

N

2n

- ▶ [Diploidie](#)

5'-N

- ▶ [5'-Nukleotidase](#)

Na

- ▶ [Natrium](#)

NAA

- ▶ [N-Acetylasparaginsäure](#)

Nabelschnurblut

W. G. Guder

Synonym(e) [Blut aus dem Nabelstrang](#)

Englischer Begriff umbilical cord blood; cord blood

Definition Blut aus einem der 3 Gefäße des 50–60 cm langen Strangs zwischen Nabel des neugeborenen Kindes und der noch daran befindlichen Plazenta.

Beschreibung Nabelschnurblut kann für Untersuchungen des kindlichen Bluts nach der Geburt verwendet werden. Es stellt, wenn aus den beiden Aa. umbilicales gewonnen wurde, das arterielle Blut des Kinds, aus der V. umbilicalis das aus der Plazenta zum Kind fließende mütterliche Blut dar.

Es dient der Bestimmung der kindlichen ▶ [Blutgruppe](#), von mikrobiologischen, metabolischen und genetischen Untersuchungen in der Perinatalperiode.

Nabelschnurpunktion

- ▶ [Chordozentese](#)

N-Acetylasparaginsäure

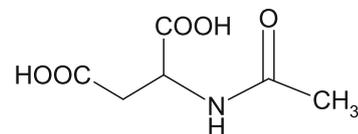
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) [N-Acetylaspartat \(NAA\)](#)

Englischer Begriff *N*-acetylaspartic acid

Definition Die acetylierte Aminosäure kommt im Zentralnervensystem (ZNS) in erster Linie in den Neuronen vor. Sie dient in der klinischen NMR-Spektroskopie als nicht invasiver Indikator für neuronale Funktionsfähigkeit.

Struktur C₆H₉NO₅; Strukturformel:



Molmasse 175,14 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination *N*-Acetylasparaginsäure wird aus Acetyl-CoA und Asparaginsäure durch die NAA-Synthase (AcetylCoA/L-Aspartat-*N*-Acetyltransferase) gebildet. Die NAA Synthase kommt vor allem in den Neuronen vor. Die Aspartoacylase (*N*-Acetylasparagin-Amidohydrolase), ein hydrolytisches Enzym, das die Acetylseinheit wieder abspaltet, kommt dagegen im Myelin und Glia vor.

N-Acetylasparaginsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Ein Defekt der Aspartoacylase (*N*-Acetylasparagin-Amidohydrolase) resultiert in einer übermäßigen Anhäufung von *N*-Acetylasparaginsäure im ZNS. Dadurch wird die normale Myelinisierung behindert, und es kommt zu einer fortschreitenden spongios-schwammigen Degeneration der weißen Hirnsubstanz.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

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

Als Di-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI:1672
- M+ (m/z): 319
- Quant Ion (m/z): 158
- Conf. Ion (m/z): 202

Als Tri-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI:1689
- M+ (m/z): 391
- Quant Ion (m/z): 274
- Conf. Ion (m/z): 184

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

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- Urin (altersabhängig)
 - 0–4 Monate: 0–92 mmol/mol Kreatinin
 - Bis 2 Jahre: 0–56 mmol/mol Kreatinin
 - Bis 10 Jahre: 0–39 mmol/mol Kreatinin
 - >10 Jahre: 0–11 mmol/mol Kreatinin
- 0,17–0,84 μmol/L (Plasma)
- 0,25–2,8 μmol/L (Liquor)

Pathologischer Bereich:

- 60–10.000 mmol/mol Kreatinin (Urin)
- Normal bis 10 μmol/L (Plasma)

Indikation Leukodystrophie, progrediente psychomotorische Retardierung.

Interpretation Eine erhöhte Ausscheidung von *N*-Acetylasparaginsäure im Urin weist auf einen Morbus Canavan, eine leukodystrophe Erkrankung des ZNS infolge einer Defizienz der Aspartoacylase hin.

Diagnostische Wertigkeit Die diagnostische Wertigkeit einer erhöhten Urinausscheidung von *N*-Acetylasparaginsäure für einen Morbus Canavan ist sehr hoch. Eine enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik ist möglich.

Literatur

- Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Al-Qahtani K et al (2007) Quantification of N-acetylaspartic acid in urine by LC-MS/MS for the diagnosis of Canavan disease. *J Inher Metab Dis* 30:612
- Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

N-Acetylaspartat (NAA)

► N-Acetylasparaginsäure

N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) β-Hexosaminidase; β-NAG; EC 3.2.1.30

Englischer Begriff *N*-acetyl-β-D-glucosaminidase; *N*-acetyl-β-D-hexosaminidase

Definition β-NAG ist eine weit verbreitete, lysosomale Glykosidase des Glykosaminoglykan-, Glykoprotein- und Glykolipidabbaus, deren Aktivitätsanstieg im Serum zur Diagnostik und Verlaufskontrolle fibroproliferativer chronisch-aktiver Lebererkrankungen eingesetzt wurde. Eine gewisse Bedeutung hat unverändert die Enzymaktivitätsbestimmung im Urin bei Verdacht auf Frühformen der tubulären Proteinurie.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das nahezu ubiquitär vorkommende, hochmolekulare (Molmasse 130 kDa), lysosomale Enzym tritt mit hohen Aktivitäten in Thymus, Nebennieren, Hoden, Leber, Milz, Niere und Pankreas auf und spaltet die β -glykosidische Bindung von *N*-Acetyl-Glukosaminiden und *N*-Acetyl-Galaktosaminiden im Katabolismus der Glykokonjugate.

