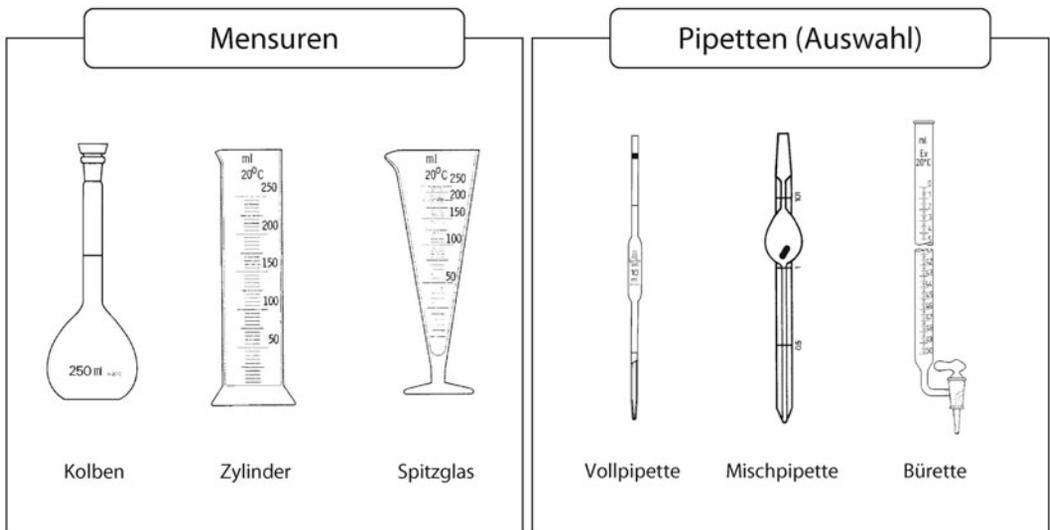
Messvorrichtungen, volumetrische

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

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

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

i 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**):



Messvorrichtungen, volumetrische. Abb. 1. Klassische Messvorrichtungen

- **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 Mikrolitervolumina 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. Gasvolumengeräte 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

W.-R. KÜLPMANN

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

Definition. Größenwert, der ein Messergebnis repräsentiert [VIM (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
ISO/IEC (2008) Uncertainty of measurement – Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement. Geneva
DIN (1999) Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen. DIN V ENV 13005. Beuth-Verlag, Berlin
DIN (1995) Guide to the expression of uncertainty in measurement (Deutsche Übersetzung). Beuth-Verlag, Berlin

Messwerterfassung

► **Ergebniserfassung**

Messwertprotokoll

O. COLHOUN

Englischer Begriff. result records

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

Das Messwertprotokoll zeichnet jede Eingabe, Änderung und Löschung an Laborauftrag und Ergebnissen 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 ► **Befunddruck** 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.

Aus der Fülle von Daten aus dem online an die Labor-EDV angeschlossenen Analysegerät müssen die ► **Messergebnisse** 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, S. STANZEL

Englischer Begriff. meta analysis

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

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 Aggregation 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 Aggregation 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, analytische**) geführt.

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

Metabolische Basisdiagnostik

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer entgleisten Stoffwechselerkrankung geben einige Laborparameter (► **Tab. 1**) des klinisch-chemischen Routinelabors bereits erste differenzialdiagnostische Hinweise für eine gezielte metabolische Diagnostik und Initialtherapie.

Literatur. Zschocke J, Hoffmann GF (2004) Vademecum Metabolicum – Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen. 3. Aufl. Milupa-Schattauer Verlag, Stuttgart

Metabolische Spezialdiagnostik

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Zur Diagnostik von Stoffwechselseffekten können zusätzlich zu dem selektiven Stoffwechsel-Screening weitere Analysen notwendig

Metabolische Basisdiagnostik. Tab. 1.		
Laborparameter	Konzentration	Stoffwechselerkrankung
Ammoniak	erhöht	Harnstoffzyklusdefekte, Organoazidopathien, Mitochondriopathien
Blutgase	Alkalose	Harnstoffzyklusdefekte
	Acidose	Organoazidopathien, Mitochondriopathien
Anionenlücke	erhöht	Organoazidopathien, Mitochondriopathien
Blutzucker	erniedrigt	Endokrinopathien, Glykogenosen, Glukoneogenesedefekte, Fettsäureoxidationsstörungen, (Organoazidopathien, Mitochondriopathien)
	erhöht	Endokrinopathien, (Mitochondriopathien, Organoazidopathien)
Laktat	erhöht	Mitochondriopathien, Organoazidopathien, Fettsäureoxidationsstörungen, Glykogenosen, Glukoneogenesedefekte
Harnsäure	erhöht	Purin-Stoffwechseldefekte, Glykogenosen, Fettsäureoxidationsstörungen, Mitochondriopathien
	erniedrigt	Purin-Stoffwechseldefekte, (z. B. Molybdän-Kofaktormangel)
Kreatinin	erniedrigt	Kreatin-Synthesedefekt (z. B. GAMT-Mangel)
Triglyzeride	erhöht	Glykogenosen, Störungen im Lipoprotein-Stoffwechsel
CK	erhöht	Fettsäureoxidationsstörungen, Mitochondriopathien, Glykogenosen, Glykolysedefekte
GOT, GPT	erhöht	Fettsäureoxidationsstörungen, Mitochondriopathien, CDG-Syndrome, peroxisomale Erkrankungen
Cholesterol	erniedrigt	Sterol-Synthesedefekte, peroxisomale Erkrankungen

werden. Diese aufwändigen 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 Abbaudefekten komplexer Kohlenhydrate und die peroxisomale Diagnostik zur Differenzierung von peroxisomalen Abbaustörungen oder Peroxisomen-Biogenesestörungen.

Weitere Gruppenteste sind die Analytik der Neurotransmitter, der

Kreatinsynthesemetabolite, der Gallensäuremetabolite sowie der Purine und Pyrimidine.

Literatur. Zschocke J, Hoffmann GF (2004) Vademecum Metabolum – Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen. 3. Aufl. Milupa-Schattauer Verlag, Stuttgart

Metabolische Vorteste

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Synonym(e). Gruppenreaktionen

i Im selektiven Stoffwechsel-Screening 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 Stick-Tests. Gebräuchlich sind der Dinitrophenylhydrazin (DNPH)-Test zum Nachweis von Keto-Verbindungen (z. B. verzweigt-kettige Oxosäuren bei der Ahornsiruperkrankung), die Reduktionsprobe auf reduzierende Substanzen (Zucker), die Brandsche Probe (Nitroprussid-Test) zum Nachweis von schwefelhaltigen Aminosäuren (Cystein, Homocystein) und der Sulfit-Test zur halbquantitativen Bestimmung von Sulfitionen (Diagnostik des Sulfitoxidasemangels).

Literatur. Blau N, Blaskovics ME, Duran M (2003) Simple Tests in Urine and Blood. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 3–10

Metabolite der Amnionflüssigkeit

► Fruchtwassermetabolite

Metabolitenanalytik

► Metabolomik

Metabolomik

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Metabolitenanalytik

Englischer Begriff. metabolomics

Definition. Allgemeine Bezeichnung für Untersuchungsmethoden, die auf die Identifikation der Gesamtheit aller Stoffwechselkomponenten einer Zelle oder eines Organismus ausgerichtet sind.

i Die systematische Erforschung zellulärer Stoffwechselprodukte (Metabolite) ist ein sehr junges Forschungsgebiet, das erst durch Methoden wie die der Kernspinresonanz (NMR), ► Massenspektrometrie (MS) und ihrer Kombination mit ► Gaschromatographie (GC) oder ► Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) ermöglicht wird. Mittels vergleichender Untersuchungen ist es z. B. möglich, Konzentrationsveränderungen einzelner Verbindungen oder miteinander verknüpfter Stoffwechselwege während eines Krankheitsgeschehens oder einer Therapie zu erkennen (dynamische Metabolitprofile). Die dabei gewonnenen Rohdaten werden mittels Bioinformatik erfasst, ausgewertet und interpretiert.

Literatur. Weckwerth W, Morgenthal K (2005) Metabolomics: from pattern recognition to biological interpretation. Drug Discov Today 10:1551–8

Metadrenalin

► Metanephrine

Metall-Enzym-Komplexe

► Metallionen aktivierbare Enzyme

Metallhaltige Enzyme

► Metalloenzyme

Metallionen-aktivierbare Enzyme

D. MEISSNER

Synonym(e). Metall-Enzym-Komplexe

Englischer Begriff. metal dependent enzymes

Definition. Enzyme, die Metallionen als Cofaktoren benötigen.

i 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 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/Main, S 480–487

Metalloenzyme

D. MEISSNER

Synonym(e). Metallhaltige Enzyme

Englischer Begriff. metalloenzymes

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

i Bei Metalloenzymen ist das Metall fest und in stöchiometrischen Verhältnissen an das Protein gebunden. Es kann Bestandteil der prosthetischen 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** (enthält Zn, 4 g Atome/Mol), Carboanhydrase (Zn, 4), Katalase (Fe, 4), Galaktoseoxidase (Cu, 1), ► **Coeruloplasmin** (Cu, 6–8), Pyruvatcarboxylase (Mn, 1), Xanthinoxidase (Fe, Mo im Verhältnis 1:4).

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/Main, S 480–487

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.

i 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-aktivierte Enzyme**). Zu den Metalloproteasen gehört u. a. die Superfamilie der Zinkproteasen mit den Untergruppen der Gluzincine, Metzincine, Inuzincine und verschiedene Carboxypeptidase-Gruppen. 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 Extrazellulär-Matrix verantwortlich sind und wichtige Funktionen während der Embryonalentwicklung, der Wundheilung aber auch bei zahlreichen Krankheitsprozessen, z. B. der rheumatoiden Arthritis sowie Tumorstadium und Metastasierung besitzen. Die Gruppe der Adamalysine umfasst die ADAM und ADAM-TS (► **Disintegrin-Metalloproteinasen**), die in ihrer Metalloprotease-Domäne den MMP ähneln, aber zusätzlich eine Integrin-bindende Disintegrin-Domäne besitzen. Die ADAMs 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 Tumorstadiums.

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. Prot Sci 4:823–840

Metalloproteine

D. MEISSNER

Synonym(e). Proteine, metallhaltige

Englischer Begriff. metalloproteins

Definition. Proteine mit Metallen als integralen Bestandteil

i Metalloproteine haben verschiedene Funktionen: Transport, Speicherung, Kontrolle der Bindung oder Freisetzung von Metallen. Transportproteine, z. B. ► **Coeruloplasmin**, ► **Transferrin**, Transcuprein, sind in Körperflüssigkeiten nachzuweisen, ihr Metallgehalt ist gering. Speicherproteine, z. B. ► **Ferritin**, ► **Hämosiderin**, Hepatocuprein, sind in Organen und anderen Geweben zu finden und können mehrere Prozent Metall enthalten. Ein Kontrollprotein ist z. B. ► **Metallothionein**, welches durch die Kontrolle der Metallkonzentration an der Regelung spurenmetallabhängiger Prozesse beteiligt ist. Die Bestimmung von Metalloproteinen ist zur Diagnostik von Mangel oder Überladung an Spuremetallen geeignet. Auch die ► **Metalloenzyme** gehören zu den Metalloproteinen.

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/Main, S 480–487

Metallothionein

D. MEISSNER

Englischer Begriff. metallothionein

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

i 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, Gress-

ner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S 530–532

Metallseromucoïd-β-1

► Transferrin

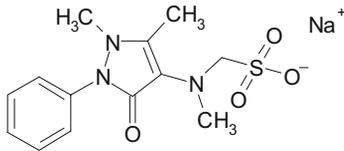
Metamizol

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Synonym(e). Noramidopyrin-Methansulfonat; Novaminsulfon; Dipyron

Englischer Begriff. dipyrone; aminopyrine sulfonate; metamizol; sulpirin

Definition. Analgetikum, Antipyretikum, Antiphlogistikum, Spasmodikum (► Abb. 1)



Metamizol. Abb. 1. 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 h (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

Indikationen. 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 (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 202–203

Metamyelozyten

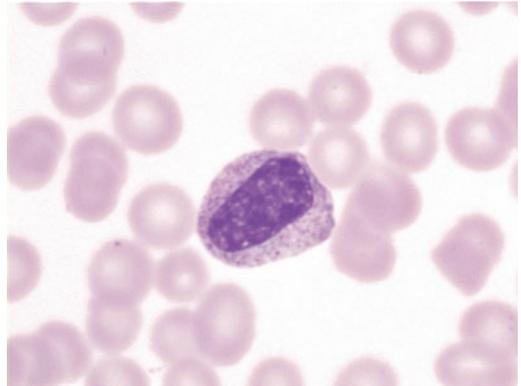
H. BAUM

Synonym(e). Granulozyt, jugendlicher

Englischer Begriff. metamyelocyte

Definition. Intermediäre Reifungsstufe der myeloischen Zellreihe mit neutrophilem Zytoplasmasaum und ovalem Kern (► Abb. 1)

i Der Metamyelozyt ist eine morphologisch differenzierbare intermediäre Reifungsstufe der ► Granulozytopoese. Der Metamyelozyt ist etwas kleiner als der ► Myelozyt und hat einen ovalen, häufig leicht eingebuchteten Kern mit einem dichten, streifigen ► Kernchromatin. Das Zytoplasma ist oxyphil mit kleinen sekundären Granula. Der



Metamyelozyten. Abb. 1. Metamyelozyt mit leicht basophilem Zytoplasma bei einem Patienten mit Sepsis; peripheres Blut, 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

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 Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 287–291

Metanephrine

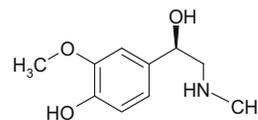
W. HUBL

Synonym(e). Metanephrin; Metadrenalin; Normetanephrin; Normetadrenalin; MN; NMN

Englischer Begriff. metanephrine; normetanephrine

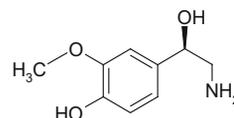
Definition. Metanephrin (M) ist ein inaktiver Metabolit des Adrenalins und Normetanephrin (NMN) des Noradrenalins. Beide Metabolite werden häufig unter dem Sammelbegriff Metanephrine zusammengefasst (was irreführend synonym zur englischen Bezeichnung von Metanephrin verwendet wird). Die Metanephrine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

Struktur. Metanephrin: 4-(1-Hydroxy-2-Methylaminoethyl)-2-Methoxy-Phenol, C₁₀H₁₃NO₃ (► Abb. 1)



Metanephrine. Abb. 1. Strukturformel Metanephrin

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



Metanephrine. Abb. 2. 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. Abb. 2 im Stichwort ► **Katecholamine**). Analog erfolgt die Umwandlung des Noradrenalin zu Normetanephrin. Der weitere Abbau beider Substanzen erfolgt unter Wirkung der Monoaminoxidase (MAO) zum Endprodukt Vanillinmandelsäure (s. Abb. 2 im Stichwort ► **Katecholamine**). Die freien (nicht zu VMA abgebauten) Metanephrine werden zum überwiegenen Teil mit einem spezifischen Sulfotransferase-Isoenzym (Monoamine-preferring-Sulfotransferase, SULT1A3) in die Sulfatkonjugate umgewandelt und über die Niere ausgeschieden.

Funktion und 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 Metanephrine im Plasma für die Detektion eines Katecholamin-produzierenden Tumors im Vergleich zu den Plasma-Katecholaminen selbst. Im Urin liegen die Metanephrine in freier als auch in Sulfatkonjugat-Form vor. Im Unterschied zum Gesunden überwiegen im Urin des Phäochromozytom-Patienten die freien Formen der Metanephrine. Bestimmungsmethoden mit Erfassung nur der freien Metanephrine (und nicht der Summe aus freiem und konjugiertem Metanephrin bzw. Normetanephrin) haben deshalb eine höhere diagnostische Aussagekraft (► **Sensitivität, diagnostische**; ► **Abb. 3**).

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

Probenstabilität. Die Metanephrine 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 min nach der Blutentnahme zentrifugiert und eingefroren werden, wenn die Analyse nicht sofort vorgenommen werden kann.

Präanalytik. Noradrenalin-Erhöhungen 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. ► **Immunoassays** (RIA, EIA), HPLC, LC-MS/MS

Konventionelle Einheit. ng/L (pg/mL)

Internationale Einheit. pmol/L

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

Normetanephrin: ng/L \times 5,46 = pmol/L

Referenzbereich — Frauen. ► **Tab. 1**

Analyt	Metanephrin	Normetanephrin
Plasma (pmol/L)	0–455	0–700
24-h-Sammelurin (nmol/L)	374–1502	400–4400

Referenzbereich — Männer. s. Referenzbereich Frauen ► **Tab. 1**

Referenzbereich — Kinder. ► **Tab. 2**

Indikation.

- Diagnostik noradrenerger oder adrenerger Phäochromozytome
- Bluthochdruck-Krisen (Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Herzklopfen)
- Therapieresistenter Bluthochdruck (2,4 % Phäochromozytom)
- Inzidentalom (4 % Phäochromozytom)
- Personen aus Familien mit hereditärem Phäochromozytom: MEN-2, Hippel-Lindau-Syndrom, 2-Neurofibrose Typ 1
- 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-)Metanephrine im Harn zu bestimmen.

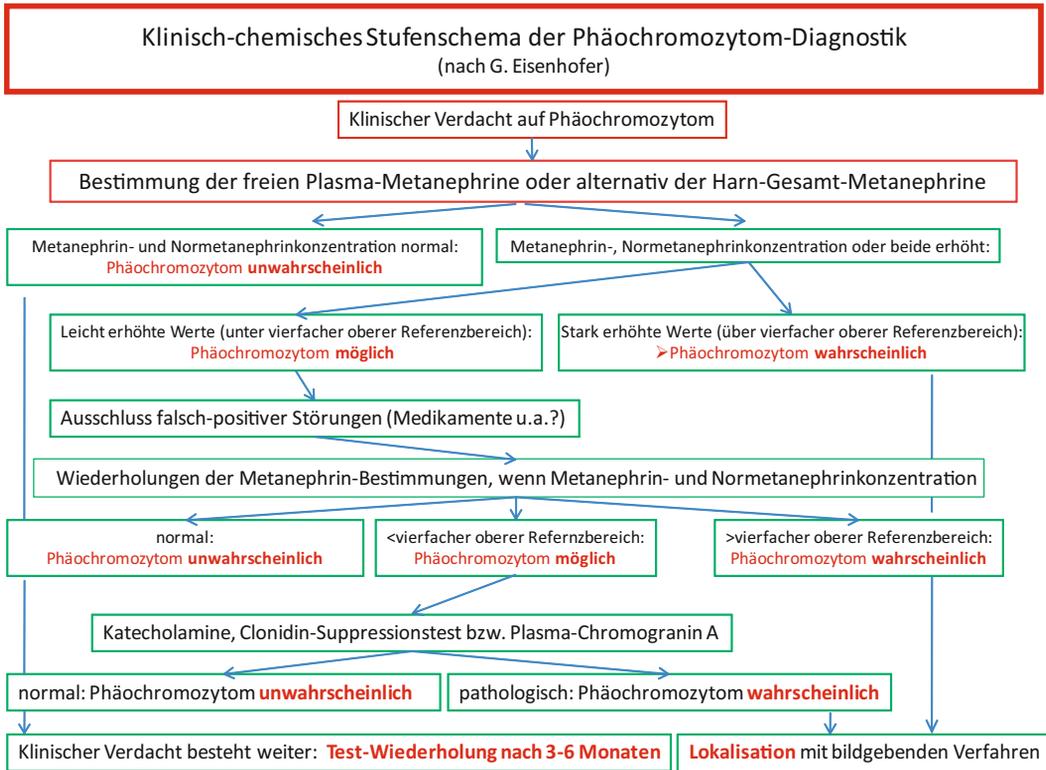
Bei klinischem Verdacht auf ein Phäochromozytom wird ein diagnostisches Stufenschema empfohlen (► **Abb. 3**).