Funktion – Pathophysiologie Aktivitätserhöhungen im Serum des vorwiegend in Hepatozyten, aber auch in Kupferzellen und Gallengangsepithelzellen vorkommenden Enzyms treten u. a. bei fibrotischen chronisch-aktiven und cholestatischen Lebererkrankungen auf. Da β -NAG wegen seiner Größe glomerulär nicht filtriert wird, ist seine Anwesenheit im Urin auf die Sekretion aus den Tubuluszellen zurückzuführen. Eine Vermehrung der NAG-Sekretion in den Urin wird deshalb als diagnostisches Merkmal beginnender tubulärer Schädigungen postuliert. So wurde eine Erhöhung der NAG-Aktivität im Urin als Frühsymptom der Nephrotoxizität von Medikamenten, bei diabetischen Nephropathien und bei Hypertonien beschrieben.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Heparin-Plasma, Urin.

Probenstabilität Analyt ist für 15 Tage bei 4 °C stabil.

Analytik Das Substrat *p*-Nitrophenyl-*N*-Acetyl- β -D-Glukosaminid wird bei pH 4,3 gespalten. Die Reaktion wird mit einem Glyzin-NaOH-Puffer (pH 10,5) terminiert. Freigesetztes *p*-Nitrophenol im Überstand wird fotometrisch bei 405 nm gemessen.

Referenzbereich – Erwachsene 10–32 U/L, Messtemperatur 37 °C.

Indikation Diagnostik und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen, tubuläre Nephropathie.

Interpretation Heute kaum noch von diagnostischem Interesse. Chronisch aktive Lebererkrankungen und akute Hepatitis führen zu stark erhöhten β -NAG-Aktivitäten, die mit dem Grad der Fibrogenese und mit Nekroseparametern korrelieren sollen. Erhöhte β -NAG-Ausscheidung bei tubulärer Nephropathie.

Diagnostische Wertigkeit Untersuchungen weisen auf diagnostisch unzureichende Vorhersagewerte, mangelnde Organspezifität und Krankheitsspezifität hin. Eine Verbesserung der diagnostischen Kriterien lässt sich durch Kombination mit der Bestimmung der ▶ [Monoaminoxidase im Serum](#) erreichen. β -NAG ist heute durch andere ▶ [Fibrosekenngrößen](#) ersetzt.

Literatur

Gressner AM, Roebruck P (1982) Predictive values of serum N-acetyl-b-D-glucosaminidase for fibrotic liver disorders – correlation with monoamine oxidase activity. Clin Chim Acta 124:315–326

N-Acetylglucosaminyltransferase-Mangel

▶ [HEMPAS-Antigen](#)

N-Acetyl-5-Methoxytryptamin

▶ [Melatonin](#)

N-Acetylneuraminsäure

▶ [Sialinsäuren, freie und gebundene](#)

N-Acetylneuraminsäure, lipidgebundene

▶ [Sialinsäure, lipidgebundene](#)

N-Acetylprocainamid

▶ [Procainamid](#)

N-Acetyltaurin

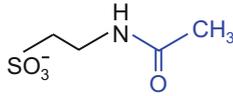
T. Arndt

Synonym(e) NAcT; NAT

Bestandteile Begriff N-acetyltaurine

Definition Reaktionsprodukt aus der Aminosäure ▶ **Taurin** und ▶ **Acetat**, das in erhöhten Konzentrationen nach Konsum von ▶ **Ethanol** und/oder schwerer körperlicher Belastung (Ketoazidose) im Urin ausgeschieden wird.

Struktur von N-Acetyltaurin (Taurin = schwarz, Acetatrest = blau):



Beschreibung N-Acetyltaurin wurde vor Kurzem als ein bisher unbekannter, quantitativ eher unbedeutender Metabolit aus dem Ethanolstoffwechsel entdeckt. Es entsteht in einer enzymatischen, nicht ATP-abhängigen und nicht über Acetyl-CoA verlaufenden, Veresterung von Taurin mit dem aus dem Ethanolstoffwechsel anflutenden Acetat unter Beteiligung eines bisher noch nicht näher spezifizierten, zytosolischen Metalloenzym, wobei (in Mäusen) Nierengewebe die höchste NAcT-Synthase-Aktivität aufwies.

In einem Trinkversuch (Blutalkoholkonzentration 0,8 g/kg) wurden im Urin nach ca. 3–6 Stunden NAcT-Spitzenkonzentrationen von $14 \pm 2,6 \mu\text{g/mL}$, Bereich 9–17,5 $\mu\text{g/mL}$, erreicht. Nach ca. 24 Stunden hatte sich die NAcT-Ausscheidung normalisiert (ca. 1,0–2,3 $\mu\text{g/mL}$) (Luginbühl et al. 2016).

Erhöhte NAcT-Ausscheidungen sind auch bei Hyperacetatämie zu erwarten, z. B. bei diabetischer Stoffwechsellaage, Störungen des Säure-Basen-Haushalts oder nach schwerer körperlicher Belastung (Marathonlauf). Ob und wie die Aufnahme großer Mengen an Taurin, z. B. über sog. Energy Drinks, die Bildung und Ausscheidung von N-Acetyltaurin beeinflusst (erhöht) ist derzeit nicht untersucht. Für die NAcT-Analytik wurden LC-MS/MS-Verfahren mit deuteriertem NAcT (Luginbühl et al. 2016) oder N-Propyltaurin als internem Standard beschrieben. Zuverlässige Referenzbereiche bzw. Entscheidungsgrenzen liegen derzeit noch nicht vor.

Die diagnostische Aussagekraft von NAcT im Urin als Kenngröße einer Hyperacetatämie oder einer Ethanolaufnahme kann derzeit noch nicht bewertet werden.

Literatur

- Luginbühl M, Rutjens S, König S, Furrer J, Weinmann W (2016) N-acetyltaurine as a novel urinary ethanol marker in a drinking study. *Anal Bioanal Chem* 408:7529–7536
- Shi X, Yao D, Chen C (2012) Identification of N-acetyltaurine as a novel metabolite of ethanol through metabolomics-guided biochemical analysis. *J Biol Chem* 287:6336–6349

Nachbesichtigung

- ▶ **Blockieren**

Nachforderung

- ▶ **Parameternachforderung**

Nachttest odds

- ▶ **A posteriori odds**

Nachweis, biologischer

- ▶ **Bioassay**

Nachweis Drogenkonsum

- ▶ **Drogenscreening**

Nachweisempfindlichkeit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff capability of detection

Definition Empfindlichkeit eines Messgerätes, auf Änderungen der Eingangsgröße dX mit Änderungen in der gemessenen Größe dY zu antworten.

Beschreibung Die Nachweisempfindlichkeit immunchemischer Methoden hängt ab von

- der Anzahl der Signale, die in der Zeiteinheit von einer definierten Menge markierter Moleküle generiert wird,
- dem Verhältnis gemessener Signale zu generierten Signalen (Zähl- oder Messausbeute),
- der Intensität des Hintergrundsignals, vor dem das spezifische Signal gemessen wird (Signal-Rauschen-Verhältnis).

Literatur

- DIN ISO 11843-1:2004-09: Erkennungsfähigkeit - Teil 1: Begriffe (ISO 11843-1:1997 einschließlich Technisches Korrigendum 1:2003), Beuth-Verlag, Berlin
- Thomas L (Hrsg) (2008) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1915–1937

Nachweisgrenze

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff detection limit; limit of detection

Definition ▶ **Messwert**, den man mittels eines vorgegebenen Messverfahrens (s. ▶ **Messverfahren**) erhält, für das die Wahrscheinlichkeit, fälschlich das Fehlen einer Komponente in einem Material anzugeben, β ist, bei einer Wahrscheinlichkeit von α , ihre Anwesenheit fälschlicherweise anzugeben (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Nachweisverfahren

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff qualitative analysis

Definition Verfahren zum qualitativen Nachweis von Bestandteilen.

Beschreibung Die Verfahren sollen in der Regel die betreffenden Bestandteile spezifisch und der Indikation angemessen empfindlich qualitativ erfassen.

NaCl-Einkristalle

▶ **Infrarot-Spektrometrie**

NaCl-Küvetten

▶ **Küvette**

NACt

▶ **N-Acetyltaurin**

N-Acylsphingosin

▶ **Ceramid**

NAD

▶ **Niacin**

Nadeln zur Blutentnahme

W. G. Guder

Synonym(e) **Butterfly-Nadeln**; **Kanüle**

Englischer Begriff blood collection needles; hypodermic needles; butterfly type needles

Definition Nadeln zur Blutentnahme umfassen alle Kanülen, die geeignet sind zur arteriellen oder venösen Blutentnahme einschließlich ihrer Kombination mit therapeutischen Injektionen, Infusionen oder anderen Maßnahmen.