Diagnostische Wertigkeit. ► **Tab. 3** zeigt für das freie Normetanephrin im Plasma die höchsten diagnostischen Sensitivitäten und Spezifitäten (► **Spezifität, diagnostische**) im Rahmen der Einzelparameter. Eine weitere Steigerung der Sensitivität auf 95,8 % ist mit der Kombination der beiden freien Metanephrene (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 Normetanephrin und Metanephrin im Urin die Summe aus freiem und konjugiertem Normetanephrin bzw. Metanephrin gemessen. Aufgrund der o. g. Zusammen-

Metanephrine. Tab. 2. Referenzbereich Kinder

Harnanalyse	Alter			
	3 Monate–4 Jahre	5–9 Jahre	10–13 Jahre	14–17 Jahre
Metanephrin (μ g/d)	25–117	11–139	51–275	40–189
μ g Metanephrin / g Kreatinin		106–527	34–357	24–302
nmol Metanephrin / mmol Kreatinin		61–304	20–206	14–174
Normetanephrin (μ g/d)	54–249	31–398	67–503	69–531
μ g Normetanephrin / g Kreatinin		149–781	38–523	14–302
nmol Normetanephrin / mmol Kreatinin		91–477	23–320	9–185



Metanephrine. Abb. 3. Klinisch-chemisches Stufenschema der Phäochromozytom-Diagnostik

Metanephrine. Tab. 3. Diagnostische Sensitivitäten und Spezifitäten der Metanephrine 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 Metanephrine (MN + NMN)	95,8 (92–99)	79,4 (70–95)
Harn	Gesamt-Metanephrin	80,0 (52–96)	82 (70–92)
	Gesamt-Normetanephrin	93,3 (68–99,83)	86,5 (74–94)
	Gesamt-Metanephrine (MN + NMN)	93,3 (90–97)	75,0 (45–90)

hänge (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, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K (2008): Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res* 40: 329–337
 Whiting MJ, Doogue MP (2009): Advances in Biochemical Screening for Pheochromocytoma using Biogenic Amines. *Clin Biochem Rev* 30: 3–17
 Unger N, Pitt Ch, Schmidt L, Walz MK, Schmid KW, Philipp Th, Mann K, Petersenn S (2006): Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Europ J Endocrinol* 54: 409–417

Metaphase

► Mitose

Meth

T. ARNDT

Definition. Straßename/Deckname für Methamphetamine (► Straßennamen von Drogen: Amphetamine).

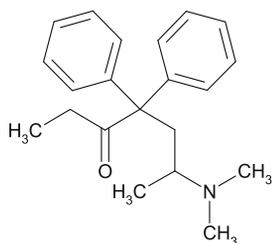
Methodon

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. methadone

Definition. Synthetisches Opioid zur Substitutionstherapie Heroin-

abhängiger und als Analgetikum (► Abb. 1). Wirksam ist allein das L-Isomere.



Methadon. Abb. 1. 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 h (12–72 h) (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. L-Methadon besetzt auf Grund seiner langen Halbwertszeit bei entsprechender Dosierung dauerhaft Opioid-Rezeptoren und verhindert so die Entzugserscheinungen 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): 0,05–0,5 mg/L; toxisch: > 0,2 mg/L; komatös/letal: für Opiatunerfahrene > 0,2 mg/L, für Opiatabhängige ≥ (0,30) – 0,75 mg/L

Literatur. Käferstein H, Schmoldt A (2009) Methadone. In: Kulpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 230–240

Methadonmetabolite

► Methadon

Methämalbumin

A.M. GRESSNER, 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.

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

Methämoglobin

O. MÜLLER-PLATHE

Synonym(e). MetHb; Hämoglobin

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 und 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: Nitroglycerin, Amylnitrat, Nitrit, Nitrat, NO, NO_2 u. a.

Neugeborene und Säuglinge sind wegen ihrer niedrigen MetHb-Reduktase-Aktivität besonders gefährdet durch nitrathaltiges Brunnenwasser und nitratgedüngte Gemüse. Nitrat wird im Darm zu Nitrit umgewandelt.

Vergiftungssymptome, bezogen auf fMetHb.

- ≥ 0,10 Zyanose
- ≥ 0,20 Luftnot, Kopfschmerzen, Herzklopfen
- ≥ 0,30 Schwindel, Bewusstseins Einschränkung, Gliederschläffheit
- ≥ 0,40 Kreislaufkollaps, Bewusstlosigkeit, Lähmung
- ≥ 0,60 akute Lebensgefahr, Tod

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Heparin- oder EDTA-Blut

Probenstabilität. 5 h

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 Parallelsatz, des GesamtHb zu CyanmetHb. Praktische Arbeitsanleitung bei Richterich und Colombo (1978). Störfaktoren: Lipämie, Hyperbilirubinämie.

Konventionelle Einheit. Prozent (von GesamtHb)

Internationale Einheit. Dimensionslos (Fraktion von GesamtHb)

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

▶ Amphetamine

Methanol

W.-R. KÜLPMANN

Synonym(e). Methylalkohol

Englischer Begriff. methanol

Definition. Methanol ($\text{CH}_3\text{-OH}$) 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. $\text{CH}_3\text{-OH}$

Molmasse. 32,04 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Methanol wird p.o. zugeführt, z. B. beim Trinken von Methanol-vergältem Ethanol. In der Leber erfolgt die Oxidation mittels Alkoholdehydrogenase zu Formaldehyd und mittels Aldehyddehydrogenase zu Ameisensäure (Methansäure). Formiat wird weiter abgebaut zu CO_2 . Der Methanolabbau erfolgt 10-mal langsamer als der von Ethanol, ca. 0,015 g/kg Blut in der Stunde.

Funktion und Pathophysiologie. Die „Methanolvergiftung“ ist überwiegend eine Vergiftung durch den Metaboliten Ameisensäure. Sie führt zu einer schweren metabolischen ▶ **Acidose**. Es treten Sehstörungen auf, die durch Degeneration des Sehnervs zur Erblindung führen können.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Blut, Serum, Plasma, Urin

Analytik. Gaschromatographische Dampfmanalyse (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 ~ 1 g/L (~ 1 %) Serum betragen, was klinisch-chemisch überwacht wird.

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

Methanol als Begleitstoff bei Alkoholmissbrauch

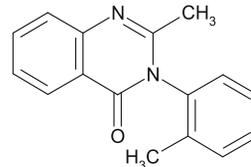
▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Methaqualon

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. methaqualone

Definition. Hypnotikum, inzwischen nicht mehr als Humanarzneimittel in Deutschland zugelassen (▶ **Abb. 1**)



Methaqualon. **Abb. 1.** 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 h (Plasma)

Funktion und 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 Methaqualon-Missbrauch bzw. -intoxikation

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

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

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

MetHb

▶ Methämoglobin

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-Donator. Met kann aus ▶ **Homocystein** zurückgewonnen werden.

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. 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 (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 53–90

Methoden, definitive

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. definitive method

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

i 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. 2nd ed. Blackwell Science, Oxford

Methoden, primäre

▶ Primärmessverfahren

Methodenhierarchie

▶ Messmethodenhierarchie

Methohexital

▶ Barbiturate

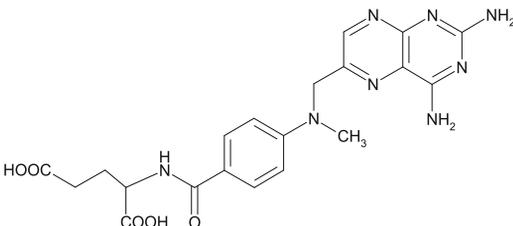
Methotrexat

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Synonym(e). MTX

Englischer Begriff. methotrexate

Definition. Zytostatikum (▶ [Abb. 1](#))



Methotrexat. [Abb. 1](#). 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 h (Plasma); terminal: 8–15 h (Plasma)

Funktion und 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

p-Methoxyamphetamin (PMA)

▶ Amphetamine

p-Methoxymethamphetamin (PMMA)

▶ Amphetamine

5-Methoxy-N-acetyltryptamin

▶ Melatonin

3-Methoxytyramin

▶ Katecholamine

2-Methylacetessigsäure

▶ 2-Methylacetoacetat

2-Methylacetoacetat

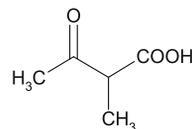
G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

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. $C_5H_8O_3$ (▶ [Abb. 1](#))



2-Methylacetoacetat. [Abb. 1](#). Strukturformel

Molmasse. 116,12 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Im Abbauweg der verzweigt ketigen Aminosäure Isoleucin entsteht nach Transaminierung, oxidativer Decarboxylierung und Hydrierung 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA, welches 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 und 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

Analytik.

- 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)

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-Thiolasemangel oder β -Ketothiolasemangel genannt, beobachtet. Das Auftreten dieser Säure differenziert diesen Defekt vom im Stoffwechselweg darüber liegenden Enzymdefekt, dem 2-Methyl-3-Hydroxy-Butyryl-CoA-Dehydrogenasemangel. Eine enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik ist möglich.

Diagnostische Wertigkeit. 2-Methylacetoacetat ist pathognomonisch für den 3-Oxothiolasemangel.

Literatur. Blau N, Duran M; Blaskovics ME, Gibson KM (2003) (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Methylalkohol

► Methanol

Methylamin-Test, radioaktiver

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Englischer Begriff. [^{14}C]-methylamine accumulation in cultured human skin fibroblasts

Definition. Untersuchung des Einbaus von radioaktiv markiertem Methylamin in die Lysosomen kultivierter Fibroblasten über einen Zeitraum von 3 h.

Funktion und Pathophysiologie. Einige lysosomale Speichererkrankungen zeigen als Charakteristikum eine abnorme Speicherung wasserlöslicher Substanzen. Dies ist durch den Defekt eines Enzyms bedingt, das am Abbau komplexer Makromoleküle beteiligt ist. Der Defekt führt dann zu einer Akkumulation des unvollständig abgebauten Substrats. Das Vorliegen einer solchen Erkrankung kann durch eine abnorme Speicherung von radioaktiv markiertem Methylamin, welches sozusagen als Ersatz für wasserlösliche Substanzen eingesetzt wird, nachgewiesen werden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Haut-Fibroblasten Zunächst wird eine Hautstanz entnommen, aus der die Haut-Fibroblasten angezüchtet werden.

Probenstabilität. [^{14}C]-Methylamin in Zellkulturmedium ist bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mindestens 6 Monate stabil.

Präanalytik. Vor der Durchführung des Methylamin-Tests muss eine Kontamination der Fibroblasten durch Bakterien, Pilze und Mykoplasmen ausgeschlossen werden.

Analytik. Flüssig-Scintillationsmessung von radioaktiv markiertem Methylamin, das in die Lysosomen eingebaut wurde.

Referenzbereich — Erwachsene. Der Normalbereich muss in jedem Labor selbst bestimmt werden.

Referenzbereich — Kinder. Der Normalbereich muss in jedem Labor selbst bestimmt werden.

Indikation. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer lysosomalen Speichererkrankung. Der Test hat heute aufgrund seiner geringen diagnostischen Aussagekraft nur noch historische Bedeutung und wurde durch die Bestimmung einzelner Enzymaktivitäten abgelöst, deren Auswahl sich nach der klinischen Symptomatik richtet.

Nebenwirkung(en). Es treten keine Nebenwirkungen durch diesen Test auf, da dieser Test in vitro erfolgt. Nebenwirkungen können indirekt durch die Entnahme der Hautstanz auftreten, die zur Kultivierung der für den Test benötigten Fibroblasten durchgeführt werden muss.

Interpretation. Es kann auch ein falsch negatives Ergebnis erhalten werden, insbesondere bei Vorliegen eines Sanfilippo (MPS IIIA-D), oder einer lysosomalen Speichererkrankung des juvenilen/adulten Typs.

Diagnostische Wertigkeit. Screening-Test auf abnorme Speicherung wasserlöslicher Substanzen bei Verdacht auf Vorliegen einer lysosomalen Speichererkrankung; eine Zuordnung zu einer spezifischen lysosomalen Speichererkrankung ist jedoch nicht möglich. Daher reicht dieser Test allein nicht zur Diagnosestellung aus.

Literatur. Kopitz J, Harzer K, Kohlschütter A et al (1996) Methylamine accumulation in cultured cells as a measure of the aqueous storage compartment in the laboratory diagnosis of genetic lysosomal diseases. Am J Med Genet 63(1):198–202

Methylbenzodioxazolylbutanamin

► Amphetamine

Methylcitrat

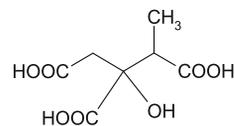
G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

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. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_7$ (► Abb. 1)



Methylcitrat. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 206,15 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Propionyl-Coenzym A entsteht als gemeinsamer Metabolit im Katabolismus der verzweigtkettigen 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 nichtphysiologischen Produkten reagiert. Mit Oxalessigsäure reagiert Propionyl-CoA in einer durch die Citrat-Synthetase katalysierten Kondensationsreaktion zu Methylzitronensäure.

Methylzitronensäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal ausgeschieden.

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

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma

Analytik.

- 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. < 5 mmol/mol Kreatinin
Pathologischer Bereich: 150–2800 mmol/mol Kreatinin

Indikation. Perakute Krankheitsverläufe im Neugeborenen- und Säuglingsalter, metabolische Ketoacidose, Hyperammonämie

Interpretation. Erhöhte Methylcitrat-Ausscheidungen 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 Biotin-Stoffwechsel, wie dem Holocarboxylase-Synthetase-mangel oder dem Biotinidasemangel, moderat erhöhte Methylcitratwerte im Urin gemessen.

Diagnostische Wertigkeit. Erhöhte Urinausscheidungen von Methylzitronensäure 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; Blaskovics ME, Gibson KM (2003) (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Methylcobalamin

► Vitamin B12

3-Methylcrotonylglyzin

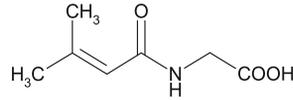
G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Englischer Begriff. 3-methylcrotonylglycine

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

Struktur. C₇H₁₁NO₃ (► Abb. 1)

Molmasse. 157,17 g



3-Methylcrotonylglyzin. Abb. 1. Strukturformel

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Im Abbauweg der verzweigt-kettigen Aminosäure Leucin entsteht nach Transaminierung und oxidativer Decarboxylierung durch die Isoleucyl-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-Methylcrotonylglyzin. Auch bei Defekten der beiden darauffolgenden Enzyme staut sich in geringem Maße 3-Methylcrotonyl-CoA an, welches zu 3-Methylcrotonylglyzin umgesetzt wird.

3-Methylcrotonylglyzin wird effizient renal ausgeschieden.

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

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin

Analytik.

- 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: 30–260 mmol/mol Kreatinin

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

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

Primäre Defekte im **Biotin-Stoffwechsel** führen ebenfalls zu erhöhten 3-Methylcrotonylglyzin-Ausscheidungen. Dieses 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-Methylglutaconazidurie **Typ I** infolge eines Defektes der 3-Methylglutaconyl-CoA Hydratase werden neben geringen Mengen 3-Methylcrotonylglyzin 3-Hydroxyisovaleriansäure, 3-Methylglutaconsäure und 3-Methylglutarsäure ausgeschieden.

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

Diagnostische Wertigkeit. Erhöhte Konzentrationen von 3-Methylcrotonylglyzin 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, Blaskovics ME et al (2003) (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

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.

5-Methyltetrahydrofolat ist Methylgruppen-Donor bei der Methylierung (und damit Entgiftung) von intrazellulärem Homocystein zu Methionin unter Wirkung der Vitamin-B12-abhängigen (▶ Vitamin B12) Methionin-Synthetase (s. Abb. 1 im Stichwort ▶ Homocystein).

Homocystein ist ein Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels. Die Homocystein-Plasmakonzentration hat als Risikofaktor für arteriosklerotische Veränderungen diagnostische Bedeutung. Eine Ursache erhöhter Homocysteininkonzentrationen kann ein Polymorphismus im Gen für das Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR-Gen) sein. Derzeit stehen die Mutationen C677T (auch als 677C>T bezeichnet) und A1298C (1298A>C) im Zentrum des Interesses. Diese Mutationen stehen für einen Austausch der Aminosäuren Alanin (C) durch Valin (T) bzw. von Glutamat (A) durch Alanin (C). Beide Mutationen führen zu einer verringerten MTHFR-Enzymaktivität, die C677T-Mutation zusätzlich zu einem thermolabilen Enzym. Eine reduzierte MTHFR-Aktivität führt zu einer verminderten Bereitstellung an 5-Methyltetrahydrofolat als Methylgruppen-Donor für die Methylierung von Homocystein zu Methionin. Bei gleichzeitiger Überlastung der alternativen Homocystein-Abbauege (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 (C677T/A1298C) sind wiederum höhere Homocystein-Plasmakonzentrationen als bei einfach Heterozygoten zu erwarten. Ein erhöhtes Thromboserisiko konnte bisher allerdings nur für homozygote Merkmalsträger (für jede der beiden Mutationen ~10 % der kaukasischen Rasse) ermittelt werden. Weitmas häufiger treten primäre ▶ Folsäure- und Vitamin-B-Mangelzustände als Ursache einer Hyperhomocysteinämie auf. Ein Screening auf MTHFR-Varianten ist deshalb nicht indiziert.

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

Literatur. McCarthy C, Ryan F, Vaughan J (2004) Increased frequency of the MTHFR A1298C Mutation in an Irish population. Clin Chem 50:2462–2463

Schwahn B, Rozen R (2001) Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. Am J Pharmacogenomics 3:189–201

5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase-Mutation

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). MTHFR-Mutation

Englischer Begriff. Methylenetetrahydrofolate-reductase mutation

Definition. Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) katalysiert die Umsetzung von 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat, einem Co-Substrat für die Methylierung von Homocystein zu Methionin.

Erhöhte Homocysteininkonzentrationen werden mit einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thrombosen in Verbindung gebracht. MTHFR wird durch das MTHFR-Gen auf Chromosom 1p36.3 kodiert. Ein Grund für eine Hyperhomocysteinämie kann die mutierte thermolabile Form der MTHFR (C677T) sein, die durch Punktmutation an der Aminosäure-Position 222 statt eines Alanins (677C) ein Valin (677T) hat. Individuen (circa 10 %), die homozygot für 677T sind (677TT), haben eine ca. 50 % geringere Aktivität als Individuen, die homozygot für 677CC („Wildtyp“) sind. Interessanterweise sind Lymphozyten von 677TT-Individuen deutlich sensitiver gegenüber Methotrexat (MTX). Die Bestimmung des MTHFR-Genotyps könnte sich daher als ein wichtiger Parameter für die Planung einer individuellen MTX-Chemotherapie erweisen.

Die am weitesten verbreitete Methode zum Nachweis der MTHFR-Mutation ist die PCR-Amplifikation der entsprechenden Genregion mit anschließender Restriktionsenzymanalyse (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus, RFLP). Kommerziell verfügbare Kits für die Genotypisierung Thrombophilie-assoziiierter Mutationen stehen für den LightCyclerR zur halbautomatisierten Analyse zur Verfügung.

Neuere Studien scheinen zu belegen, dass erniedrigte Vitamin-B6-Konzentrationen und Hyperhomocysteinämie unabhängige Risikofaktoren einer venösen Thrombose sind. Der Metabolismus erfolgt Vitamin-B12-abhängig (▶ Vitamin B12) über die MTHFR oder Vitamin-B6-abhängig (▶ Vitamin B6) über die Cystathionin-β-Synthase. Ob sich das Thromboserisiko durch Vitamingabe reduzieren lässt, ist derzeit nicht gesichert. In ähnlicher Häufigkeit wie die Punktmutation C677T findet sich ein weiterer, ▶ Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP) an der Nukleotide-Position 1298. 1298A kodiert für ein Glu, während 1298C für ein Ala an der Aminosäure-Position 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 677T 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.

3-Methylglutaconsäure

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

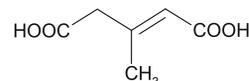
Synonym(e). 3-Methyl-1,5-Penten-2-Disäure

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 (▶ Abb. 1)



3-Methylglutaconsäure. Abb. 1. 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-Methylglutaryl-CoA an und wird zu 3-Methylglutarsäure umgesetzt.

Funktion und Pathophysiologie. 3-Methylglutarsäure 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

Analytik.