Beschreibung Zur diagnostischen ▶ **Blutentnahme** werden Nadeln verwendet, die möglichst schonend erlauben, in Venen oder Arterien einzudringen und mit Aspiration oder Vakuumsystem Blut zu entnehmen. Hierzu wird die im Luer-System, das den Anschluss an Probenbehälter, Verbindungsstücke und Infusionsbestecke ermöglicht, definierte Ausführung mit 20–22 gauge (0,9–0,7 mm Durchmesser) empfohlen. Für Kinder und kleine Venen bei Erwachsenen (z. B. am Handrücken) werden auch kleinere Nadeln von 0,5–0,6 mm (23–25 gauge) Durchmesser, versehen mit „Schmetterlingsflügeln“ (Butterfly), angeboten. Für die arterielle Blutentnahme sind die Nadeln oft fest mit dem Blut aufnehmenden Behälter verbunden, um eine sichere Entnahme durch den arteriellen Druck zu ermöglichen.

Literatur

Guder WG, Hagemann P, Wisser H, Zawta B (2006) Fokus Patientenprobe. Compendium Präanalytik. CD-ROM. BD-Deutschland, Heidelberg

Nadelschutzkappen

W. G. Guder

Synonym(e) Schutzbehälter; Sicherheitsnadeln

Englischer Begriff safety shield; needle container; safety needle

Definition Konstruktionen, die vor, während und/oder nach Benutzung einer Nadel zur Blutentnahme die Nadeln abdecken und damit die Sterilität erhalten und eine Infektion, insbesondere durch Nadelstichverletzung während des Transports, der Lagerung, Vorbereitung der ▶ [Blutentnahme](#) und der Entsorgung der Nadeln verhindern.

Beschreibung Nadeln zur Blutentnahme werden in verschlossenen Hüllen geliefert, die sich kurz vor der Einführung der Nadeln in die Haut abnehmen und nach Verwendung der Nadeln wieder aufsetzen lassen. Neuerdings werden Sicherheitsnadeln angeboten, bei denen die Kappe während der Injektion ausgeklappt werden kann und durch Einklappen nach der Blutentnahme die Nadel abdeckt (Safety multifly-needle, Fa. Sarstedt; Eclipse, Fa. Becton Dickinson).

Literatur

- Guder WG, Hagemann P, Wisser H, Zawta B (2006) Fokus Patientenprobe. Kompendium Präanalytik. CD-ROM/BD, Heidelberg
- Schlueter K, Church S (2015) BD preanalytical Systems – Diagnostic sample collection. In: Guder WG, Narayanan S (Hrsg) Preexamination procedures in laboratory diagnostics. Walter de Gruyter, Berlin/Boston, S 238–247
- Seipelt C (2015) Materials and techniques of sampling blood by Sarstedt. In: Guder WG, Narayanan S (Hrsg) Preexamination procedures in laboratory diagnostics. Walter de Gruyter, Berlin/Boston, S 231–237

Nadelstichverletzung

W. Stöcker und W. Schlumberger

Englischer Begriff needlestick injury

Definition Verletzung durch Injektionsnadeln, im weiteren Sinne jegliche Stich-, Schnitt- und Kratzverletzung der Haut durch Nadeln, Kanülen, Skalpelle und andere scharfe Gegenstände, die mit Blut verunreinigt waren, unabhängig davon, ob die Wunde geblutet hat oder nicht.

Beschreibung Die gefährlichsten Erreger bei einem transdermalen Blut-zu-Blut-Kontakt sind das Hepatitis-B-Virus, das ▶ [Hepatitis C-Virus \(HCV\)](#) und das humane Immundefizienz-Virus (▶ [HIV-1 und -2](#)). Gefährdet sind insbesondere die Angehörigen der Medizinberufe, einschließlich Beschäftigten in Rettungsdienst und Labor. Aber auch Reinigungsfachkräfte verletzen sich oft mit kontaminierten Kanülen oder Skalpellen, die nicht fachgerecht entsorgt wurden.

Für das Risiko einer Infektion nach einer Nadelstichverletzung ist der Infektionsstatus der Quellperson ausschlaggebend, und wenn diese nicht ermittelbar ist, die Prävalenz gefährlicher Erreger in der behandelten Patientengruppe.

Die folgenden Maßnahmen sind immer nach einer Stich- oder Schnittverletzung durchzuführen:

- Die Wunde ist sofort zum Bluten anzuregen, dies geschieht am besten durch Druck auf das umliegende Gewebe und sollte 1–2 Minuten durchgeführt werden. Hierdurch sollen bereits eingedrungene Erreger ausgeschwemmt werden.
- Im Anschluss sollte die Wunde mit einem viruswirksamen Desinfektionsmittel (z. B. 80 % iger Ethanol in Kombination mit PVP-Iod) ausgiebig (mindestens 5 Minuten lang) desinfiziert werden. Dabei sollte die Wunde möglichst aufgespreizt werden, mit Überschreitung der Schmerzgrenze.
- Die Wunde kann im Anschluss durch einen sterilen Verband geschützt werden. Empfohlen wird das Anlegen eines antiseptischen Wirkstoffdepots, z. B. auf Ethanolbasis (80 %).