- 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
168–1153 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ I)
9–1793 mmol/mol Kreatinin (3-Methylglutaconacidurie Typ II–IV)
140–24200 mmol/mol Kreatinin (3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie)

Indikation. Metabolische Ketoacidose, psychomotorische Retardierung, Optikusatrophie, Kardiomyopathie mit Neutropenie

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–IV.

- Typ I beruht auf einem Defekt der 3-Methylglutaryl-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 den Defekt eines mitochondrialen Membranproteins verursacht.
- Typ IV umfasst alle bislang nicht klassifizierbaren Entitäten.

Desweiteren tritt 3-Methylglutarsäure auch erhöht bei der 3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie im Urin auf.

Als Begleitmetabolit findet man in niedrigerer Konzentration ▶ **3-Methylglutarsäure**.

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 molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (2003) (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

3-Methylglutarsäure

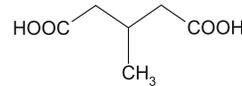
G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

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 (▶ **Abb. 1**)



3-Methylglutarsäure. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 146,14 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Im Verlauf des Abbaus der Aminosäure Leucin, der letztlich im Acetyl-CoA endet, wird 3-Methylglutaryl-CoA durch die 3-Methylglutaryl-CoA-Hydratase zu 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA umgesetzt. Ein Defekt dieses Enzyms führt zu einer Akkumulation von 3-Methylglutaryl-CoA, das wiederum durch Hydrogenierung und Hydrolyse 3-Methylglutarsäure bildet (3-Methylglutaconacidurie Typ I).

Bei Defekten des darauffolgenden Enzymes, der 3-Hydroxymethylglutaryl(HMG)-CoA-Lyasedefekt, staut sich 3-Methylglutaryl-CoA in noch größerem Ausmaß an und wird zu 3-Methylglutarsäure umgesetzt.

Die 3-Methylglutarsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion und 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

Analytik.

- 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
Pathologischer Bereich: 4,5–3000 mmol/mol Kreatinin

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–IV.

- Typ I beruht auf einem Defekt der 3-Methylglutaryl-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 den Defekt eines mitochondrialen Membranproteins verursacht.
- Typ IV umfasst alle bislang nicht klassifizierbaren Entitäten.

Desweiteren tritt 3-Methylglutarsäure erhöht bei der 3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie im Urin auf, wiederum mit ▶ **3-Methylglutarsäure** 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. weite-

ren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekulare Bestätigungsdiagnostik.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (2003) (eds) *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Methylhippursäure

► Hippursäure

1-Methylhistidin

A.C. SEWELL

Synonym(e). 1-MeHis

Englischer Begriff. 1-methylhistidine

Definition. Imidazol-Aminosäure

i 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 Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis*, Urban & Schwarzenberg, München Baltimore
Duran M (2008) *Amino acids*. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York pp53–90

3-Methylhistidin

A.C. SEWELL

Synonym(e). 3-MeHis

Englischer Begriff. 3-methylhistidine

Definition. Imidazol-Aminosäure

i 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 Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis*, Urban & Schwarzenberg, München Baltimore
Duran M (2008) *Amino acids*. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York pp53–90

2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure

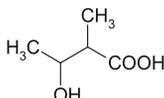
G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Synonym(e). 3-Hydroxy-2-Methylbuttersäure

Englischer Begriff. 3-hydroxy-2-methylbutyric acid

Definition. Die verzweigte Hydroxycarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit im Katabolismus der Aminosäure Isoleucin.

Struktur. C₅H₁₀O₃ (► Abb. 1)



2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure. Abb. 1. 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 und 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

Analytik.

- 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

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-Dehydrogenasemangel. Nur bei erstem 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 Bestätigungsdiagnostik.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (2003) (eds) *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Methylmalonsäure

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

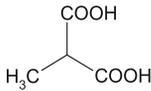
Englischer Begriff. methylmalonic acid

Definition. Die methylverzweigte Dicarbonsäure tritt als gemeinsamer Metabolit in der Endstrecke des Abbaus der Aminosäuren Valin und Isoleucin auf.

Struktur. C₄H₆O₄ (► Abb. 1)

Molmasse. 118,09 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Der erste gemeinsame Me-



Methylmalonsäure. Abb. 1. Strukturformel

tabolit 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, welches zu Methylmalonsäure hydrolysiert wird. Methylmalonsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal effizient ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. Methylmalonsäure akkumuliert im Urin und im Plasma bei Defekten der Methylmalonyl-CoA-Mutase. Coenzym 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 (Laktatacidose^e, Hyperammonämie) und sind nephrotisch.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma

Analytik.

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- 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

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

Referenzbereich — Kinder. Normalbereich: < 2 mmol/mol Creatinin
Pathologischer Bereich:

- Methylmalonacidurien: 150–15500 mmol/mol Kreatinin
- Malonyl-CoA Decarboxylase Mangel: 0–80 mmol/mol Kreatinin

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 genetische Defekte im Cobalaminstoffwechsel vor, die sowohl die Verfügbarkeit von Adenosylcobalamin wie auch von Methylcobalamin (Kofaktor der Methioninsynthese) betreffen, kommt es auch zur Hyperhomocysteinämie. ► **Homocystein** muss bei jeder Methylmalonsäurerhöhung bestimmt werden.

Ein Cobalaminmangel mit erhöhter Methylmalonsäure-Ausscheidung kann auch nutritiv bedingt sein (z. B. Vitamin-B12-Mangel bei vegetarischer/veganischer Ernährung der stillenden Mutter).

Diagnostische Wertigkeit. Akkumulation von Methylmalonsäure im

Urin ist charakteristisch für die Methylmalonazidurien, einer heterogenen Gruppe von angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o.g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (2003) (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Methylmethionin-Sulfoniumchlorid

- **Vitamine**

2-Methyl-3-Oxo-Buttersäure

- 2-Methylacetoacetat

3-Methyl-1,5-Pentandisäure

- 3-Methylglutarsäure

3-Methyl-1,5-Penten-2-Disäure

- 3-Methylglutaconsäure

2-Methylzitroneensäure

- Methylcitrat

Metoclopramid-Belastungstest

- **Metoclopramid-Test**

Metoclopramid-Test

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

Synonym(e). Prolaktin-Stimulationstest; Metoclopramid-Belastungstest; MCP-Test; Cerucal-Test

Englischer Begriff. metoclopramide test; metoclopramide testing; prolactin stimulation test

Definition. Nach Gabe von TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) bzw. von Metoclopramid kommt es zur Stimulation der laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens mit Ausschüttung von Prolaktin.

Durchführung. Blutentnahme für den Basalwert vor Testbeginn am nüchternen Patienten, danach 10 mg Metoclopramid (z. B. Paspertin[®]) i.v., zweite Blutentnahme nach 25 min

Funktion und Pathophysiologie. s. Indikation

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 0,5 mL Serum je Blutentnahme zur Bestimmung von Prolaktin.

Cave: Die Metoclopramid-Injektion wird in der Regel gut vertragen. Gelegentlich werden Patientinnen sehr müde, unkonzentriert und von mäßig starkem, vorübergehendem Unwohlsein befallen. Dies muss den Patientinnen auf jeden Fall vor Durchführung des Tests mitgeteilt werden, da sie hierdurch fahrtüchtig werden können.

Referenzbereich — Frauen. Als normal gilt ein Basalwert der in der Follikelphase < 18,0 ng/mL liegt und in der Lutealphase < 25,0 ng/mL. Der stimulierte Prolaktinwert sollte in der Follikelphase nicht über 230 ng/mL liegen und in der zweiten Zyklushälfte < 310 ng/mL sein.

Referenzbereich — Kinder. Für Kinder ist der Metoclopramid-Test nicht validiert und in der Regel entbehrlich.

Indikation. Der MCP-Test dient wie der ► **TRH-Test** der Erfassung von Störungen im Prolaktinhaushalt, welche die Gonadenfunktion in wechselndem Maße beeinflussen können. Im Gegensatz zur Bestimmung der basalen Prolaktinkonzentration können mit ihm auch

Hinweise auf nächtliche Erhöhungen der Prolaktinkonzentrationen erfasst werden (bei noch normalen Tageswerten). Man erfasst mit dem MCP-Test und dem TRH-Test also leichtere Formen der Hyperprolaktinämie, die man im Basalwert allein nicht erfassen kann, die jedoch durchaus negative Auswirkungen auf die Follikelreifung haben können (z. B. Verzögerungen der Follikelreifung, Lutealinsuffizienzen oder anovulatorische Zyklen). Bei der manifesten Hyperprolaktinämie kann eine eingeschränkte Stimulationsreaktion den Verdacht auf ein prolaktinproduzierendes Adenom verstärken, wenn schon der Basalwert eine kritische Konzentration ($> 40,0$ ng/mL) überschreitet. Der MCP-Test wird zyklusabhängig beurteilt. Dies liegt daran, dass die Prolaktinsynthese, -speicherung und -sekretion abhängig vom Ausmaß und der Dauer der Östrogen-Exposition der hypophysären prolaktinbildenden Zellen sind. Der Test wird in der frühen Follikelreifungsphase und in der mittleren Lutealphase durchgeführt.

Kontraindikation(en). Manifeste Hyperprolaktinämie, nachgewiesener Hypophysentumor

Nebenwirkung(en). Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit.

Interpretation.

I. Es existieren folgende Reaktionstypen:

1. Normaler Basalwert, exzessiver Anstieg des stimulierten Prolaktinwerts über 310 ng/mL: latente Hyperprolaktinämie im Sinne nächtlich exzessiv erhöhter Prolaktinkonzentrationen
2. Mehr oder weniger starke Erhöhung des basalen Prolaktins bei erhöhtem Anstieg der stimulierten Prolaktinkonzentrationen über 310 ng/mL.
3. Mehr oder weniger starke Erhöhung des basalen Prolaktinwertes bei normalem Anstieg des Prolaktins.

Bei erhöhtem Prolaktin-Basalwert spricht man von einer manifesten Hyperprolaktinämie. Die Höhe der basalen und der stimulierten Prolaktinkonzentrationen erlaubt eine therapeutische Entscheidung über den Zeitpunkt und die Dosis der Prolaktinhemmer-Applikation.

II. Prolaktin nach TRH:

Der Prolaktinanstieg nach TRH muss individuell beurteilt werden. Referenzbereiche können nicht angegeben werden. Die stimulierten Werte sind in Abhängigkeit vom Basalwert zu interpretieren. Der Anstieg der Prolaktinkonzentration nach TRH fällt deutlich geringer aus als der Anstieg nach Metoclopramid.

Diagnostische Wertigkeit. Mit dem Test werden leichte Formen einer Hyperprolaktinämie bei normalem Basalwerten gut erfasst. Eine bereits basal manifeste Hyperprolaktinämie sowie ein bereits bekannter Hypophysentumor stellen eine Kontraindikation für einen Metoclopramid-Test dar.

Literatur. Reinthaler A, Neunteufel W, Bieglmayer C et al (1990) The Metoclopramid-Provocation Test for Prediction of Transient Hyperprolactinemia during Cycle Stimulation. *Fertil Steril* 53:368–371

Metopiron-Test

W. HUBL

Synonym(e). ACTH-Stimulation

Englischer Begriff. metyrapone stimulation test

Definition. Test zur Überprüfung der Funktionsreserve der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Funktion. Metopiron hemmt das Enzym CYP11B1, die 11β -Hydroxylase, in der Nebennierenrinde, wodurch die Synthese der Kortikosteroide ▶ **Kortisol** und ▶ **Aldosteron** gehemmt wird. Der Abfall dieser Hormone bewirkt über den negativen Feedback-Mechanismus bei Gesunden eine maximale Stimulation der ACTH-Sekretion (▶ **Adrenokortikotropes Hormon**) im Hypophysenvorderlappen mit einer Stimulation der Nebennierenrindenhormon-Biosynthese. Durch die Blockade der Kortisol synthese kommt es zum Stau und Anstieg der Vorläufer ▶ **11-Desoxykortisol** und 17-Hydroxyprogesteron. Bei einem Defekt der ACTH-Sekretionsleistung im Hypophysenvorderlappen bleibt dieser Anstieg aus.

Durchführung.

1. Tag:

- 6–9 Uhr: 1. Blutentnahme (EDTA-Röhrchen) für Kortisol, ACTH bzw. 17-Hydroxyprogesteron (11-Desoxykortisol)
- 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): 2. Blutentnahme (EDTA) für Kortisol, ACTH bzw. 17-OH-Progesteron (11-Desoxykortisol).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum bzw. Plasma

Analytik. ▶ Immunoassay für ▶ **Kortisol**, ▶ **17-Hydroxyprogesteron** (11-Desoxykortisol) bzw. ▶ **adrenokortikotropes Hormon**

Referenzbereich — Erwachsene.

- Kortisol-Abfall auf unter 50 % des Basalwertes (Nachweis der Metopironwirkung)
- Anstieg von 17-Hydroxyprogesteron auf über 200 % bzw. 11-Desoxykortisol auf über 70 µg/L bzw. ACTH auf über 150 ng/L.

Referenzbereich — Kinder.

- Kortisol-Abfall auf unter 50 % des Basalwertes (Nachweis der Metopironwirkung)
- Anstieg von 17-Hydroxyprogesteron auf über 200 % bzw. 11-Desoxykortisol auf über 70 µg/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 aufgelöst werden kann.

Nebenwirkung(en). Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Hypotonie

Interpretation. Geringerer oder ausbleibender Anstieg des 17-Hydroxyprogesteron auf unter 200 % des Basalwertes bzw. auf weniger als 70 µg/L 11-Desoxykortisol bzw. weniger als 150 ng/L ACTH deutet auf eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz hin.

Diagnostische Wertigkeit. Der Metopirontest hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren und wird häufig durch den CRH-Test ersetzt!

Literatur. Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH et al (1994) The Metyrapone and Dexamethasone Suppression Tests for the Differential Diagnosis of Adrenocorticotropic-Dependent Cushing's Syndrome: A Comparison. *Ann Int Med* 121:318–327
Perry LA, Grossmann AB (1997) The Role of the Laboratory in the Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Ann Clin Biochem* 34:345–359

Metoprolol

▶ β -Rezeptorenblocker

Metrologie

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. metrology

Definition. Wissenschaft vom Messen (science of measurement) und ihre Anwendung [VIM (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

Mevalonsäure

A.C. SEWELL

Synonym(e). 3,5-Dihydroxy-3-Methylpentensäure

Englischer Begriff. mevalonic acid

Definition. Organische Säure (Summenformel: $C_6H_{12}O_4$) und Baustein der Cholesterin-Synthese. Entsteht beim Mangel des Enzyms Mevalonat-Kinase.

i 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 Mevalonsäure-Phosphat mittels Mevalonat-Kinase. Ein Mangel der Mevalonat-Kinase führt zu einer pathologischen Akkumulation der Mevalonsäure oder Mevalonolaktone. Dies ist pathognomonisch für die Mevalonazidurie, eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Die Diagnose dieser Erkrankungen wird durch die Bestimmung der organischen Säuren in Körperflüssigkeiten mittels ▶ Gas-Chromatographie, ▶ Massenspektrometrie (GC-MS) gestellt. Ein Mangel an Mevalonat-Kinase ist verantwortlich für das Hyper-IgD und Periodic Fever Syndrom [Poll-The (2000)]. Referenzwert < 0,7 mmol/mol Kreatinin (Urin).

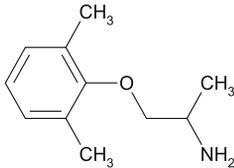
Literatur. Hoffmann GF, Haas D (2000) Disorders of Cholesterol Synthesis. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G (eds) Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 337–342
Poll-The BT, Frenkel J, Houten SM et al (2000) Mevalonic Aciduria in 12 Patients with Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. *J Inher Metab Dis* 23:363–366

Mexiletin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. mexiletin

Definition. Antiarrhythmikum (Klasse 1B) (▶ Abb. 1)



Mexiletin. Abb. 1. 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 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Mexiletin hemmt den transmembranären Natrium- und Calciumstrom 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): 0,7–2,0 mg/L; toxisch: > 2,5 mg/L; komatös/letal: > 35 mg/L

Literatur. König H, Schmoldt A (2009) Antidysrhythmic agents. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 271–285

Mg

▶ Magnesium

M-Gradient

▶ Gammopathie, monoklonale

MHC-Klassen

▶ Major Histocompatibility Complex

MHC-Komplex (MHC I und II)

▶ Major Histocompatibility Complex

MIA

▶ Melanoma inhibitory antigen

Micelle

▶ Mizelle

Michaelis-Menten-Konstante

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). K_M ; Enzymkonstante

Englischer Begriff. Michaelis constant

Definition. Substratkonzentration einer Enzymreaktion, bei der die Hälfte der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird

i Die Kinetik einer Enzymreaktion folgt allgemeingültigen, stöchiometrischen Gesetzmäßigkeiten, die durch Leonor Michaelis (1875–1949) und Maude Menten (1879–1960) im Jahre 1913 beschrieben wurden. Danach besteht zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit v einer Katalyse, seiner Maximalgeschwindigkeit (v_{max}) und der vorhandenen Substratkonzentration $[S]$ die folgende Beziehung:

$$v = \frac{v_{max} \times [S]}{K_M + [S]}$$

Die Konstante K_M eines ▶ Enzyms setzt sich aus mehreren Geschwindigkeits-Konstanten zusammen und liegt in der Größenordnung von 10^{-2} – 10^{-5} mol/L, wobei ein kleiner Wert ($K_M \ll [S]$) eine große Affinität zwischen Enzym und Substrat bedeutet. In einfachen Systemen stellt die Michaelis-Menten-Gleichung als Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Substratkonzentration eine Hyperbel dar, die asymptotisch dem Grenzwert v_{max} zustrebt, und sie ist der mathematische Ausdruck einer Sättigungskinetik, da v_{max} genau dann erreicht wird, wenn das Enzym mit Substrat gesättigt ist. In diesem Sättigungsbereich ist die von einem Enzym umgesetzte Substratmenge proportional der Enzymmenge und der Wirkdauer. Die Beziehung gilt nicht für allosterische Reaktionen, Reaktionen bei denen sich einzelne Enzymuntereinheiten kooperativ beeinflussen und Mehrsubstrat-Reaktionen.

Literatur. Stryer L (1990) *Biochemie*. Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg

Microarray-Immunoassay

▶ Immunoassay, heterogener; ▶ Chip

Micro-RNA

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). miRNA

Definition. Kurze Ribonukleinsäure(▶ RNA)-Moleküle, die eine wichtige Rolle in dem komplexen Netzwerk der Genregulation und beim Gen-Silencing spielen.

i miRNA sind ▶ komplementär zu endogen produzierten mRNA und können durch Anlagerung die Translation inhibieren bzw. direkt Einfluss auf die Stabilität der mRNA nehmen. Erstmals entdeckt

wurde die regulatorische Rolle von miRNA im Jahr 1993 in Fadenwürmern. Der Begriff miRNA wurde 2001 geprägt. Die genetische Information für miRNA ist im Genom verankert und wird von einer ▶ **RNA-Polymerase** II oder III transkribiert. Meist hat das primär entstehende ▶ **Transkript** eine Länge von 500–3000 Nucleotiden und trägt an seinem 3'-Ende einen Poly-A-Schwanz und an seinem 5'-Ende ein 7-Methylguanosin-Cap. Diese als pri-miRNA bezeichnete ▶ **Nukleinsäure** lagert sich zu einer Schleife zusammen und wird noch im Zellkern von einer ▶ **RNase** III, die als Drosha bezeichnet wird, prozessiert. Die so entstandene pre-miRNA hat eine Länge von ca. 70 Nucleotiden und lagert sich in Form einer Haarnadelstruktur („hairpin“) zusammen. Sie gelangt durch aktiven Transport aus dem Kern in das Zytoplasma, in dem die miRNA mit einer Länge von 17–24 Nucleotiden aus der pre-miRNA von einer weiteren RNase III, dem sog. Dicer, herausgeschnitten wird. Obwohl derzeit miRNA noch keine diagnostische Relevanz besitzen, lässt sich vermuten, dass der Bezug dieser Nukleinsäureklasse zur Entstehung von Krankheiten künftig intensiv erforscht werden wird.

Literatur. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V (1993) The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*; 75:843–854
Ruvkun G (2001) Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world. *Science*; 294:797–799

Microspot-Immunoassay

▶ Immunoassay, heterogener

Midazolam

▶ Benzodiazepine

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 ▶ **Immunnephelometrie** und ▶ **Immunturbidimetrie**.

Literatur. Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York
Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) Römpf Chemie Lexikon. 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

MIF

▶ Macrophage migration inhibitory factor

Mikroalbuminurie

▶ Albumin im Urin

Mikroarray

W. STÖCKER

Synonym(e). Biochip; Chip; Genchip; DNA-Chip; DNA-Array; Oligonucleotid-Array; Peptid-Array; Protein-Array; Protein-Chip

Englischer Begriff. microarray

Definition. Flächiges Substrat für die parallele Analyse von 10.000 bis zu mehreren Millionen Parametern in einer Flüssigkeit (Megaparameter-Analytik). 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. Mit Hilfe 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 Oligonucleotid- 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 Einzelnucleotid-Polymorphismen (SNP, Genotypisierung) im Vordergrund. Mit Antikörperarrays 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.

Erste DNA-Mikroarrays werden in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik für die Mikroorganismen-Identifizierung und -Subtypisierung eingesetzt, ebenso für die Identifizierung antibiotikaresistenter *Staphylokokkus-aureus*-Stämme (MRSA). Teilweise verwendet man sie auch schon, um wirksame Antibiotika zu identifizieren, als schnellere Alternative zu den herkömmlichen Resistenzbestimmungen. Erste diagnostische Anwendungen für Proteinarrays liegen in der Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA) sowie in Allergiediagnostik und Infektionserologie.

Untersuchungsmaterial. Protein- oder Nukleinsäureisolate aus Geweben und Zellen, Plasma, Serum, Liquor, Urin; für Proteinarrays 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-Spottter) 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 und führen häufig zu einer schlechten Reproduzierbarkeit der Signalintensitäten. Für den Einsatz in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik sind daher im Rahmen der Mikroarray-Herstellung umfassende Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie für die Testdurchführung moderne Inkubationsverfahren, präzise Arbeitsvorschriften und objektive, in der Regel automatisierte Auswertungsverfahren unerlässlich, um eine ausreichend hohe Ergebnisicherheit und Robustheit der Analysen zu gewährleisten. Zu den Voraussetzungen für einheitliche und reproduzierbare Reaktionen gehört unter anderem, dass während der Inkubation in den Analyseansätzen ständig für eine effektive Konvektion gesorgt wird.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Eine Automatisierung ist aufgrund der damit verknüpften hohen Geräteinvestitionen nicht unbedingt lohnend, da mit geeigneten Systemen Mikroarray-Inkubationen auch manuell mit sehr wenig Arbeitsaufwand durchgeführt

werden können. Spezielle Mikroarray-Scanner sind jedoch unverzichtbar.

Bewertung/Methodenhierarchie. Der Einsatz von Mikroarrays ist in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik noch nicht verbreitet. 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

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 fünf Jahre zur Facharztkompetenz, die durch eine erfolgreich abgelegte Prüfung vor der zuständigen Landesärztekammer zu bestätigen ist.

i 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 immunochemische 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.

Literatur. Richtlinien (Weiterbildungsordnungen) der für die/den Weiterzubildende(n) zuständigen regionalen Landesärztekammer

Mikrodialyse

► Dialyse

Mikroelemente

► Spurenelemente

Mikrogliaproteine

► 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 drei 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 -saurer**) und ► **Retinol-bindendem Protein** gehört es zur Familie der ► **Lipopaline**.

Halbwertszeit. Das freie α_1 -Mikroglobulin hat eine Halbwertszeit von 2–4 min, Albumingebundenes von 3 Wochen und IgA-gebundenes α_1 -Mikroglobulin von 6 Tagen.

Funktion und 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 tubu-

lären Resorptionsfunktion sein. Bei Erhöhung der α_1 -Mikroglobulin-Ausscheidung > dem 3-fachen der oberen Normalgrenze ist zwischen primär tubulotoxischer und chronisch tubulointerstitieller Ursache zu unterscheiden durch Messung eines Toxizitätsmarkers im Urin (z. B. \blacktriangleright N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase).

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 $\blacktriangleright \beta_2$ -Mikroglobulin oder von \blacktriangleright Retinol-bindendem Protein überlegen.

Literatur. Hofmann W, Ivandic M, Guder WG (1999) Marker der tubulären Nierenfunktion und ihr Einbau in eine diagnostische Strategie. J Lab Med 23:339–345
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
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, 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 min

Funktion und 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 einher gehen, 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. \blacktriangleright Immunoassays, z. B. \blacktriangleright Radioimmunoassay, Enzym- oder \blacktriangleright 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 Plasmazytomen
- 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, Autoimmunkrankheiten, 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.

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

Literatur. 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/Main, S 983–986

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

β_2 -Mikroglobulin im Urin

W.G. GUDER

Englischer Begriff. β_2 -microglobuline

Definition. \blacktriangleright β_2 -Mikroglobulin

Struktur. Molmasse 11,8 kDa. \blacktriangleright β_2 -Mikroglobulin

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. \blacktriangleright β_2 -Mikroglobulin

Funktion und Pathophysiologie. \blacktriangleright β_2 -Mikroglobulin

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Spontanurin oder Sammelurin, der vor der Uringewinnung durch Einnahme von Bicarbonat 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 Bicarbonat 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* 46 (Suppl) 47:81–88

Mikrohämaturie

▶ Hämoglobin, im Urin

Mikrokaryozyt

▶ Mikromegakaryozyt

Mikro-Lymphozytotoxizitätstest

▶ Lymphozytotoxischer Test

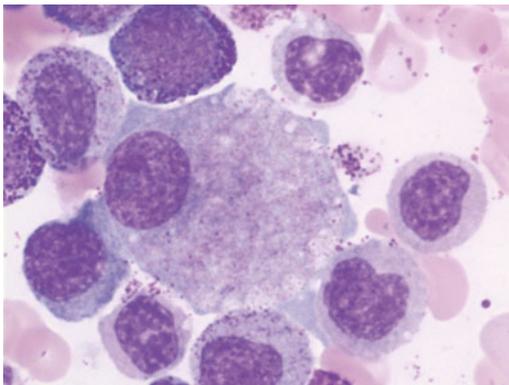
Mikromegakaryozyt

H. BAUM

Synonym(e). Mikrokaryozyt

Englischer Begriff. microcaryocyte

Definition. Abnormal kleine megakaryozytäre Zelle mit kleinem Kern und wenig Zytoplasma (▶ Abb. 1)



Mikromegakaryozyt. Abb. 1. Mikromegakaryozyt bei einem Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML), Knochenmark 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

! 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, essentieller Thrombozythämie und bei genetischen Aberrationen (z. B. 5q-Syndrom) und im peripheren Blut bei extramedullärer Blutbildung nachgewiesen werden.

Literatur. Thendl H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 170–171

Mikroorganismen

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Einzeller

Englischer Begriff. microorganism

Definition. Sammelbezeichnung für Bakterien, Viren, einzellige Pilze, Hefen und kleinere Algen

! Mikroorganismen bestehen im Gegensatz zu komplexen Lebewesen wie Pflanzen, Waldpilze oder Tiere aus nur einer Zelle. Die Fortpflanzung findet meist durch Teilung einer Zelle in zwei sogenannte Tochterzellen statt.

Mikropartikel-Array

W. STÖCKER, 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 Testsubstanz zugeordnet werden.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Mikropartikel, die mit unterschiedlichen Testsubstanzen beschichtet sind, werden gemischt und mit der zu untersuchenden Probe inkubiert. Nach stringenteren Waschschritten 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 Nucleotide in die Nucleinsäure), oder die Bindung an die Partikel wird über einen sekundären, fluoreszenzmarkierten Antikörper nach dem Prinzip eines ▶ Immunoassays 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 Cellulose 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 Codierung, basierend auf Farbe, Fluoreszenz, Partikelgröße oder miniaturisierten Barcodes, sodass die Zuordnung jedes Partikels zu einer Testsubstanz 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 Nucleinsäuren eingesetzt. Erste Systeme,

z. B. zur Genotypisierung und Genexpressionsanalyse sowie zur Diagnostik allergischer sowie von Autoimmun-, Tumor- und Infektionskrankungen 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.).

Spezifität. Zur Spezifität der Mikropartikel-Array-basierten Nachweisreaktionen im Vergleich zu konventionellen Festphasenassays liegen noch nicht genügend Erkenntnisse vor.

Fehlermöglichkeit. Durch die extreme Miniaturisierung und hohe Multiplexizität müssen verlässliche und automatisierte Verfahren etabliert sein, welche die richtige Zuordnung von Testsubstanz 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 in Frage. Eine Automatisierung ist aufgrund des hohen Miniaturisierungsgrades bei der Auswertung der Analyseergebnisse zwingend. Die Kosten für Geräte und Reagenzien sind derzeit vergleichsweise hoch.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Mikropartikel-Array-Technologie ist zwischen den konventionellen Einzelparameter-Testsystemen und den auf höchste Multiplizität 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

Mikrosatellit

▶ Short tandem repeat

Mikrosäulen

T. ARNDT

Englischer Begriff. micro column

Definition. Bezüglich Längen-, Durchmesser- und Volumenbereich nicht näher definierte, relativ kleine, mit einem Sorbens (z. B. Anionen- oder Kationenaustauscher) gefüllte chromatographische Säulen.

① 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 cm Durchmesser und z. T. mehreren Metern Länge) abzutrennen. Im klinisch-chemischen Labor werden Mikrosäulen am häufigsten zur Probenaufbereitung (▶ Abb. 1), das heißt zur Analyt-anreicherung und gleichzeitigen Matrixabtrennung, eingesetzt, z. B. als SPE-Mikrosäulen („solid phase extraction“).

Mikrosomale Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System

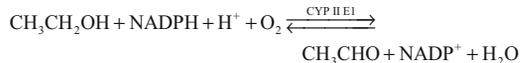
A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Cytochrom-P450-II-E1-System; MEOS

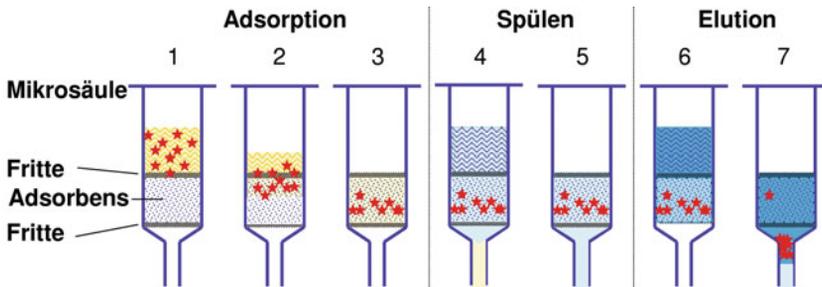
Englischer Begriff. microsomal ethanol oxidizing system

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.

① MEOS ist ein in den Mikrosomen der Hepatozyten, besonders der perivenösen Zone 3 des Azinus lokalisierter, Cytochrom P450-abhängiger, NADPH⁺ (▶ NAD(P)) 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) 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 Monoxygenase-Aktivität ist pathophysiologisch bedeutsam für die Peroxidation von ▶ Fettsäuren und Membranlipiden in Gegenwart geringer Eisenkonzentrationen. Da MEOS besonders in der perivenösen Zone 3 der metabolischen Zonierung des Leberazinus konzentriert ist, erklärt



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“)

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
Villeneuve JP, Pichette V (2004) Cytochrome P450 and liver diseases. *Curr Drug Metabolism* 5:273–282
Lieber CS (2004) The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metabolism Reviews* 36:511–529

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 (▶ **Küvetten**) eingesetzt werden können.

i 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-Protein, gesamt

Mikrotubulus-assoziiertes neuronales Protein 2

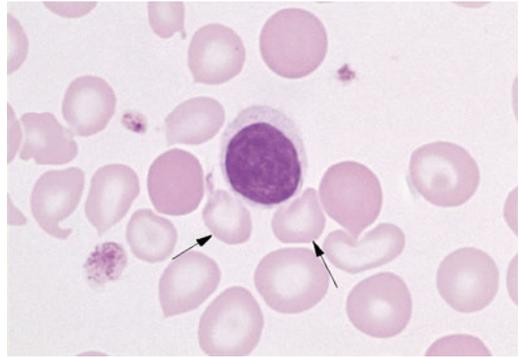
▶ Autoantikörper gegen MAP-2

Mikrozyt

H. BAUM

Englischer Begriff. microcyte

Definition. Abnormal kleiner Erythrozyt (▶ **Abb. 1**)



Mikrozyt. **Abb. 1.** Mikrozyten (Pfeile), 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

i Mikrozyten sind ▶ **Erythrozyten** mit einem Durchmesser von < 7 µm. Dabei bleibt die typische Gestalt der Erythrozyten erhalten. Mikrozyten können bei allen Anämieformen in unterschiedlicher Ausprägung gefunden werden.

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

Milchsäure

▶ Laktat

Milchsäure im Liquor

▶ Liquor-D-Laktat; ▶ Liquor-L-Laktat

Millon-Test

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Millon-Probe

Englischer Begriff. Millon reaction; Millon test

Definition. Heute obsoleter, semiquantitativer Nachweis von ▶ **Tyrosin** im Urin.

i 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

Milioriblau

▶ 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**, George 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 unbegrenztem 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.“

Literatur. Köhler G, Milstein C (1975) Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature* 256:495–497

<http://nobelprize.org/medicine/laureates/1984/milstein-autobio.html>

Mimikry, molekulares

W. STÖCKER, 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.

i Die Immunantwort gegen Fremdanigene 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. ► **Autoimmunantwort**.

Mineralokortikoide

► Steroidhormone

Minimum

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, 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-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Minisatellit

► VNTR-Sequenz

Minisatelliten-DNA

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Satelliten-DNA

Englischer Begriff. minisatellite DNA

Definition. Bezeichnung für repetitive DNA, die aufgrund erhöhter Kopienzahl vieler, relativ kleiner, sich wiederholender Sequenzmotive in Reassoziationskinetiken schneller als Einzelkopie-DNA assoziiert.

i Historisch leitet sich die Bezeichnung von der Tatsache ab, dass

diese DNA-Fraktion bei der Reinigung über spezielle Reinigungsverfahren (Cäsiumchlorid-Gradient) aufgrund einer unterschiedlichen ► **Basenzusammensetzung** neben der Hauptfraktion eine zusätzliche DNA-Bande liefert. Die DNA praktisch aller ► **Eukaryonten** enthält Familien dieser kurzen repetitiven Sequenzen, die je nach Organismus 5–200 ► **Nukleotide** umfasst und in Tandemwiederholungen vorkommt. Beim Menschen beinhaltet eine einzelne Einheit 15–100 bp, die sich 20- bis 50-mal wiederholt.

Minorkreuzprobe

► Serologische Verträglichkeitsprobe

miRNA

► MicroRNA

MIS

► Anti-Müller-Hormon

Mischerbigkeit

► Heterozygotie

Mischfeldagglutination

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

Englischer Begriff. mixed field agglutination

Definition. Der Begriff Mischfeldagglutination wird in der Immunhämatologie verwendet und beschreibt die Präsenz von agglutinierten und nicht agglutinierten Zellen in einer Zellsuspension von Erythrozyten, die mit einem Agglutinationsmittel behandelt wurden (► **Agglutinationstest**).

i Der Begriff Mischfeldagglutination wird einerseits verwendet, um zu charakterisieren, dass zwei phänotypisch unterschiedliche Populationen von Erythrozyten nachweisbar sind (z. B. wenn ein Proband mit Blutgruppe A die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats der ► **Blutgruppe 0** erhalten hat oder wenn im Blut schwangerer Frauen fetale Erythrozyten nachweisbar sind).

Andererseits werden Mischfeldagglutinationen auch in phänotypisch singulären Erythrozytensuspensionen gefunden, entweder wenn die Erythrozyten eine relativ geringe Antigendichte (z. B. schwache Varianten der Blutgruppe A) präsentieren, oder wenn das Agglutinationsmittel nur einen sehr geringen Titer hat. Beispielsweise führen Lutheran-Antikörper (► **Lutheran-Blutgruppensystem**) charakteristisch zu Mischfeldagglutinationen mit großen Agglutinaten und vielen frei suspendierten Erythrozyten.

Das Bild einer Mischfeldagglutination kann in einigen Fällen zu Fehlinterpretationen führen. Wenn schwangere Rhesus-D-Antigen negative Mütter in ihrer Zirkulation fetale Erythrozyten mit dem Merkmal Rhesus-D-Antigen positiv in signifikanter Anzahl aufweisen, kann dieses Mischfeld fälschlich als Dweak-Antigen interpretiert werden.

Eine exzellente Methode, um die Präsenz zweier unterschiedlicher Erythrozytenpopulationen zu zeigen, ist die Säulenagglutinationstechnik (► **Säulenagglutinationstest**). Bei Einsatz dieser Technik verbleibt die eine Erythrozytenpopulation auf der Säulenoberfläche, die andere bedeckt deren Boden.

Literatur. Klein HG, Anstee DJ (2005) Mollison's 11th Edition, Blood Transfusion in Clinical Medicine, a revision of the 10th edition written by Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blackwell Publishing, Oxford

Salama A, Mueller-Eckhardt C (1993) Immunhämatologische Anämien. In: Begermann H, Rastetter, J (Hrsg) Klinische Hämatologie, Georg Thieme, Stuttgart, New York, S 313–336

Mismatch

R. WEISKIRCHEN

Definition. ► **Basenabweichung** in einem DNA-Doppelstrang.

Mitochondrien-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Mitochondrien

Mitose

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Zellteilung in identische Hälften

Englischer Begriff. mitosis

Definition. Teilung somatischer Zellen unter Beibehaltung des ▶ Chromosomensatzes

i Die Mitose (griech.: mitos = Faden) wird in verschiedene Phasen eingeteilt. Die ▶ **Interphase** umfasst den Zeitraum zwischen zwei Teilungen. Sie beinhaltet die drei Stadien:

- G1, in der noch keine DNA-Synthese erfolgt,
- S, in der die DNA-Synthese stattfindet,
- G2, die Periode nach der DNA-Verdopplung.

Die anschließende Verteilungsphase wird unterteilt in die Prophase, Metaphase (M-Phase), Anaphase und die Telophase. In der Prophase verdichten sich die Chromosomen und werden mikroskopisch sichtbar und erreichen ihre Vollendung in der Metaphase. Man spricht dann von den Mitosechromosomen (▶ Abb. 1). Die Chromosomen (Metaphase-Chromosomen) rücken in die sog. Äquatorialebene des Spindelapparats und die beiden Schwesterchromatiden weichen vermittelt durch die sog. Mitosespindel, einer Anordnung von Mikrotubuli und assoziierten Molekülen, in der Anaphase zu den beiden Zellpolen. In der Telophase rücken die Tochterchromosomen zusammen, eine neue Kernmembran entsteht und das Zellplasma wird geteilt.



Mitose. Abb. 1. In der Mitose erscheinen die Chromosomen maximal kondensiert. Sie können nach spezifischer Anfärbung nach Größe und Bandenmuster unterschieden werden. Mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. H.M. Schüler, Institut für Humangenetik, RWTH-Universitätsklinikum Aachen.

Literatur. Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

Mitragyna speciosa

▶ Kratom

Mitragynin

▶ 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.

i 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 (~50–100 mL), die nächste Portion von ~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 Patient(innen)en durchgeführt werden.