In Sonderfällen (z. B. Hochrisikobereich) empfiehlt es sich, eine rasche Wundexzision vorzunehmen. Jede infektionsrelevante Nadelstichverletzung ist dem Betriebsarzt zu melden und wird als Arbeitsunfall gewertet.

Beim Verletzten, und möglichst auch bei der Infektionsquelle, sind Blutproben zum Nachweis von Hepatitis-B-, Hepatitis-C- und HIV-Markern abzunehmen. Diese Blutproben sind für die Unfallversicherung besonders wichtig, um den Zusammenhang einer eventuell später entdeckten Seroconversion mit dem Unfallgeschehen zu belegen. Kontrolluntersuchungen sind nach 3, 6 und 12 Monaten durchzuführen. Die Kosten hierfür übernimmt die Unfallversicherung/Berufsgenossenschaft.

Man kann Nadelstichverletzungen durch geeignete organisatorische und technische Maßnahmen vorbeugen, zum Beispiel durch den Einsatz geeigneter Kanülenabwurfbehälter und die Verwendung sicherer Instrumente und Verbrauchsmaterialien, wie Einmalartikel für perkutane Eingriffe (Kanülen, Spritzen, Lanzetten), die mit einem Sicherheitsmechanismus versehen sind, der ein unbeabsichtigtes Stechen oder Schneiden nach dem bestimmungsgemäßen Gebrauch verhindert. Weiterhin sollte medizinisches Personal gegen

Hepatitis B (am besten simultan gegen Hepatitis A) geimpft sein. Laufende Kontrollen des Impfschutzes sind unerlässlich.

Nach einer hochrisikoreichen HIV-Exposition durch eine Nadelstichverletzung besteht die Möglichkeit einer vorbeugenden Therapie mit antiretroviralen Medikamenten, die sogenannte Postexpositionsprophylaxe. Die Wirksamkeit dieses Vorgehens ist noch nicht eindeutig belegt, und man muss sich davon überzeugen, ob die Wirkstoffe für die Prophylaxe zugelassen sind. Mit der Therapie sollte möglichst innerhalb der ersten 2 Stunden begonnen werden, spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden. Die Maßnahme erstreckt sich über 2–4 Wochen. Trotz möglicherweise auftretender schwerer Nebenwirkungen sollte sie bis zum Ende durchgeführt werden.

In Einrichtungen mit Gefährdung durch blutübertragbare Krankheitserreger sind die Technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen (TRBA 250) zu befolgen.

Literatur

- Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) (2008) Vorgehen nach Stich- und Schnittverletzungen – Begründung für das Regeluntersuchungsprogramm der BGW. Hamburg
- Wicker S, Gottschalk R, Rabenau HF (2007) Gefährdungen durch Nadelstichverletzungen: Betrachtung aus arbeitsmedizinischer und virologischer Sicht. Dtsch Arztebl 104(45):A 3102–A 3107

NA/DHPG-Quotient

- ▶ [Katecholamine](#)

β-NAG

- ▶ [N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase](#)

Nagao-Isoenzym

- ▶ [Phosphatase, alkalische](#)

Nährboden

- ▶ [Nährmedium](#)

Nährbouillon

- ▶ [Nährmedium](#)

Nährlösung

- ▶ [Nährmedium](#)

Nährmedium

W. Stöcker und W. Schlumberger

Synonym(e) Bouillon; Nährboden; Nährbouillon; Nährlösung; Substrat

Englischer Begriff culture medium; growth media; broth; agar

Definition Medium für die ▶ *In vitro*-Kultivierung von Mikroorganismen, Zellen und Geweben. Es kann in gelierter (Nährboden) oder in flüssiger Form (Nährlösung) vorliegen.

Beschreibung Nährmedien bestehen überwiegend aus Wasser, Nährstoffen und anorganischen Salzen. Weitere spezifische Zusatzstoffe sind Puffersubstanzen, Indikatoren, Farbstoffe, Hemmstoffe, Wachstumshilfsstoffe und – für feste Nährmedien – geeignete Geliemittel (Agarose, Gelatine). Feste Nährmedien werden vor allem zur Darstellung einzelner ortsfester Bakterienkolonien eingesetzt. Flüssige Nährmedien eignen sich zur Anzucht größerer Mengen von Mikroorganismen, Zellen oder Geweben.