Die Urinprobe ist zu verschließen und für folgende Untersuchungen innerhalb 1 h 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

Mittelwert, arithmetischer

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Synonym(e). Arithmetisches Mittel

Englischer Begriff. mean; average; arithmetic mean

Definition. Der arithmetische Mittelwert ist definiert als die Summe aller ▶ Messergebnisse dividiert durch die Anzahl der Messergebnisse.

i 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/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 linksschiefen Verteilungen nimmt der Median, bei rechtsschiefen Verteilungen der arithmetische Mittelwert den größeren Wert an. Wird dieselbe lineare Maßstabtransformation 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-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Mittelwert, gewichteter

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, 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 :

$$\bar{x}_g = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n p_i \cdot x_i$$

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.

i 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-Verlag, 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 Kapillarelektrophorese-Systemen durchgeführt wird.

i Mit dieser Methode kann man nicht nur geladene, sondern auch unpolare Substanzen auftreten. Durch Zugabe von Mizellbildnern (dies sind Detergenzien, Tenside) in geeigneter Konzentration zum Puffer wird eine pseudostationäre Phase erzeugt. Diese ► **Mizellen** (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 Proben Substanzen 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 elektroforetisch wandernden Mizellen. Geladene Substanzmoleküle mit sehr niedriger Interaktion mit den Mizellen wandern elektroforetisch 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 elektroforetischen 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 welcher Mizellen gebildet werden, ist die „kritische mizellare Konzentration“. Diese ist unterschiedlich für verschiedene Detergenzien.

i 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, Zorbas H (Hrsg) (2008) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, 2. Aufl. Heidelberg

Mizellen im Verdauungstrakt

A.M. 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 mizellaren Konzentration bilden und dem Einschluss wasserunlöslicher Substanzen wie ► **Cholesterin**, fettlösliche ► **Vitamine** und Lecithin dienen.

i Konjugierte ► **Gallensäuren** sind amphiphile bilipolare Moleküle mit einer mehr hydrophoben (unpolaren) Seite (Steroidanteil) und einer hydrophilen (polaren) Seite (Substituenten). Bei Erreichen der kritischen mizellaren Konzentration 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 (► **Abb. 1**). Man unterscheidet:

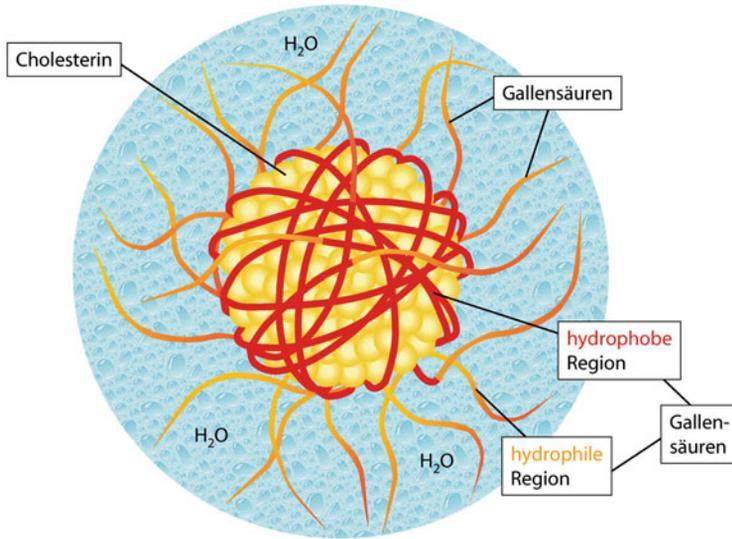
- einfache Mizellen aus Gallensäuren, einigen Cholesterinmolekülen im Inneren ohne Phosphatidylcholin mit einem hydrodynamischen Radius von ca. 10 Å
- gemischte Mizellen aus Gallensäuren, Phosphatidylcholin und Cholesterinmolekülen mit einem etwa zwei- bis dreifach größeren hydrodynamischen Radius (20–30 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.).

MLPA-Schnelltest

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. multiplex ligation-dependent probe amplification; MLPA



Mizellen im Verdauungstrakt. Abb 1. Aufbau einer Mizelle

Definition. Semiquantitatives Verfahren zum schnellen Nachweis von Chromosomenveränderungen, bei dem spezifische Sonden zunächst an embryonale DNA hybridisiert, im Anschluss miteinander ligiert und mittels ▶ **Polymerase-Kettenreaktion** nachgewiesen werden.

i Prinzipiell funktioniert dieser Test ähnlich wie die ▶ **Fluorescent-in-situ-Hybridisierung** (FISH). Bei dieser Methode wird aus Fruchtwasser gewonnene DNA eingesetzt, um embryonale Chromosomenverluste oder ▶ **Mutationen** zu detektieren. Zunächst werden spezifische ▶ **Sonden** über die zu amplifizierenden Bereiche angeheftet und mittels einer ▶ **Ligation** zu einem Template-Strang verknüpft. Die verschiedenen Sonden besitzen jeweils an ihren Enden identische Extensionen, die zur Detektion mittels ▶ **Polymerase-Kettenreaktion** benutzt werden. Dabei werden spezifische Produkte unterschiedlicher Länge generiert. Auf diese Weise können einzelne Chromosomenbereiche (insbesondere der ▶ **Autosomen** 13, 18, 21 und der Heterosomen X und Y) simultan amplifiziert werden. Werden bei der FISH Technologie die Chromosomenanzahl und mögliche Aberrationen in einzelnen Zellkernen visualisiert, so wird bei der MLPA die Menge der Einzelamplifikate ins Verhältnis zu der einer entsprechenden gesunden Testperson gesetzt. Routinemäßig können gleichzeitig bis zu 40 verschiedene Bereiche amplifiziert werden. Die Identifikation einer Vielzahl Chromosomen-spezifischer Sonden erhöht die diagnostische Sicherheit dieser Verfahrenstechnologie. Durch Analyse des Amplifikat-Musters können Abweichungen erkannt werden. So kann z. B. bei einem 1,5-fach erhöhten Signal eine Trisomie vorliegen. Gleichzeitig kann durch Analyse der Heterosomen-Amplifikate das Geschlecht bestimmt werden.

MMP

▶ **Matrix-Metalloproteinasen**

MNS-Blutgruppensystem

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, 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 GYPA und GYPB kodiert werden.

i Beide Glykophorine kommen in zwei verschiedenen Hauptallelen vor: GPA kodiert für die antithetischen Antigene M und N, während GPB für die antithetischen Antigene S und s kodiert. GPA

und GPB sind Typ-I-Membranproteine, die vor allem mit Silalinsäuren glykosyliert sind („single-pass membrane sialoglycoproteins“). GPA ist das vorherrschende Sialoglykoprotein der erythrozytären Membran (800.000 Kopien pro Erythrozyt), wobei GPB-Moleküle mit ~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-Blutgruppensystem**) beteiligt. Daneben fungieren diese Glykoproteine als Rezeptoren für Komplement, Zytokine und verschiedene Infektionserreger.

Im MNS-System sind eine Vielzahl verschiedener Allele beschrieben (derzeit 42). Meist handelt es sich um ▶ **Single nucleotide polymorphism** (SNP) im GPA- und GPB-Gen. Ähnlich dem ▶ **Rhesussystem** 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**).

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** 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

Reid ME, Lomas-Francis C (2004) The Blood Group Antigen Facts Book. 2. Aufl. Elsevier, New York

Klein HG, Anstee DJ (2005) Mollison's 11th Edition, Blood Transfusion in Clinical Medicine, a revision of the 10th edition written by Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blackwell Publishing, Oxford

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** in einer definierten Richtung. Sie ist als Lösungs- und Transportmittel der Probe maßgeblich an der chromatographischen Trennung der Probenbestandteile in der stationären Phase beteiligt.

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 elutrophe Eigenschaften z. B. durch Zusatz von Pufferstoffen 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. Etre LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872
Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

Mobilisationstest

D. MEISSNER

Synonym(e). Eliminationstest; Provokationstest

Englischer Begriff. mobilization test

Definition. Test zum Nachweis einer Schwermetallbelastung

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**), Pb (EDTA), Fe (► **Deferoxamin**), Cu (► **Penizillamin**). 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, Fülgraff G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg/Lech, III-2.1

Mobilität, elektrophoretische

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Elektrophoretische Beweglichkeit; Wanderungsgeschwindigkeit, elektrophoretische

Englischer Begriff. electrophoretic mobility

Definition. Die elektrophoretische 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 Elektrophoresezeit bestimmt. Sie ist für die Qualität der elektrophoretischen Trennung von entscheidender Bedeutung.

Substanzen mit unterschiedlichen elektrophoretischen Mobilitäten können mit der ► **Elektrophorese** aufgetrennt werden. Die elektrophoretische 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 elektrophoretische Mobilität von Null. Sie würden also im elektrischen Feld nicht wandern. Je weiter der ► **isoelektrische Punkt** eines amphoteren Moleküls vom pH-Milieu entfernt ist, umso höher sind die Nettoladung und damit auch die elektrophoretische Mobilität. Lipide und andere nichtpolare Substanzen besitzen keine elektrophoretische Mobilität, da sie keine Nettoladung haben. Nukleinsäuren besitzen nur im basischen und neutralen, nicht aber sauren Milieu eine elektrophoretische Mobilität, weil sie nur dann negativ geladen sind.

Die Wanderungsgeschwindigkeit eines Moleküls im elektrischen Feld ist abhängig von seiner elektrophoretischen Mobilität (Beweglichkeit), der Siebwirkung oder Viskosität des Mediums, der Temperatur, der Ionenstärke des Puffers, und der elektrischen Feldstärke.

Literatur. Lottspeich F, Zorbas H (Hrsg) (2008) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, 2. Aufl. Heidelberg
Westermeier R (1990) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim

Mobilität, relative elektrophoretische

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.

Für Proteine lässt man meist Bromphenolblau mit der Probe mitlaufen, für Nukleinsäuren ebenfalls Bromphenolblau oder das langsam wandernde Xylencyanol. 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 elektrophoretische Mobilität besitzt stets einen Wert, der < 1 ist.

Die relative elektrophoretische 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 nichtrestriktiven Medium wie offenen Kapillaren, großporigen ► **Agarosegelen** und ► **Celluloseacetatfolien** ist die relative Mobilität von Proteinen ausschließlich von der Nettoladung abhängig.

Modell, generalisiert lineares

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, 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.

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 so genannte 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 kategorielle 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, S. STANZEL

Englischer Begriff. statistical model

Definition. Ein statistisches Modell beschreibt mathematisch-biologische Erscheinungen, in denen der Zufall eine wesentliche Rolle spielt.

i 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, epigenetische

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. epigenetic modification; genetic imprinting

Definition. Jenseits konventioneller Genetik (griech.: epi = jenseits); Erbmerkmal, das nicht auf Abweichungen in der DNA-Sequenz zurückgeht, sondern auf eine vererbte Änderung der Genregulation und Genexpression.

i Die Erbinformation von einer Zelle auf ihre Tochterzellen wird durch Weitergabe von DNA-Sequenzen vermittelt. Dennoch zeigte sich, dass erbgleiche Individuen wie z. B. eineiige Zwillinge nicht vollständig identisch sind. Die Ausprägung einzelner Merkmale oder Fähigkeiten scheint dabei unabhängig von den klassischen Mendelschen Regeln (► **Mendelsche Vererbungslehre**) weitergegeben zu werden. Der Schwerpunkt der Epigenetik beruht auf den Veränderungen in den genomischen DNA-Methylierungsmustern. Ebenso wird vermutet, dass maternale Merkmale durch in der Eizelle vorliegende Botenstoffe oder Zellorganellen weitergegeben werden können. Paternale Effekte sind daher weniger ausgeprägt, da wesentlich weniger nichtgenetisches Material mit dem Spermium an die Nachkommen weitergegeben wird.

Literatur. Ubeda F, Wilkins JF (2008) Imprinted genes and human disease: an evolutionary perspective. *Adv Exp Med Biol* 626:101–115

Modifikation, posttranslationale

H. FIEDLER

Englischer Begriff. posttranslational modification; PTM

Definition. Die posttranslationale Modifikation von Proteinen erfolgt im endoplasmatischen Retikulum und/oder im Golgi-Komplex nach der Translation. Die genetische Information wird dadurch in eine Vielfalt neuer struktureller und physiologischer Eigenschaften der modifizierten Proteine umgewandelt.

i Folgende Posttranslationsprozesse sind bekannt:

- Abspaltung des Signalpeptids bzw. des Methionylrestes

- Konvertierung (Prozessierung) von Prohormonen (► **Proinsulin**, Proopiomelanocortin) und Proteinen (Proalbumin, Amyloid-präkursorprotein, Prokollagen)
- ► **Glykosylierung** an den OH-Gruppen von Serin/Threonin oder an der NH₂-Gruppe von Asparagin (► **Glykoproteine**)
- Phosphorylierung von Serin, Threonin oder Tyrosin durch Proteinkinasen. 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, kontraktilen Muskelproteinen und Zytoskelettproteinen werden durch reversible Phosphorylierungen reguliert
- Azylierung an der N-terminalen Aminogruppe (Formyl-, Azetyl-, Myristoylreste) oder an der ε-Aminogruppe des Lysins (Azetyl-, Lipoyl- Biotinyl- und Ubiquitinylreste) sowie an der Hydroxylgruppe des Serins
- Sulfatierungen von Tyrosin und Proteoglykanen
- Alkylierung mit Methylgruppen am N-Terminus, an der ε-Aminogruppe des Lysins und der Guanidinogruppe des Arginins. Alkylierungen durch Terpenreste (Farnesyl- oder Geranylgeranylgruppe) als Membrananker
- Modifizierung durch Lipidanker (Glykosylphosphatidylinositol) dienen der Verankerung des Proteins an zelluläre Membranen
- Karboxylierung von Glutamat zu Glutaminsäure (γ-Karboxyglutamat (Gerinnungsfaktoren, Osteocalcin). Karbamylierung
- Hydroxylierung (Lysin, Prolin)
- S-Glutathionierung, Disulfidbildung, S-Nitrosylierung
- Citrullinierung (Vimentin, Fibrin), Deamidierung

Die funktionell wichtige PTM lässt sich durch Proteomanalytik, Massenspektrometrie und Eastern bzw. Lectin blotting erfassen.

Literatur. Westermann P, Wittmann-Liebold B (2002) Enzym- und Proteinanalytik. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) Grundlagen der Molekularen Medizin. 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 455–457

<http://www.uniprot.org/docs/ptmlist>

Modifizierte Reaktion nach Ehrlich

► **Schwartz-Watson-Test**

Module

O. COLHOUN

Englischer Begriff. modules

Definition. Elemente des ► **Labor-EDV-Systems** für verschiedene Laborbereiche.

i Klassische Software-Module der Labor-EDV sind aufgrund der spezifischen unterschiedlichen Anforderungen an Datenhaltung und Bedienung Programme für die **Blutbank**/Spendewesen (Langzeit-Archiv, Antikörper-Kartei, Rückverfolgung vom Präparat, Empfänger oder Spender ausgehend, Konservenbestand), **Mikrobiologie** (Materialien, Erstanlagelogik, Bearbeitungshistorie, Antibiotogramme), **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 Patienten-Datenbestand 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



Mohn. Abb. 1. *Papaver somniferum* (aus: Thomé OW (1885) Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz – in Wort und Bild für Schule und Haus. Gera-Untermhaus; Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von www.biolib.de)

im Durchmesser bis zu 18 cm großen Blüten und kugeligen bis eiförmigen Fruchtkapseln (► Abb. 1).

i Der Schlafmohn ist eine alte, vom Borstigen Mohn (*Papaver setigerum*) abgeleitete Kulturpflanze nicht sicher bestimmter Herkunft, die heute weltweit verbreitet ist. Hauptanbaugebiete sind die Länder des Nahen, Mittleren und Fernen Ostens. Die Opiate sind im Saft der Fruchtkapsel, nicht jedoch im Samen selbst enthalten. Bei unvorsichtiger Bearbeitung der Kapsel für die Nahrungs-Mohnsamengewinnung kann es zu 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 zu entfernen. Durch abendliches Anritzen der grünen Fruchtkapseln und Abkratzen des ausgetretenen zunächst weißen, über Nacht ausgehärteten und durch Oxidationsprozesse braun verfärbten Milchsafte wird das Rohopium erhalten (20.000 Mohnkapseln liefern ca. 1 kg Opium). Wichtige Bestandteile, deren Gehalt vom Anbaugebiet abhängt, sind die ► **Alkaloide** ► **Morphin** (3–23 %), Noscapin (2–12 %), ► **Codein** (0,2–3,5 %), Papaverin (0,5–3,0 %), Thebain (0,2–1,0 %) und Narcein (0,1–0,7 %). Insgesamt liegen ca. 40–50 Alkaloide vor. Durch Verschnitt von Partien mit hohem und niedrigem Morphingehalt wird dieser auf etwa 12 % eingestellt. Die natürlichen Inhaltsstoffe des Opiums werden Opiate bezeichnet, in der Wirkung ähnliche Substanzen ► **Opioide**.

Opium wirkt u. a. analgetisch, antitussiv, appetithemmend und antiarrhythmisch. Seine sedativ-hypnotische bis narkotische Wirkung ist von besonderem Interesse bei der Verwendung als illegale Droge. Hierzu wird aus Rohopium sog. Rauch-Opium hergestellt, welches inhaliert (geraucht) wird. Opium kann auch in Alkohol gelöst getrunken, als Pulver gegessen oder als Tinktur mittels einer Spritze injiziert wer-

den. 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 un behandelter Überdosierung zu Atemstillstand und Tod führen kann.

Zu Wirkungen, Metabolismus sowie Nachweis/Bestimmung der Opiode s. dort.

Literatur. http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/systematik/6_droge/opium.htm

Dauderer M (1995) Drogenhandbuch für Klinik und Praxis: Diagnostik, Therapie, Nachweis, Prophylaxe, Recht, Drogenprofile. ecomed verlagsgesellschaft AG Co. KG, Landsberg

Mol

► Masse, molare

Molalität

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. molality

Definition. Substanzmengengehalt (mol/kg)

i 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, μ mol, nmol usw. zu wählen, da an der Bezugsmasse „Kilogramm“ stets festgehalten werden muss (z. B. μ 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

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. molarity

Definition. Substanzmengenkonzentration (mol/L)

i 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, μ mol, nmol usw. zu wählen, da am Bezugsvolumen „Liter“ stets festgehalten werden muss (z. B. μ mol/L nicht nmol/mL und auch nicht μ 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, μ M („mikromolar“) anstelle von μ mol/L usw. nicht zulässig. Begriffe wie „molare“, „millimolare“ oder „mikromolare“ Konzentration sind im SI zu vermeiden.

Molekularbiologie

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. molecular biology

Definition. Teilgebiet der Biologie, das die auf Molekülebene ablaufenden Reaktionen bei Lebensprozessen untersucht und beschreibt

i Die Molekularbiologen untersuchen hierbei die Struktur und Funktion der ► **Nukleinsäuren** (DNA, RNA) und Eiweißkörper (Pro-

teine) und versuchen ihre Veränderungen und Umwandlungen zu erklären. Methodisch und inhaltlich kann es zu Überschneidungen mit den anderen Naturwissenschaften Biologie, Chemie und Physik, aber auch der Medizin kommen, weshalb man die Molekularbiologie auch als interdisziplinäre Forschungsrichtung bezeichnet.

Molekulargewicht

► Masse, molare

MolekülgröÙenausschluss-Chromatographie

► Hochleistungs-GröÙenausschlusschromatographie mit MALLS-Detektor

Molekül-Ion

B. GÜSSREGEN

i 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.

i Je nach den umgesetzten Energien liegen die Molekülspektren in verschiedenen Spektralbereichen vor, auf denen u. a. auch die Unterteilung der molekülspektrometrischen Methoden basiert (z. B. ► **Infrarot-Spektrometrie**, ► **UV/VIS-Spektrometrie**).

Molekülspektren stehen in engen 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. Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Messmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Molekülspektroskopie

► Molekülspektrometrie

Molmasse

► Masse, molare

Molybdän

D. MEISSNER

Englischer Begriff. molybdenum

Definition. Molybdän (chemisches Symbol: Mo) ist ein ► **Übergangsmetall** mit der Ordnungszahl 42. Es gehört zu den essenziellen Spurenelementen.

Struktur. Molybdän kommt hauptsächlich in den Oxidationsstu-

fen +2, +3 und +6 vor, wobei das Molybdät-Ion (MoO_4^{2-}) die essenzielle Form darstellt. Es ist Bestandteil des Molybdän-Kofaktors, 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 Mo rasch in die Speicher, vorwiegend Knochen (60 %) und Leber (20 %). In der Leber ist es fast ausschließlich an den Molybdän-Kofaktor gebunden. Dieser Kofaktor liegt zu 40 % in freier Form vor, 60 % sind Bestandteil der prothetischen Gruppen der Mo-Enzyme. 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 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Empfohlene Zufuhr: 50–100 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 150 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$. Molybdänreich sind Hülsenfrüchte, Getreide, Gemüse, Innereien, Milchprodukte.

Funktion und Pathophysiologie. Beim Menschen sind drei Mo-Enzyme bekannt. Bei diesen ist das Molybdän in Form des Mo-Kofaktors eingebaut, das freie Molybdän-Ion ist unwirksam.

- Sulfid-Oxidase entgiftet Sulfidradikale durch Überführung in Sulfat (bei Mangel treten Sulfittoxizität und Sulfatmangel auf).
- Xanthin-Dehydrogenase (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!).
- Aldehyd-Oxidase überlappt sich mit anderen Enzymen bei der Oxidation von heterozyklischen Verbindungen.

Mo-Mangel 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 Mo-Zufuhr beseitigt. Eine durch Mo-Mangel bedingte Molybdän-Kofaktor-Defizienz gilt als unheilbare Erbkrankheit, die im frühen Kindesalter zum Tode führt. Mo-Überschuss wird rasch ausgeschieden, hohe Mengen führen zu Hyperuricämie und haben regional auch Gicht ausgelöst.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Urin

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

Präanalytik. Spurenelementfreie Abnahmegeräte und AufbewahrungsgeläÙe verwenden. Stahlkanülen prüfen. Seren müssen hämolysefrei sein.

Analytik. Elektrothermische Atomabsorptionsspektrometrie, Neutronenaktivierungsanalyse

Konventionelle Einheit. $\mu\text{g}/\text{L}$ (d)

Internationale Einheit. nmol/L (d)

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. nmol/L (d) = $10,423 \times \mu\text{g}/\text{L}$ (d), $\mu\text{g}/\text{L}$ (d) = $0,09594 \times \text{nmol}/\text{L}$ (d)

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: < 6 $\mu\text{g}/\text{L}$ (< 60 nmol/L), Urin: 10–16 $\mu\text{g}/\text{L}$ (100–165 nmol/L)

Referenzbereich — Kinder. s. Erwachsene

Indikation. Verdacht auf Molybdänmangel, z. B. bei langdauernder parenteraler Ernährung oder bei Resorptionsstörungen (Dünndarmresektion), unklare toxischologische 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 Mo im Urin besser geeignet als im Serum, zur Diagnose der Exposition eignen sich beide MessgröÙen.

Ergänzende Informationen sind durch die Bestimmung der Xanthinoxidase-Aktivität im Erythrozyten und der Harnsäure in Serum oder Urin (bei Überschuss) oder des Sulfits (bei Mangel) zu erhalten. MAK-Werte: lösliche Verbindungen 5 mg/m³, unlösliche Verbindungen 15 mg/m³

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

Monkey Tranquilizer

T. ARNDT

Definition. Straßenname/Deckname für Phencyclidin (► **Straßennamen von Drogen:** Phencyclidin).

Monoaminoxidase im Serum

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER, W. HUBL

Synonym(e). Monoamin-O₂-Oxidoreduktase; EC 1.4.3.4; MAO

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 (► **Fibrosekengrößen**). 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 zwei 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 min, MAO-B: 8 h) deutliche Unterschiede.

Der enzymatische Abbau der Katecholamine erfolgt mit zwei 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 Mono-

aminoxidase-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 und Pathophysiologie. Eine früher postulierte Rolle der MAO bei der ► **Kollagen-** und ► **Elastin**quervernetzung, 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 h 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 colorimetrische Methode im Tris-HCL-Puffer, pH 7,2 mit einem Aminomethyl-Phenylazo-Naphtholsubstrat zur Verfügung, bei der das entstandene Formylphenylazonaphthol nach Cyclohexanextraktion photometrisch 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 Fibrosekengrößen 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-β-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 A M (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

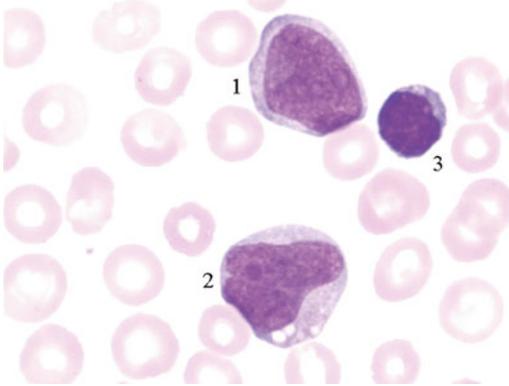
► Monoaminoxidase, im Serum

Monoblast

H. BAUM

Englischer Begriff. monoblast

Definition. Morphologisch nachweisbare unreife Progenitorzelle der Monozytopoese (▶ Abb. 1).



Monoblast. Abb. 1. Monoblast (1), daneben ein Promonozyt (2) und ein Lymphozyt (3) im peripheren Blut bei einer AML M5, 1000× May-Grunwald-Giemsa-Färbung

i 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 Blutzellendiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 290

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).

i Prisma und Gitter sind in der Regel drehbar gelagert und gestalten 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 eingesetzt.

Literatur. Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Messmethoden. 4. Aufl. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Monocistronische mRNA

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. monocistronic mRNA

Definition. Genetische Bezeichnung für ein mRNA Molekül, das ein einziges Proteinprodukt codiert

i Bei ▶ Eukaryonten sind bisher nur monocistronische ▶ Gene bekannt. Im Gegensatz dazu sind bei ▶ Prokaryonten polycistronische Geneinheiten (▶ Operons) bekannt, die gemeinsam reguliert (transkribiert) werden.

Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens-Test

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym(e). MAIGA-Assay; MAIGA-Test

Englischer Begriff. monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens

Definition. Methode zur gezielten Bestimmung spezifischer Antigene der Granulozytenmembran

i Die Basis des MAIGA-Tests bilden zwei Antikörper, einer humanen Ursprungs und ein monoklonaler Antikörper von der Maus, die in der Lage sind, spezifisch an zwei verschiedenen Epitopen desselben gesuchten granulozytären Antigens zu binden. Nach der Bindung der Antikörper wird das Zielprotein durch Detergenzien (z. B. Triton) aus der Zellmembran herausgelöst. Das Solubilisat wird anschließend auf eine Mikrotiterplatte pipettiert, die mit Ziege-Anti-Human-IgG beschichtet ist. Der Komplex aus Maus-Antikörper, Membrankomponente und humanem Antikörper wird über diesen Antikörper an die Mikrotiterplatte gebunden. Zur Detektion des trimolekularen Komplexes wird z. B. ein Meerrettichperoxidase-konjugierter Ziege-Anti-Human-IgG-Antikörper eingesetzt, der an den humanen Antikörper bindet. Trägt das immobilisierte Molekül humanes Antigen, wird ein hoher Absorptionwert durch das Peroxidase-Detektionssystem gemessen.

Literatur. Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C (1993) Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal antibody-spec. immobilization of granulocyte antigens (MAIGA). *Transf Med* 3:157–162

Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Erythrocyte Antigens-Test

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym(e). MAIEA-Assay; MAIEA-Test

Englischer Begriff. monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens

Definition. Methode zur gezielten Bestimmung spezifischer Antigene der Erythrozytenmembran

i Die Basis des MAIEA-Tests bilden zwei Antikörper, einer humanen Ursprungs und ein monoklonaler Antikörper von der Maus, die in der Lage sind, spezifisch an zwei verschiedenen Epitopen desselben gesuchten erythrozytären Antigens zu binden. Nach der Bindung der Antikörper wird das Zielprotein durch Detergenzien (z. B. Triton) aus der Zellmembran herausgelöst. Das Solubilisat wird anschließend auf eine Mikrotiterplatte pipettiert, die mit Ziege-Anti-Human-IgG beschichtet ist. Der Komplex aus Maus-Antikörper, Membrankomponente und humanem Antikörper wird über diesen Antikörper an die Mikrotiterplatte gebunden. Zur Detektion des trimolekularen Komplexes wird z. B. ein Meerrettichperoxidase-konjugierter Ziege-Anti-Human-IgG-Antikörper eingesetzt, der an den humanen Antikörper bindet. Trägt das immobilisierte Molekül humanes Antigen, wird ein hoher Absorptionwert durch das Peroxidase-Detektionssystem gemessen.

Literatur. Petty AC (1993) Monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens (MAIEA). *J Immunol Methods* 161: 91–95

Monod, Jacques Lucien

R. WEISKIRCHEN

Lebensdaten. Französischer Biochemiker, geboren am 09. Februar



1910 in Paris, gestorben am 31. Mai 1976 in Cannes. Promotion im Jahr 1941; leitete ab 1959 die Section Chemistry of Metabolism an der Sorbonne, ab 1967 zum Professor für Molekularbiologie am Collège de France berufen, 1971 wurde er zum Direktor des Pasteur Institutes ernannt.

Verdienste. Zusammen mit Jacob (► [Jacob, Francois](#)) und Lwoff bekam er im Jahr 1965 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die Erforschung fundamentaler Genregulationsvorgänge bei ► [Eukaryonten](#) (s. a. ► [Jacob-Monod-Modell](#)). Desweiteren befasste er sich mit philosophischen Fragestellungen innerhalb der modernen Biologie.

Monoethylglynzinylidid-Test

► Lidocain-Eliminationstest

Monoklonale Antikörper

► Antikörper, monoklonale

Monoklonales IgM

► IgM-Paraprotein

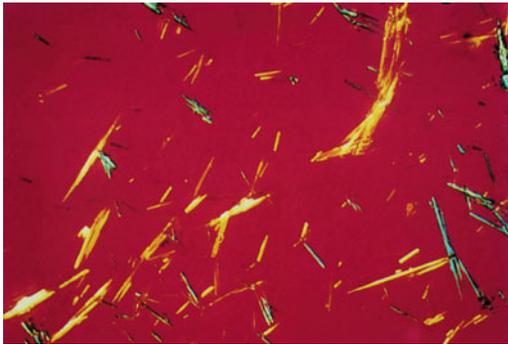
Mononatriumurat-Kristalle

H.-D. HAUBECK

Synonym(e). Harnsäurekristalle

Englischer Begriff. monosodium urate (MSU) crystals

Definition. Mononatriumurat-Kristalle (► [Abb. 1](#)) treten bei der Arthritis urica (Gicht) in der Synovialflüssigkeit auf. Der Nachweis erfolgt polarisationsmikroskopisch.



Mononatriumurat-Kristalle. [Abb. 1.](#) Polarisationsoptischer Nachweis von doppelbrechenden Harnsäure-(Mononatriumurat)-Kristallen in der Synovialflüssigkeit

► **i** 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. Der Nachweis der Kristalle erfolgt durch Polarisationmikroskopie. Mononatriumurat-Kristalle erscheinen als stark doppelbrechende nadelförmige Kristalle. Diese liegen z. T. intrazellulär in neutrophilen Granulozyten vor. Eine Bestätigung der Diagnose ist durch ► [Infrarotspektroskopie](#) 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.

► **i** 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](#)“ 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

Monozyten

H. BAUM

Englischer Begriff. monocyte

Definition. Große mononukleäre Zelle der Hämatopoese mit einem weiten, graublauen Zytoplasmasaum und einem bohnenförmigen bis gelappten grobretikulären Zellkern (► [Abb. 1](#)).



Monozyten. [Abb. 1.](#) Monozyt, 1000x May-Grünwald-Giemsa-Färbung

► **i** Der Monozyt ist die im peripheren Blut und Knochenmark nachweisbare reife Zellform der Monozytopoese. Er ist eine etwa 14 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. ► [Monoblasten](#)).

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

Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym(e). Hämolytische Fetose; fetale Erythroblastose; hämolytische Neugeborenen gelbsucht

Englischer Begriff. fetal erythroblastosis

Definition. Schwerwiegende Gesundheitsstörung von Fetus und Neugeborenem aufgrund einer immunologischen Reaktion der Mutter auf diaplazentar übertragene Blutgruppen-Antigene (► [Blutgruppen-Antigene, erythrozytäre](#)) des Kindes. Die dabei von der Mutter gebildeten Antikörper gehen auf das Kind über und führen hier zu einer Hämolyse mit Anämie, die bei Neugeborenen mit einem ausgeprägten Ikterus verbunden ist und oft zum Tode führt.

► **i** Der Auslöser für einen Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum ist eine immunologische Reaktion der Mutter mit Bildung von Anti-

körpern gegen die kindlichen Erythrozyten infolge einer Blutgruppenunverträglichkeit (v. a. bei Rhesus- oder ABO-Inkompatibilität) zwischen Mutter und Kind, speziell bei Rhesus-positiven Kindern Rhesus-negativer Mütter bzw. bei A- oder B-positiven Kindern von Müttern mit Blutgruppe 0 oder einer Sensibilisierung z. B. durch vorausgegangene Schwangerschaften (auch mit Fehlgeburt) oder einer früher durchgeführten Bluttransfusion, gefolgt von einem diaplazentaren Übertritt dieser Antikörper auf den Fetus, wobei Antikörper des Rhesus- (► **Rhesus-Blutgruppensystem**) und ► **Kell-Blutgruppensystems** nur mit fetalen Erythrozyten, Anti-AB-Antikörper aber auch mit extraerythrozytären A- und B-Rezeptoren reagieren.

Dies führt zu einem beschleunigten Abbau der mit Antikörpern beladenen roten Blutkörperchen in der Milz des Kindes. Der Fetus versucht den Verlust durch vermehrte Blutproduktion zu kompensieren. Ist der Abbau jedoch schneller als die Neubildung, entwickelt das Kind schon im Mutterleib eine erhebliche Blutarmut (Anämie), in deren Folge es zu einer Sauerstoff-Unterversorgung des gesamten Organismus mit Pumpschwäche des Herzens (Herzinsuffizienz), Ergüssen in Brust- und Bauchhöhle (Pleuraerguss und Aszites) sowie Wassereinlagerungen im gesamten Körper (generalisierte Ödeme) kommen kann. Das Vollbild dieses Zustands ist unter der Bezeichnung Hydrops fetalis bekannt.

Bei frühzeitiger Erkennung kann versucht werden, die Erkrankung schon durch eine Bluttransfusion im Mutterleib zu behandeln. Nach der Geburt benötigen die Neugeborenen zumindest eine Phototherapie (Blaulichtbestrahlung), wenn nicht sogar eine Blutaustauschtransfusion. Für die häufigste Ursache des Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum, die Rhesus-Inkompatibilität, gibt es in Deutschland eine systematische Vorbeugung durch Verabreichung von Immunglobulinen gegen das Rhesus-D-Blutgruppenmerkmal an alle Rhesus-negativen Mütter schon während der Schwangerschaft, direkt nach der Entbindung und jedem anderen Eingriff, der zu einem Übertritt von Erythrozyten des Feten in den Kreislauf der Mutter führen kann (► **Anti-D-Phrophylaxe**).

Literatur. Roos R et al (2000) Checkliste Neonatologie. Das Neo-ABC. 4. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart

Morgan-Einheit

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. Morgan unit

Definition. Genetische Einheit für die ungefähre Häufigkeit mit der eine ► **Rekombination** zwischen zwei genetischen Markern auftritt

i Sie ist umso seltener, je näher die entsprechenden Marker beieinander liegen. Ein ► **Centimorgan (cM)** entspricht einer ► **Rekombinationshäufigkeit** zwischen zwei Markern von 1 %.

Morgenurin

W.G. GÜDER

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 h, besser 8 h 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 h nach dem ersten Morgenurin gewonnen.

i 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 des ► **Kreatinins** und oder der relativen Dichte durch Leitfähigkeitsmessung (► **Leitfähigkeit des Urins**) korrigiert werden, so dass 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, Gunder WG (2000) European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest 60, Suppl 231

Morphin(derivate)

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Synonym(e). Opiate

Englischer Begriff. morphine and morphine derivatives

Definition. Narkoanalgetika (► **Abb. 1-4**)

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 (► **Tab. 1**). Geringe Mengen 6-MAM finden sich im Urin, neben geringen Mengen Morphin und überwiegend Morphinglukuroniden.

Morphin(derivate), Tab. 1. 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

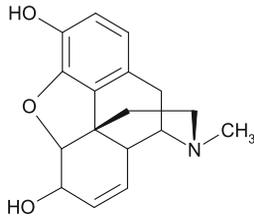
Pathophysiologie. Bei akuter Vergiftung mit Opiaten tritt insbesondere eine Lähmung des Atemzentrums mit Koma und Miose der Pupillen.

Untersuchungsmaterial. Urin, Plasma, Serum, Haare, Schweiß, Speichel

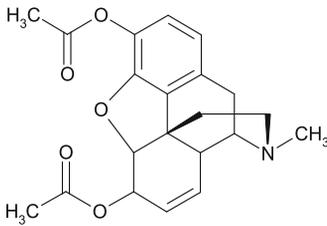
Analytik. Immunoassay (Urin), HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Nachweis von Drogenabusus. Verdacht auf Intoxikation.

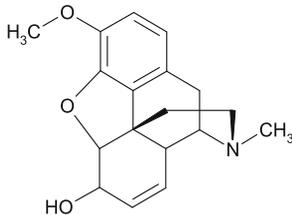
Interpretation. Immunoassays erfassen mit unterschiedlicher Empfindlichkeit nur Substanzen, die mit Morphin chemisch nahe verwandt sind und in entsprechend hoher Konzentration im Urin vorliegen. Da Morphin überwiegend glukuronidiert ausgeschieden wird und die Konjugate mit den Antikörpern nicht oder 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,



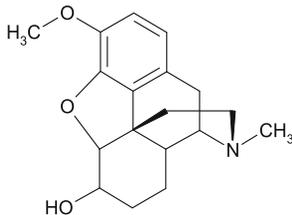
Morphin(derivate). Abb. 1. Morphin



Morphin(derivate). Abb. 2. Diacetylmorphin (Heroin)



Morphin(derivate). Abb. 3. Codein



Morphin(derivate). Abb. 4. Dihydrocodein

die bei nicht toleranten Probanden tödlich sind (► Tab. 2). Antidot einer Opiumintoxikation ist Naloxon.

Morphin(derivate). Tab. 2. Plasmapkonzentrationen

Morphin (-derivat)	Plasmapkonzentration (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 (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 240–249

Morulazelle

► Grape cells

Motilin

A.M. GRESSNER, 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.

i 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 im Duodenum und nach Fettaufnahme in die Zirkulation sezerniert. Sekretion erfolgt während des Nüchternzustandes periodisch in Intervallen von etwa 100 min. Sekretionsinhibitoren sind ► **Somatostatin** und orale Glukoseaufnahme. Keine strukturellen Homologien mit anderen gastrointestinalen Hormonen. Wirkungen werden über Ca^{2+} -Flux regulierende Motilin-Rezeptoren 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 Diarrhoe, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Konzentrationsbestimmung mit kompetitivem Radioimmuno- und zeitaufgelöstem Fluoreszenz (Europium)-► **Immunoassay** (► **Fluoreszenz, zeitaufgelöste**).

Mottzelle

► Grape cells

M2-PK

► Tumor M2-Pyruvatkinase

MPO

► Myeloperoxidase

MPO-Antikörper

► Autoantikörper gegen Myeloperoxidase

MPS-Elektrophorese

► Mukopolysaccharid-Elektrophorese

MRM

► Massenspektrometrie; ► LC-MS

mRNA, polycistronische

R. WEISKIRCHEN

Definition. mRNA, die die kodierenden Bereiche für mehrere unabhängige Proteine trägt

i Dadurch können von ein und demselben mRNA-Molekül mehrere Proteine gebildet werden. Polycistronische mRNAs kommen ausschließlich bei ► **Prokaryonten** vor (► **Operon**), eukaryontische mRNAs sind ► **monocistronisch**.

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 Methicillin-Resistenz.

Beschreibung der Erreger. 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 Methicillin-Resistenz beruht auf der Determinante *mec*, bestehend aus dem *mecA*-Gen und regulatorischen Abschnitten, die auf einem mobilen genetischen Element, dem sogenannten „Staphylococcus cassette chromosome *mec*“ (SCC*mec*) lokalisiert sind. *MecA* kodiert für ein modifiziertes Penicillinbindeprotein PBP2A, das eine sehr niedrige Affinität für β -Laktam-Antibiotika aufweist – methicillinresistente Staphylokokken sind daher resistent gegen alle β -Laktam-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. Die MRSA-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 %.