Man kann nach 4 Kategorien unterteilen:

- Unterstützende Medien (fördern das Wachstum aller Mikroorganismen ohne Selektion)
- Anreichernde Medien (fördern das Wachstum einer einzelnen Bakterienart)
- Selektive Medien (enthalten Inhibitoren für alle Mikroorganismen außer den Gesuchten)
- Differenzierende Medien (erlauben die Differenzierung gleichzeitig gewachsener unterschiedlicher Mikroorganismen)

Oft stellt man sich Nährmedien aus vorgefertigten, gefriergetrockneten Substratmischungen her. Sie werden mit destilliertem Wasser rekonstituiert und anschließend sterilisiert (mindestens 15 Minuten bei 121 °C). Nach dem Abkühlen

der Lösung werden hitzeempfindliche Zusatzstoffe hinzugefügt, nachdem man sie sterilfiltriert (0,2–0,45 µm Filter) hat. Zum Schluss wird die Lösung in Petrischalen, Teströhrchen, Flaschen oder Bioreaktoren gefüllt.

Literatur

Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS (Hrsg) (2007) Diagnostic microbiology, 12. Aufl. Elsevier, St. Louis, S 93–103

Nahrungsergänzungsmittel

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Nahrungsergänzungstoffe](#)

Englischer Begriff food additives

Definition Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel, die Defizite in der Vitamin- (► [Vitamine](#)), Mineralstoff- und Spurenelementversorgung (► [Spurenelemente](#)) ausgleichen.

Beschreibung Nahrungsergänzungsmittel sind dazu bestimmt, zusätzlich zur üblichen Kost verzehrt zu werden. Sie dienen der Ergänzung der täglichen Nahrung gesunder Personen, wenn die Versorgung durch die gewöhnliche Nahrung unzureichend oder die Ergänzung erwünscht ist. Ihre Zufuhr kann über spezielle Darreichungsformen, wie Tabletten, Pulver, Sirupe o. Ä., oder durch Anreicherung von Lebensmitteln erfolgen. Nahrungsergänzungsmittel sind von Lebensmitteln, die für eine „besondere Ernährung“ (z. B. bei Verdauungs- oder Stoffwechselstörungen) bestimmt sind, und von Arzneimitteln zu unterscheiden. Ihre Anwendung ist durch nationale und EU-Gesetzgebung (EU-Richtlinie 2004/46/EG) streng geregelt. Nach der deutschen Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) sind folgende Mineralstoffe erlaubt: Ca, Cl, Cr, Cu, F, Fe, I, K, Mg, Mn, Mo, Na, P, Se und Zn.

Literatur

Großklaus R (2013) Nutzen-Risiko-Abschätzung von Mineralstoffen – ein Problem bei der Festlegung von Grenzwerten zwischen Essentialität und Toxizität. In: Michalke B (Hrsg) Nutzen-Risiko-Bewertung von Mineralstoffen und Spurenelementen. KIT Scientific Publishing, Karlsruhe

Kraus A (2009) Mengen- und Spurenelemente in Nahrungsergänzungsmitteln – erlaubte Substanzen, Mengen, Werbeaussagen. In: Stiefel T (Hrsg) Anwendung und Bedeutung ausgewählter Spurenelemente und Mineralstoffe in der Medizin. Herbert Utz Verlag, München, S 4–7

Mette T (2002) Nahrungsergänzung – Rechtliche Aspekte. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 728–739

Nahrungsergänzungstoffe

► [Nahrungsergänzungsmittel](#)

► [Nickel](#)

Nahrungskarenz

► [Nüchternheit](#)

NANA

► [Sialinsäuren, freie und gebundene](#)

N-Antigen

► [MNS-Blutgruppensystem](#)

NAP-1

► [Interleukin-8](#)

NAPA

► [Procainamid](#)

α-Naphthylacetat-Esterase-Reaktion

H. Baum

Synonym(e) [Esterasenachweis mit α-Naphthylacetat](#)

Englischer Begriff α-naphthyl acetate esterase reaction

Definition Zytochemische Methode zum Nachweis der α -Naphthylacetat-Esterase in Leukozyten.

Physikalisch-chemisches Prinzip α -Naphthylesterasen spalten im Reaktionsansatz α -Naphthylacetat zu Essigsäure und α -Naphthol. Das α -Naphthol reagiert mit einem Diazoniumsalz zu einem wasserunlöslichen rotbraunen Azofarbstoff.

Einsatzgebiet Klassifizierung von akuten Leukämien, Differenzierung der monozytären Zellen.

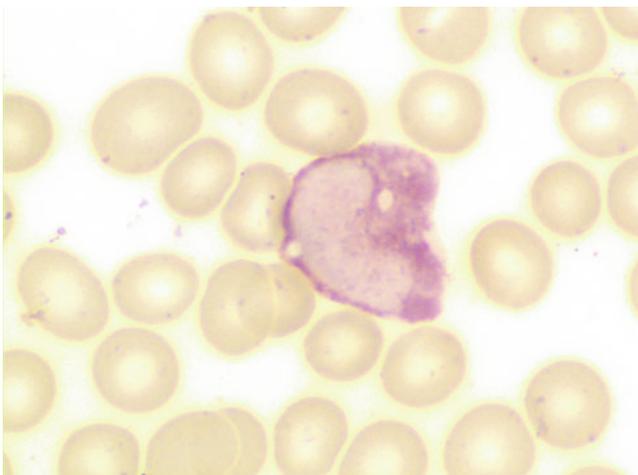
Untersuchungsmaterial Ausstrichpräparat des peripheren Blutes oder Knochenmarks.