MRSA-Infektionen sind mit hoher Morbidität und Letalität und mit erheblichen Kosten für Pflege und Therapie verbunden. Der Prävention wird daher große Bedeutung beigemessen. Vermehrt wird über das Vorkommen ambulant erworbener MRSA („community-acquired“; CA-MRSA) berichtet, die durch den häufig gleichzeitig vorhandenen Virulenzfaktor PVL (Panton-Valentine-Leukozidin) eine erhöhte Pathogenität besitzen.

Labordiagnostik. Für den Befund MRSA muss für das jeweilige Isolat stets sowohl die Speziesdiagnose *S. aureus* gesichert als auch dessen Oxacillin- bzw. Cefoxitin-Resistenz einwandfrei nachgewiesen werden. Die Überprüfung der Methicillin-Resistenz wird dadurch erschwert, dass ihre phänotypische Ausprägung *in vitro* nur bei einem Teil der Bakterienpopulation vorliegen kann. Das übliche Antibiogramm 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 Screening-Tests 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 Methicillin-Resistenz 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. Fachtagung der AG Nosokomiale Infektionen am Robert-Koch-Institut Berlin zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA (2005) Epid Bull 5:31–38
Brown DJF, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Townner 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

MS

► Massenspektrometrie

MSⁿ

B. GÜSSREGEN

i 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

i 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.

MSH

► Melanozyten-stimulierende Hormone

MSK19

► Lutheran(Lu)-Blutgruppensystem

MS/MS

► Massenspektrometrie

MTHFR

► 5,10-Methylen tetrahydrofolatreduktase

MTP

► Triglyzerid-Transferprotein, mikrosomales

MTX

► Methotrexat

Mucin-like cancer associated antigen

S. HOLDENRIEDER, 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 hochmolekulares Kohlenhydrat-Antigen mit einer hohen Zahl geladener Gruppen wie *N*-Acetylglucosamin, Fucose, 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. Immuhistologisch 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 und Pathophysiologie. MCA kann wie alle Muzinmarker zu Therapiekontrolle und Nachsorge des Mammakarzinoms eingesetzt werden. Wegen nicht vorhandener Komplementarität zu ▶ CA 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 benignen Erkrankungen der Brust als Einflussgrößen zu nennen.

Diagnostische Wertigkeit. Mammakarzinom: Therapiemonitoring, Rezidiverkennung (mit CEA)

Literatur. Stieber P, Heinemann V (2008) Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. J Lab Med;32: 339–360

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/Main, S 1313–1316

Mucin-Clot-Bildung

▶ Mucin-Clot-Test

Mucin-Clot-Test

A.M. GRESSNER, 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.

i 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 beur-

teilen und eignen sich nicht für eine exakte differenzialdiagnostische Aussage.

Literatur. Kleesiek K (1980) Gelenkerkrankungen: Klinisch-chemische und pathobiochemische Befunde zur Differentialdiagnose der Gelenkerkrankung. Med Welt 31:1609–1617

Mucin-Faden-Test

▶ Viskosität der Synovialflüssigkeit

Mukopolysaccharide

H.-D. HAUBECK

Synonym(e). Glykosaminoglykane; GAG

Englischer Begriff. mucopolysaccharides

Definition. Mukopolysaccharide ist eine ältere, heute weniger gebräuchliche Bezeichnung für ▶ Glykosaminoglykane. Sie wird vor allem bei den Mukopolysaccharidosen, einer Gruppe von lysosomalen Speicherkrankheiten, denen verschiedene Enzymdefekte des Abbaus der Glykosaminoglykane zugrundeliegen, verwendet.

Struktur. Glykosaminoglykane (GAG) sind Polysaccharide, die als freie GAG-Ketten (Hyaluronan und Heparin) vorkommen, überwiegend aber kovalent an das Core-Protein der jeweiligen ▶ Proteoglykane gebunden sind.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. GAG sind lineare Polymere, die aus repetitiven Disaccharideinheiten bestehen und durch eine Reihe spezifischer Enzyme synthetisiert und modifiziert werden (s. u. a. ▶ Heparansulfat-Proteoglykane). Proteoglykane bzw. die jeweiligen GAG werden in den Lysosomen durch eine Reihe spezifischer Enzyme, z. B. Hydrolasen, Sulfatasen etc., abgebaut. Die Fragmente der GAG (bzw. Mukopolysaccharide) werden z. T. ins Serum freigesetzt und in den Urin ausgeschieden.

Pathophysiologie. Mukopolysaccharidosen gehören, zusammen mit den Glykogenosen und Lipidosen (Mucopolipidosen, Sphingolipidosen, etc.), zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Den Mukopolysaccharidosen liegen verschiedene Enzymdefekte des Abbaus der GAG zugrunde (▶ Tab. 1). Dementsprechend kommt es zu einer Ablagerung der betroffenen GAG bzw. Mukopolysaccharide in den Lysosomen und den betroffenen Geweben. Die Ablagerung der Mukopolysaccharide vor allem in mesenchymalen Geweben, Nervensystem und inneren Organen, führt zu vielfältigen Störungen. Im Vordergrund stehen hierbei Skeletdeformitäten, Knorpelschäden und Entwicklungsstörungen des ZNS mit Debilität.

Untersuchungsmaterial. Urin

Analytik. Der Nachweis der Mukopolysaccharide (bzw. GAG) kann im Urin u. a. über eine ▶ Mukopolysaccharid-Elektrophorese, mit ▶ Immunoassays oder ▶ GC-MS erfolgen.

Bewertung. Der Nachweis der Mukopolysaccharide (bzw. GAG) im Urin ist nur ein Hinweis auf das Vorliegen einer Mukopolysaccharidose. Der definitive Beweis des Enzymdefekts erfolgt in Hautfibroblasten durch Western Blot oder biochemisch durch Bestimmung der Enzymaktivität in Serum bzw. Heparinplasma oder in Leukozyten bzw. Fibroblasten. Alternativ können die Mutationen, Deletionen etc., die zu den Enzymdefekten führen, mit molekularbiologischen Methoden nachgewiesen werden.

Literatur. Meikle PJ, Fuller M, Hopwood JJ (2003) Mass spectrometry in the study of lysosomal storage disorders. Cell Mol Biol 49:769–777
Yogalingam G, Hopwood JJ (2001) Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical and biological implications. Hum Mut 18:264–281
Hopwood JJ, Morris CP (1990) The mucopolysaccharidosis. Diagnosis, molecular genetics and treatment. Mol Biol Med 7:381–404

Mukopolysaccharide. Tab. 1.

Typ	Krankheit/ Syndrom	Enzymdefekt	betroffenes Glykosamin- glykan
MPS-IH	Hurler	α -L-Iduronidase	Dermatan- sulfat
MPS-IS	Scheie	α -L-Iduronidase	Heparan- sulfat
MPS-IHS	„Compound“	α -L-Iduronidase	Dermatan-/ Heparan- sulfat
MPS-IIA	Hunter	Iduronat-2- Sulfatase	Dermatan- sulfat
MPS-IIB	Hunter	Iduronat-2- Sulfatase	Heparan- sulfat
MPS-IIIA	Sanfilippo A	Heparansulfatsul- fatase	Heparan- sulfat
MPS-IIIB	Sanfilippo B	N-Acetyl- α -D- Glukosaminidase	Heparan- sulfat
MPS-IIIC	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: α -Glukosaminid-N- Acetyltransferase	Heparan- sulfat
MPS-IIID	Sanfilippo D	N-Acetyl-Glukosa- min-6-Sulfatsul- fatase	Heparan- sulfat
MPS-IVA	Morquio A	N-Acetyl-Galaktosa- min-6-Sulfatsul- fatase	Keratansulfat
MPS-IVB	Morquio B	β -D-Galaktosidase	Keratansulfat
MPS-VI	Maroteaux- Lamy	N-Acetyl- Galaktosamin-4- Sulfatsulfatase (Arylsulfatase B)	Dermatan- sulfat
MPS-VII	Sly	β -D-Glucuronidase	Dermatan-/ Heparan- sulfat

Mukopolysaccharid-Elektrophorese

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Synonym(e). MPS-Elektrophorese; Glykosaminoglykan-Elektrophorese; GAG-Elektrophorese

Englischer Begriff. separation of mucopolysaccharides by electrophoresis

Definition. Trennung der Mukopolysaccharide, wie Heparansulfat, Dermatansulfat, Chondroitinsulfat und Keratansulfat, aus Urin mittels eindimensionaler ▶ **Elektrophorese**.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die Trennung der Mukopolysaccharide erfolgt mittels Elektrophorese auf einer Titan-III-Celluloseacetat-Platte. Hierbei wird ein dreistufiges Elektrophoreseprogramm durchgeführt, wobei die Stromstärke und die Laufzeit variiert werden. Desweiteren 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 Elektrophoresepuffer bei ange-

legtem elektrischem Feld. Dadurch kommt es zu unterschiedlichen Laufstrecken jedes einzelnen Mukopolysaccharids auf der Titan-III-Celluloseacetat-Beschichtung und somit zu deren Trennung. Das benötigte Urinvolumen ist Kreatinin-abhängig.

Einsatzgebiet. Bei Verdacht auf Vorliegen einer lysosomalen Speichererkrankung im speziellen auf Mukopolysaccharidose. Nachweis spezifischer Mukopolysaccharide im Urin. Hinweis auf folgende Krankheiten: Mukopolysaccharidose I-VII.

Untersuchungsmaterial. Urin (24-h-Sammelurin oder Morgenurin): 10 mL

Instrumentierung. Kühlbare horizontale Elektrophorese-Einheit, pH-Meter, Zentrifuge

Spezifität. Sehr gut bei Vorliegen einer MPS VI, gut bei Vorliegen einer MPS I, II, IIIA-D, IVA und VII, wobei MPS I und II sowie IIIA-D nicht voneinander unterschieden werden können.

Sensitivität. Gut bei MPS I, II, IIIA-D und IV, mäßig bei IVA und VII

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

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Wird an zwei 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 Screening-Methode 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 anzuschließende 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

Mullis, Kary Banks

R. WEISKIRCHEN

Lebensdaten. Amerikanischer Chemiker, geboren am 28. Februar 1944 in Lenoir (N.C.), war ab 1972 an verschiedenen Forschungsinstitutionen. Seit 1987 ist er als Berater für Nukleinsäurechemie für eine Reihe führender Gentechnikfirmen tätig.

Verdienste. Im Jahr 1993 erhielt Mullis zusammen mit Michael Smith den Nobelpreis für Chemie für seine Beiträge zur Entwicklung von neuen Methoden auf dem Gebiet der DNA-basierten Chemie. Insbesondere die von Mullis erfundene Methodik der ▶ **Polymerase-Kettenreaktion** wird heute in der ▶ **Molekularbiologie**, ▶ **Genetik**, medizinischen Diagnostik und Forensik auf vielfältige Weise eingesetzt.

Literatur. Mullis K (1998) *Dancing Naked in the Mind Field*. Pantheon Books, New York

Müllerian inhibiting substance

▶ Anti-Müller-Hormon

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.

i 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 sequentielle Bestimmungsmethode handelt
- Plasmamassenspektrometrie, obwohl es sich hier meist um eine sehr schnelle sequentielle Bestimmungsmethode handelt
- Flammenemissionspektrometrie, obwohl es sich hier meist um eine mittelschnelle sequentielle Bestimmungsmethode handelt
- Gleichzeitige Messung von mehreren Ionen mit Ionensensitiven Elektroden (▶ **ionenselektive Elektrode**).

Da man bei der ▶ **Atomabsorptionsspektrometrie** für jedes Element eine andere Lampe braucht, ist die AAS ein typisches Beispiel für eine Einelementmethode.

Literatur. Schwedt G (1995) Analytische Chemie. Grundlagen, Methoden und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Multigen-Familie

▶ Genfamilie

Multi-Lab-Fähigkeit

O. COLHOUN

Definition. Fähigkeit eines ▶ **Labor-EDV-Systems**, Laboratorien unterschiedlicher Standorte und Fachgebiete zu integrieren sowie mehrere Mandanten unabhängig voneinander bedienen zu können.

i 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.

Multilayer

R. WEISKIRCHEN

Definition. Bezeichnung für das Wachstumsverhalten entarteter Zellen in Kultur

i Kontaktabhängige Zellen bilden in Kultur nur eine Einfachschicht (Monolayer), Tumorzellen und andere transformierte Zellen bilden in Kultur mehrere Schichten übereinander bzw. sie wachsen unregelmäßig übereinander.

Multiple Allele

▶ Allel

Multiple Reaction Monitoring (MRM)

▶ Massenspektrometrie

Multipler diagnostischer Test

▶ Test, multipler diagnostischer

Multiplex-Assay

▶ Luminex-Assay

Multi-System-Fähigkeit

O. COLHOUN

Definition. Fähigkeit eines ▶ **Labor-EDV-Systems**, sich in verschiedene andere EDV-Systeme zu integrieren.

i 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

i 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 RNS-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, so dass 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 bis 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 möglich. 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. Eine Meldepflicht für Mumps ist in Deutschland nur für die neuen Bundesländer und Berlin festgelegt. Bei Mumpserkrankungen in Gemeinschaftseinrichtungen besteht jedoch laut Infektionsschutzgesetz eine allgemeine Meldepflicht.

Analytik. Für den **Direktnachweis** des Mumps-Virus können die RT-PCR und der direkte Immunfluoreszenztest eingesetzt werden. Die Virusanzucht erfolgt in embryonierten Hühnereiern oder in Kulturen von Affenrienzellen (zytopathischer Effekt mit Syncytienbildung). **Serologie:** Antikörperbestimmung durch ELISA (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**), indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) unter Verwendung Mumps-Virus-infizierter Kulturzellen, ▶ **Hämagglutinationshemmtest**, ▶ **Komplementbindungsreaktion** oder ▶ **Neutralisationstest**.

Untersuchungsmaterial und 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 h durchzuführen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 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 Virusisolierung 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 vier 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 Impf-Virus enthalten. Die Möglichkeit von Kreuzreaktivitäten mit anderen Paramyxoviren ist zu beachten. Differenzialdiagnostisch sind Parotitsschwellungen bei anderen viralen Infektionen (z. B. Influenza A, Parainfluenza, Coxsackie, HIV, EBV), Sekretstau bei Speichelsteinen oder Tumoren der Glandulae parotidae zu berücksichtigen.

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 551–552

Muramidase

- ▶ Lysozym

Muraminidase

- ▶ Lysozym

Muskalaldolase

- ▶ Aldolase A

Muskelspezifische Kinase-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen MuSK

Mutation

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Nukleotidsequenzänderung

Englischer Begriff. mutation

Definition. Vererbare Veränderung der Nukleotidabfolge in der DNA oder RNA (▶ **Nukleotidsequenz**), die zu einer Veränderung des Informationsgehaltes eines Gens führen kann

❶ Die Mutation (lat.: mutare = verändern) kann spontan oder induziert sein. Es kann zwischen Gen-, ▶ **Genom-** und ▶ **Chromosomen-**Mutation unterschieden werden. Die Mutation trägt zur Entstehung des genetischen ▶ **Polymorphismus** bei und ist ein wesentlicher Faktor der ▶ **Evolution**. Mutationen können durch sog. Mutagen (z. B. UV-Licht, Röntgenstrahlung, alkylierende Chemikalien) induziert werden. In der experimentellen Molekularbiologie gibt es Verfahrenstechniken (In-vitro-Mutagenese), mit Hilfe derer ungerichtete oder auch gezielte Mutationen erstellt werden können.

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.

❶ 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 Cervix-Kanals 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 nichtimmuner 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, Tierversuch, 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. SSW 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. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Fassung vom 10. Dezember 1985, zuletzt geändert am 18. Juni 2009; in Kraft getreten am 26. August 2009 Enders G, Exler S (2008) Untersuchungen vor und in der Schwangerschaft. In: Patienten-Information Labor Enders & Partner, Stuttgart

MWG

► **Massenwirkungsgesetz**

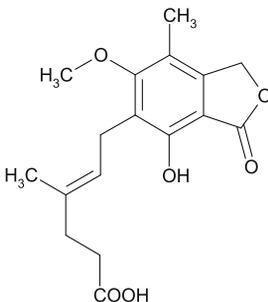
Mycophenolatmofetil

► **Mycophenolsäure**

Mycophenolsäure

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Definition. Immunsuppressivum, das von *Penicillium*-Pilzen synthetisiert wird (► **Abb. 1**)



Mycophenolsäure. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 320,35 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Verabreicht wird Mycophenolatmofetil (Morpholinoester der Mycophenolsäure), das zur immunsuppressiv wirksamen Mycophenolsäure gespalten wird.

Funktion und 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. ► **Tab. 1.**

Mycophenolsäure. Tab. 1. Plasmakonzentrationen

Plasmakonzentrationen	therapeutischer Bereich (mg/L)
Mycophenolsäure	0,5–5,0
Mycophenolat Mofetil	2–5

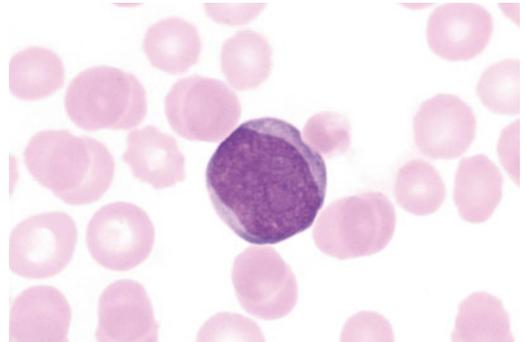
Literatur. Shaw LM, Nichols A, Hale M et al (1998) Therapeutic monitoring of mycophenolic acid: a consensus panel report. Clin Biochem 31:317–322

Myeloblasten

H. BAUM

Englischer Begriff. myeloblast

Definition. Morphologisch nachweisbare unreife Progenitorzelle der Myelopoese (► **Abb. 1**)



Myeloblasten. Abb. 1. Myeloblast, 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

i Myeloblasten sind die morphologisch nachweisbaren unreifen Zellen der ► **Granulocytopoese** 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 ► **Mono-blasten** 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 Blutzelldiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 290

Myelogramm

► Knochenmarksausstrich

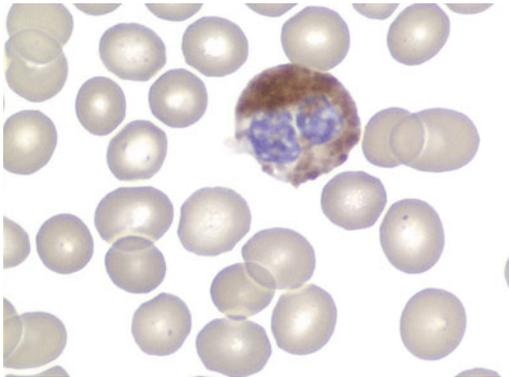
Myeloperoxidase

H. BAUM

Synonym(e). MPO

Englischer Begriff. myeloperoxidase

Definition. Lysosomales Enzym der Zellen der myeloischen Zellreihe (► Abb. 1)



Myeloperoxidase. Abb. 1. Darstellung der Myeloperoxidase in einem neutrophilen Granulozyten, 1000× Myeloperoxidase-Färbung

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 besteht aus einem Paar an Protomeren die jeweils aus einer leichten (13,5 kDa) und schweren (59 kDa) Kette besteht. 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 S (2002) Growing significance of myeloperoxidase in non-infectious diseases. Clin Chem Lab Med 40:2–8

Myelozyten

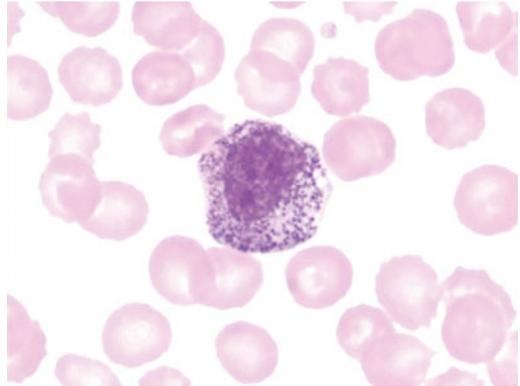
H. BAUM

Synonym(e). Neutrophiler Myelozyt

Englischer Begriff. myelocyte

Definition. Intermediäre Reifungsstufe der Granulozytopoese mit rundem Kern (► Abb. 1)

Myelozyten sind im Knochenmark nachweisbare intermediäre Reifungsstufen der ► **Granulozytopoese**. Sie sind das direkte Teilungsprodukt der ► **Promyelozyten**. 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



Myelozyten. Abb. 1. Myelozyt mit leicht basophilem Zytoplasma und deutlicher Granulierung bei einem Patienten mit Sepsis; peripheres Blut, 1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung

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-Verlag, 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 (Mureindezitat) 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, Cervicitis 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. ► **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)**). Die Erreger lassen sich auf Pferdeserum-haltigen Spezialkulturen innerhalb von 4 Tagen unter anaeroben Bedingungen anzüchten, unter CO_2 - und N_2 -haltigen Gasmischungen.