Fehlermöglichkeit Reaktionslösungen nicht frisch.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Handmethode; Färbelösung muss jedes Mal frisch hergestellt werden.

Bewertung – Methodenhierarchie Die Reaktion zeigt ein rotbraunes diffuses bis granuläres intrazytoplasmatisches Muster. Im peripheren Blut zeigen Monozyten eine starke Aktivität, während Granulozyten negativ sind und Lymphozyten eine punktförmige Aktivität aufweisen. Im Knochenmark zeigen vor allem Monozyten, Makrophagen und Megakaryozyten die stärkste Aktivität, Lymphozyten, Plasmazellen wie auch Myelozyten und Promyelozyten eine schwache Aktivität. Durch Einstellung der Färbelösung sollte so gewählt werden, dass möglichst nur monozytäre Zellen eine deutliche Reaktionsbereitschaft zeigen.

Folgende Abbildung zeigt einen Monozyten mit positiver α -Naphthylacetat-Esterase-Reaktion (peripheres Blut, 1000 \times May-Grünwald-Giemsa-Färbung).



Literatur

Löffler H. 1998 Zytochemische Methoden. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik, Springer, Berlin, S 195–196

Naphthylamidase

► [Leucinarylamidase\(n\)](#)

NARC1

► [Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9](#)

Narcein, in Opium

► [Mohn](#)

Narcotin, in Opium

► [Mohn](#)

NAT

► [N-Acetyltaurin](#)

National Center for Biotechnology Information

► [NCBI](#)

National Cholesterol Education Program

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [NCEP](#)

Englischer Begriff National Cholesterol Education Program

Beschreibung Das NCEP wurde im Jahr 1985 vom National Heart, Lung, and Blood Institute der USA ins Leben gerufen. Es wurden u. a. Diagnose- und Behandlungsempfehlungen für Fettstoffwechselstörungen vom sog. Adult-Treatment Panel sowie Empfehlungen zur Laboranalytik erarbeitet, die

der Standardisierung dienen sollen. Die Empfehlungen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen des NCEP wurden inzwischen durch neuere Leitlinien, die von Fachgesellschaften erarbeitet wurden, abgelöst.

National Committee for Clinical Laboratory Standards

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI; NCCLS

Definition NCCLS ist eine im Jahr 1968 von der US-Industrie, -Regierung und professionellen Gesellschaften gegründete Non-Profit-Organisation zur freiwilligen Entwicklung von Konsensusstandards und Richtlinien für die Sicherstellung der Qualität medizinischer Laboruntersuchungen und verwandter Gesundheitsfürsorgeleistungen.

Beschreibung NCCLS ist eine interdisziplinäre, nicht profitorientierte Organisation, die sich der Entwicklung, Verbreitung und dem Gebrauch freiwilliger Konsensusstandards, Richt- und Leitlinien für medizinische Laboratoriumsuntersuchungen und ähnliche Gesundheitsfürsorgeaufgaben widmet. Im Jahr 1968 wurde das National Committee for Clinical Laboratory Standards in den USA durch Zusammenwirken der Industrie, der Regierung und professioneller Gesellschaften (aktive Mitglieder) gegründet, mit dem Ziel, nationale und internationale Standards für das klinische Labor zu entwickeln, zu verbreiten und in Gebrauch zu bringen. In Verbindung mit Konsensusrichtlinien wird ein effizienter und kosteneffektiver Weg zur Verbesserung der Laboruntersuchungen von Patienten angestrebt. NCCLS ist eine globale Organisation mit weltweiten Aktivitäten zur Qualitätsverbesserung medizinischer Laborprodukte und Praktiken sowie Informationen über optimierte medizinische Dienste und Entwicklungen nützlicher medizinischer Leistungen. Die Organisation ist akkreditiert beim American National Standards Institute (ANSI) und trägt, entsprechend der weltweiten Aktivität, den aktuellen Namen Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Adresse:

940 West Valley Road, Suite 1400
Wayne, PA 19087-1898
USA
Tel.: +1 610 688 0100
Fax: +1 610 688 0700
E-Mail: exoffice@clsi.org
Internet: www.clsi.org

Natrium

O. Müller-Plathe

Synonym(e) Na

Englischer Begriff sodium

Definition Natrium (chemisches Symbol: Na) ist mengenmäßig das wichtigste Kation des extrazellulären Raums.

Molmasse Relative Atommasse: 22,9897.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Aufnahme und Bedarf: Die tägliche Natriumzufuhr liegt bei etwa 150 mmol. Na wird im Wesentlichen als NaCl mit der Nahrung aufgenommen. Minimaler Kochsalzbedarf ca. 1 g/Tag. Die reale Aufnahme liegt in den meisten Industrieländern mit etwa 10–12 g/Tag doppelt so hoch wie der Idealwert von 5–6 g/Tag. Ein Umsatz entsprechend 10 g NaCl entspricht etwa 8 % des extrazellulären Natriums. Durch starkes Schwitzen kann der NaCl-Bedarf erheblich steigen.