Serologie: Nachweis von Antikörpern gegen *Mykoplasma hominis* durch indirekte ► **Immundefluoreszenz** (Substrat: *Mykoplasma*-infizierte Kulturzellen) oder ► **Enzymimmunoassay**.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität. **Direktnachweis und Kultur:** Als Untersuchungsmaterial kommen Abstriche oder Sekrete des Urogenitaltrakts in Frage. Man verwendet ein Saccharose-Phosphatpuffer-Transportmedium (SP2-Medium). Es sollte gekühlt transportiert und innerhalb von 4 h analysiert werden. Ein schneller Transport ist notwendig, da bereits nach 24 h 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 4 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. Waites KB (2008) Ureaplasma Infection. eMedicine: <http://www.emedicine.com/med/topic2340.htm>
Mardh PA (2004) Mycoplasma and Ureaplasma. In: Cohen J, Powderly WG (Hrsg) Infectious Diseases. 2. Aufl. Mosby, S 2309–2315

Mykoplasma pneumoniae

W. STÖCKER

Englischer Begriff. *Mycoplasma pneumoniae*

Beschreibung des Erregers. Mykoplasmen gehören zu den kleinsten selbstreproduzierenden Bakterien. Sie besitzen keine starre Zellwand (Mureindezifit) 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 Tetrazyklinen empfindlich.

Analytik. Direktnachweis durch Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (z. B. ▶ **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR)). 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** (infizierte Kulturzellen als Substrat) oder ▶ **Enzymimmunoassay**.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität. Direktnachweis und Kultur: Nasopharyngealsekret, Sputum oder Bronchiallavage-Flüssigkeit. Das Material sollte gekühlt transportiert und innerhalb von 4 h analysiert werden.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 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. Der Erregernachweis mit RT-PCR gilt als schnell und zuverlässig. Die Erregeranzucht ist schwierig, zeitaufwändig (6–15 Tage) und fehlerbehaftet. Die Prävalenz spezifischer Antikörper korreliert nicht zwingend mit dem Erregernachweis, dennoch ist die Serologie wichtig für die Therapieentscheidung.

Literatur. Jacobs E (1997) Mycoplasma infections of the human respiratory tract. Wien Klin Wochenschr 109/14-15:574–577
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. TÖPPER

Englischer Begriff. myoglobin

Definition. Protein mit α -Helix-Struktur und Sauerstoff-bindendem Häm (strukturell ähnlich der Hämoglobin-Untereinheit), das nur 2–4 % des Muskelproteins (quergestreifte Muskulatur, Herzmuskulatur) einnimmt.

Struktur. Myoglobin ist ein relativ kleines Sauerstoff-bindendes Protein, das in quergestreiften 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 (acht gerade α -helikale Abschnitte, die von Biegungen unterbrochen sind = Globinanteil) und der Sauerstoff-bindenden prosthetischen Gruppe Häm [dem Protopyrrolin mit einem in der Ferroform (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 zwei 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 quergestreiften 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 h bei intakter Nierenfunktion glomerulär filtriert, im proximalen Tubulus reabsorbiert und abgebaut.

Halbwertszeit. 10–20 min

Funktion und Pathophysiologie. Transport und Speicherung von Sauerstoff (▶ **Sauerstofftransport**) in der quergestreiften Muskulatur von Skelett und Herz. Bei Schädigung des Muskels Freisetzung (Rhabdomyolyse, Polytraumen, Verbrennungen). Wegen der geringen Molmasse schnelle renale Filtration und tubulärer Abbau. Im Urin von Gesunden etwa 1/10 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 h nach Infarkt ohne Thrombolyse Peak-Werte von 3 mg/L erreicht. Bei erfolgreicher Thrombolyse wird der Peak schon maximal 3 h nach Infarkt erreicht und liegt noch höher.

Infarktpatienten haben Urin-Myoglobin-Konzentrationen 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.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Da die häufigste Indikation die Diagnostik des Herzinfarkts ist, die eine schnelle ▶ **Turn around time** erfordert, sollte ▶ **Troponin** und ▶ **Kreatinkinase (MB)** aus dem gleichen Untersuchungsmaterial möglich sein.

Serum

Am AXSYM-System von Abbott sind ▶ **Myoglobin**, CK-MB und Troponin I nur im Serum gemeinsam möglich.

EDTA-Plasma

Für ECLIA-Immunoassay optimal, da auch Troponin und CK-MB möglich.

Im Blut instabil

20–25 °C 1 h, d. h. sofort zentrifugieren und Serum/Plasma separieren.

Durch die Verwendung von Plasma wird die Turn Around Time 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 h, bei pH > 8 12 Tage

Präanalytik. Serum/Plasma

Bei nephelometrischen und turbidimetrischen Verfahren kann Lipämie stören. Zentrifugation bei 15000–20000 × g über 15 min 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
 - RIA
 - Fluoreszenzimmunoassay
 - Teststreifen-System, z. B. Cardiac Status® (Spectral USA), oder Cardiac-Reader (Roche).
- Ammoniumsulfatfällung (80 %ige Sättigung) – zu ungenau.
- Als Nachweis im Peroxidasefeld der Urinestreifen – zu ungenau (Urin wird 1:40 vorverdünnt, um relevante Myoglobinerhöhungen nachzuweisen).
- Nachweise mit Elektrophorese, ► **SDS-Elektrophorese** und ► **isoelektrischer Fokussierung** – zu arbeitsaufwendig und ungenau.

Point-of-care-Testing wird im Notfallfahrzeug bzw. in der Aufnahme- station im Blut oder Heparinplasma durchgeführt. Häufige Vergleiche zeigen gute und weniger gute Übereinstimmungen mit ► **Immunoassays** am Analysegeräten.

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 h nach Schmerzereignis. Der positive Vorhersagewert beträgt 0,64 (hohe Unspezifität) und der negative Vorhersagewert 0,98, d. h. bei normalen Myoglobinwerten innerhalb von 12 h nach dem Schmerzereignis wird ein Herzinfarkt mit hoher Sicherheit ausgeschlossen. Spezifischer reagieren CK-MB, ► **Troponin T** und ► **Troponin I**
- Myoglobin weist in der Frühphase nach einem Herzinfarkt (neben dem ► **Fettsäurebindungsprotein** des Herzens) die höchste diagnostische Sensitivität aller kommerziell erhältlichen Herzmarker auf (2.–6. Stunde). Leider ist die diagnostische Sensitivität des Myoglobins mit einer hohen diagnostischen Unspezifität verbunden. Um die Unspezifität bei Muskelschäden (beispielsweise durch Sturz oder intramuskuläre Injektionen) zu vermeiden, wurden Proteine, die hauptsächlich im Skelettmuskel und in geringerer Konzentration im Herzmuskel vorkommen und die gleiche Freisetzungskinetik wie Myoglobin besitzen, parallel bestimmt

[Carboanhydrase-III-(CA-III) und Fettsäurebindendes Protein des Herzens (H-FABP)]. Mit Hilfe des Myoglobin/CA-III- bzw. Myoglobin/H-FABP-Quotienten ergab sich eine deutlich gesteigerte Spezifität des Myoglobins zur Abtrennung von Skelettmuskelschäden. Der Quotient Myoglobin/CA-III senkt sogar die Unspezifität des Myoglobins unter dem Einfluss einer verminderten Nierenfunktion. Von 300 mit Verdacht auf Herzinfarkt stationär aufgenommenen Patienten hatten 16 Patienten ohne Herzinfarkt ein Myoglobin > 70 µg/L und ein Kreatinin von > 140 µmol/L (falsche Zuordnung von 5,3 %). Bei Verwendung des Myoglobin/CA-III-Quotienten von > 2,2 als Schwellenwert werden nur vier Patienten falsch dem Herzinfarkt zugeordnet (1,3 %). Eine weitere Möglichkeit, um die Spezifität in den ersten Stunden nach Infarkt zu erhöhen, ist die kombinierte Bestimmung des Myoglobins mit Troponin T

- 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 h nach Lysebeginn „Slope“ von > 150 µg/h
 - Myoglobin t₉₀/Myoglobin t₀ > 4
 - Myoglobin-Peak < 3 h nach Lysebeginn (2–3 h, Angaben schwanken)

Diese hohe Empfindlichkeit wird neuerdings auch für H-FABP beschrieben. Erhöhungen von TnT 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. Mit Hilfe der Bestimmung von Myoglobin in Serum und Urin lässt sich an Hand 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 erythematoses, Fieber, Myositis-Syndrome, muskuläre Dystrophie (Duchenne), Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypernatriämie, 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. Wichtig ist für die Nutzung der hohen Sensitivität in den ersten 4 h nach dem Infarktereignis die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse der Myoglobinstimmung. Die Vergleichbarkeit der mittels POC-Tests erzielten Ergebnisse sollte im Einzelfall überprüft werden, auch um gesicherte Ausgangswerte für die Überwachung der Therapie zu erstellen. Die Turn around time (TAT) kann durch Verwendung von Plasma (Wegfall der Gerinnungszeit) oder weniger effektiv (Verkürzung um etwa 10 min) durch Verwendung von Thrombin-Abnehmerröhrchen auch bei Bearbeitung im Labor in das angestrebte Zeitfenster von 1 h gebracht werden. Bei Nierenversagen und vermutetem Muskelabbau sollte die Myoglobinclearance bestimmt werden.

Literatur. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Consensus Document. Myocardial Infarction Redefined – A Consensus Document of the Joint European Society (American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction European Heart Journal (2000) 21:1502–1513

Myoglobin im Urin

W.G. GUDER

Englischer Begriff. myoglobinuria

Definition. Vermehrte Ausscheidung von Myoglobin im Urin

Funktion und 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 filtrierte 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 h 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 Muskelerkrankungen sowie akuten Myokardinfarkt.

Diagnostische Wertigkeit. Mit der Einführung der Troponinbestimmungen hat die Bedeutung der Myoglobinbestimmung im Urin als Nachweismethode für in den letzten 24 h 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.

Myo-Inosit

▶ **Vitaminoid**

Myosin

K.J. LACKNER, 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.

i Myosin ist ein Makromolekül mit einer Molmasse von 520 kDa, das aus sechs 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 zwei leichte Ketten mit einer Molmasse von 15 bzw. 22 kDa an (▶ **Myosin-Leichtketten**). An der Kopfregion ist die ATPase-Aktivität des Myosins lokalisiert, die essentiell 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 Aktin-Filamentes zu bewirken. Die menschlichen Myosine lassen sich grundsätzlich in zwei Gruppen unterteilen:

- konventionelles Myosin (Typ-II-Isoform) bildet die Muskelfilamente und
- unkonventionelle Myosine, die keine Filamente formen.

Das konventionelle Myosin II wird beim Menschen von 15 Genen kodiert, die für die verschiedenen Varianten der Schwerkette 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, XVII) werden von ~25 verschiedenen Genorten kodiert. Sie sind an verschiedenste Funktionen wie Zellbewegung, Chemotaxis, Phagozytose, Endozytose, intrazelluläre und Membran-Transport, Signalübertragung, Zytokinese, Zellwachstum oder Bewegung der Stereozilien des Innenohrs beteiligt.

Für einige genetische Erkrankungen und Syndrome konnten entsprechende Mutationen der Myosin-Gene 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. Hartman MA, Finan D, Sivaramakrishnan S, Spudich JA (2011) Principles of unconventional myosin function and targeting. *Annu Rev Cell Dev Biol* 27:133–155

Kendrick-Jones J, Hodge TP, Lister IMB et al (2004) Myosin superfamily. Online-Ressource: <http://www.proweb.org/myosin/Review/articleframe.html> (Stand: 21.10.2004)

Tardiff JC (2004) Myosin at the heart of the problem. *N Engl J Med* 351:424–426

Myosin-Leichtketten

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. myosin light chains

Definition. Leichte Myosinketten sind Bestandteil des Myosinmoleküls, die an der Modulation der Myosin-Aktin-Interaktion beteiligt sind.

i Es existieren zwei Arten von Myosinleichtketten, eine essentielle (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 phosphorylierbare 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 %) unge-

bunden im Zytoplasma vor und ist bei einem Myokardinfarkt früh im Blut nachweisbar (3–6 h 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 Akut-Diagnose 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.

Literatur. Kemp M, Donovan J, Higham H et al (2004) Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 93:63–73
 Hillis GS, Zhao N, Taggart P et al (1999) Utility of cardiac troponin I, creatine kinase-MB(mass), myosin light chain 1, and myoglobin in the early in-hospital triage of „high risk“ patients with chest pain. *Heart* 82:614–620

Myosin-Schwerketten

K. J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. myosin heavy chains

Definition. Myosin-Schwerketten sind Proteine des Sarkomers mit strukturellen und funktionellen Eigenschaften.

i Jedes Myosinmolekül besteht aus zwei schweren Ketten und zwei Paaren von Leichtketten (► **Myosin**). Die jeweils 220 kDa schweren Ketten weisen eine Schaft-, eine Hals- und eine Kopfregion auf. Die Struktur der Schaftregion ist zwischen den einzelnen Myosin-Isomeren sehr variabel. Die verschiedenen Domänen der Schaftregion determinieren wahrscheinlich die zelluläre Lokalisation und die Funktion des Myosins. Die Halsregion weist zwischen den verschiedenen Myosin-Isomeren ebenfalls Längenvarianten auf. Sie bindet entweder Calmodulin oder ist an der Bindung der Myosin-Leichtketten beteiligt. Die Kopfregion trägt das katalytisch aktive Zentrum und die Aktin-Bindungsdomäne des Myosins. Alle Myosin-Isomere weisen in dieser Region eine ATPase-Aktivität auf, die für die Motorfunktion essentiell ist. An die Kopfregion binden die Myosin-Leichtketten (► **Myosin-Leichtketten**). Mutationen der schweren Myosinketten gehen mit verschiedenen angeborenen Erkrankungen 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. 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. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I et al (1994) Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994:865–872
 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

Myositis-spezifische Autoantikörper

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

Synonym(e). Myositis-assoziierte Autoantikörper

Englischer Begriff. myositis-specific autoantibodies

Definition. Die Autoimmun-Myositis (idiopathische inflammatorische Myopathien) ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit

Entzündung der Skelettmuskulatur, sie ist mit verschiedenen serologisch identifizierbaren Autoantikörpern assoziiert.

Probenstabilität. Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Analytik. Für den Nachweis Myositis-assoziiierter Autoantikörper in Serum oder Plasma kommen verschiedene Techniken infrage: Indirekte Immunfluoreszenz mit Gewebeschnitten oder Zellkultursubstraten, Enzymimmuntests, Immunblot und andere.

Untersucht werden vorwiegend Autoantikörper der Immunglobulin-klasse IgG, die wichtigsten bekannten Zielantigene sind: PM-Scl-75, PM-Scl-100, Ku, Mi-2, SRP, Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ und Ro-52.

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. Diese Antikörper werden bei 50–70 % der Patienten mit Überlappungssyndrom nachgewiesen (Overlap-Syndrom). Dieses vereinigt Symptome von Polymyositis, Dermatomyositis und systemischer Sklerose (SSc). Patienten mit SSc allein zeigen hauptsächlich Antikörper gegen PM-Scl-75, während bei Patienten mit dem Krankheitsbild des Overlap-Syndroms die Autoantikörper gegen PM-Scl-75 und PM-Scl-100 gerichtet sind. Bei Tests, die ausschließlich Anti-PM-Scl-100 detektieren, bleibt der Hauptanteil an SSc-Patienten unentdeckt.

► **Autoantikörper gegen Ku** kommen mit einer Prävalenz von bis zu 10 % beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) vor. Patienten mit Anti-Ku-Antikörpern zeigen zu je 40 % Symptome einer Myositis oder einer Systemischen Sklerose (SSc).

► **Autoantikörper gegen Mi-2** sind hochspezifisch für eine Dermatomyositis mit Nagelfalz-Hypertrophie. Sie werden bei 15–30 % der Patienten mit Dermatomyositis und bei 8–12 % der Patienten mit idiopathischer Myositis beobachtet.

Autoantikörper gegen SRP präsentieren sich bei Polymyositis und Dermatomyositis, in ca. 5 % der Fälle. Sie sind zudem Marker für die nekrotisierende Myopathie, eine Autoimmunmyopathie, die sich von der Polymyositis unterscheidet, aber typische Hautveränderungen wie die der Dermatomyositis aufweisen kann. Ihre Symptome sind akute, schwere, proximale, symmetrische Skelettmuskelschwäche, Muskelschmerzen, mitunter ist auch der Herzmuskel beteiligt. Extramuskuläre Krankheitszeichen können interstitielle Lungenerkrankungen sein.

Jo-1-Antikörper werden bei Polymyositis mit einer Prävalenz von 25–55 % angetroffen. Sie sind häufig mit gleichzeitig bestehenden anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert wie SLE, SSc, interstitieller Lungenfibrose, Raynaud-Syndrom, Polysynovitis.

PL-7-Antikörper kommen mit einer Prävalenz von ca. 3–6 % bei Myositis vor, z. T. überlappend mit SLE, SSc oder interstitieller Lungenfibrose.

PL-12-Antikörper werden mit einer Prävalenz von bis zu 3 % bei Myositis nachgewiesen.

OJ-Antikörper sind assoziiert mit Myositis (Prävalenz 3 %) und interstitieller Lungenfibrose (Prävalenz 3 %). Weiter findet man OJ-Antikörper bei Raynaud-Syndrom und bei Overlap-Syndrom mit Rheumatoider Arthritis. Hauptsymptome sind Muskelschwäche, z. T. in Verbindung mit Polyarthrit.

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.

Ro-52-Antikörper treten mit einer Prävalenz von 25 % bei Myositis auf. Sie kommen auch bei einigen rheumatischen und nicht-rheumatischen Erkrankungen vor, etwa bei neonatalem Lupus erythematoses mit kongenitalem Herzblock.

Literatur. Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, Miller FW (1992) Antibodies to glycyI-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 35:821–830

- Kato K, Katayama M, Fukatani S, Asano S, Oshima H, Yoshida T, Torikai K, Sudo Y, Yoshida N, Noda Y (1998) Anti-EJ antibody as diagnostic markers for a case of Polymyositis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 87:338–339
- 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. *Autoimmunity Reviews* 1(1–2):17
- Nierengarten MB (2004) Anti-Signal Recognition Particle Autoantibody Not Specific Only For Polymyositis. *Arthritis Rheum* 50:209–215
- Genth E (2005) Inflammatory muscle diseases: Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Internist (Berl)* 46:1218–1232
- Hengstman GJD, Laak HJ ter, Vree Egberts WTM, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, Doria A, Mosca M, Venrooij WJ van, Engelen BGM van (2006) Anti-SRP autoantibodies, marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis.* 65(12):1635–1638
- Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, Usui T, Tanaka M, Nagai S, Umehara H, Mimori T (2006) Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 39:233–241
- Sato S, Kuwana M, Hirakata M (2007) Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 46(5):842–845
- Meyer W, Scheper T, Janssen A, Torkler S, Schlumberger W, Stöcker W (2007) „EUROLINE Myositis-Profil“: Ein neu entwickelter Linienblot zum Nachweis Myositis-assoziiierter Autoantikörper. *Z Rheumatol* 66:98
- Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H (2007) Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: An update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 19:523–529
- Targoff IN (2008) Autoantibodies and their significance in myositis. *Curr Rheumatol Rep Aug*;10(4):333–340
- 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 Research & Therapy* 11:R22
- Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ (2009) Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* Jun;48(6):607–612

Myristinsäure

► Fettsäuren

m/z-Skala

► Massenspektrometrie