Bestand: Bei 70 kg KG etwa 4200 mmol (60 mmol/kg), davon rasch austauschbar 2800 mmol.

Verteilung:

- Extrazellulärer Raum, ohne Knochen (EZR) 50 %
- Knochensubstanz 40 %
- Transzellulärer Raum 8 %
- Intrazellulärer Raum (IZR) 2 %

Die Menge des extrazellulären Natriums bestimmt normalerweise das Volumen des EZR.

Elimination: Mit dem Urin >90 %, mit dem Stuhl <10 %, ggf. erhebliche Anteile mit dem Schweiß.

Natriumfraktionen im Plasma:

- Ionisiertes (freies) Natrium (Na⁺) 98,5 %
- Komplex an Karbonat und Hydrogenkarbonat gebunden 1,0 %
- An Protein gebunden 0,5 %

Der Aktivitätskoeffizient beträgt 0,75 (► **Elektrolyte**).

Funktion – Pathophysiologie Regulation der Ausscheidung: Sie muss im Zusammenhang mit dem ► **Wasserhaushalt** gesehen werden. Na⁺ wird glomerulär filtriert und zu 80 % im proximalen Tubulus aktiv reabsorbiert, zusammen mit Cl⁻ und der osmotisch äquivalenten Menge H₂O. Im absteigenden Teil der Henleschen Schleife wird H₂O infolge

der hohen ▶ **Osmolalität** im Nierenmark passiv reabsorbiert. Im aufsteigenden Teil wird Cl^- aktiv reabsorbiert, Na^+ folgt. Die Feineinstellung erfolgt im distalen Tubulus unter dem Einfluss von ▶ **Aldosteron**, das die Reabsorption von Na^+ im Austausch mit K^+ (und H^+) stimuliert. In den Sammelrohren wird unter dem Einfluss des antidiuretischen Hormons (ADH; ▶ **Antidiuretisches Hormon**) die Reabsorption von H_2O durch Beeinflussung der Permeabilität gesteuert. Im Endharn erscheint normalerweise etwa 1 % des filtrierten Natriums.

Folgen von Hypo- und Hypernatriämie Hyponatriämie führt zur Wasserverschiebung in den IZR, bei starker Ausprägung mit dem Risiko der Hirnanschwellung (Stupor, Koma, Anorexie und Krämpfe).

Hypernatriämie führt normalerweise zu starkem Durstgefühl und ADH-Ausschüttung. Bleibt die Hypernatriämie bestehen, tritt intrazellulärer Volumenverlust ein, der vor allem die Gehirnfunktion gefährdet. Es kann zu Tremor, Ataxie, Hyperreflexie, Verwirrung, Koma und sogar zum Tode kommen, besonders bei rascher Entwicklung. Der drohende Volumenverlust der Gehirnzellen wird abgemildert durch Bildung sogenannter idiogener Osmole (Glutamat, Taurin, Glutamin, Myoinositol, Kreatin und weitere kleinmolekulare Substanzen) in der Zelle. Wegen dieser Vorgänge ist vor einer zu raschen Korrektur einer länger bestehenden Hypernatriämie dringend zu warnen, weil dabei aus der kompensatorischen intrazellulären Anreicherung eine gefährliche Volumenzunahme der Hirnzellen resultieren kann.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Für herkömmliche Messung als Gesamtnatrium: Heparinplasma oder Serum nach venöser Abnahme.

Für Messung als „ionisiertes Natrium“: Heparinblut, am besten in einer mit lyophilisiertem, elektrolytadaptiertem Heparin präparierten Plastikspritze abgenommen.

Urin: Einzelproben oder 24-Stunden-Sammelurin.

Weitere Flüssigkeiten: gastrointestinale Sekrete, Drainageflüssigkeiten, Schweiß u. a. zur Feststellung von Elektrolytverlusten.

Probenstabilität Plasma, Serum: bei 25 °C 4 Tage, bei 4–8 °C 2 Wochen, bei –20 °C 1 Jahr; bei Aufbewahrung über mehr als 4 Tage Abtrennung von Erythrozyten erforderlich. Schutz vor Verdunstung!

Heparinblut: Messung innerhalb von 1 Stunde.

Urin: wie Serum.

Präanalytik Keine besonderen Blutabnahmebedingungen. Für die übliche gemeinsame Messung mit ▶ **Kalium** sind ggf. die strengeren Entnahme- und Stabilitätsregularien für diese Messgröße zu beachten.

Analytik

1. Flammenatomemissionsspektrometrie (FAES; ▶ **Flammenatomabsorptionsspektrometrie/-spektroskopie**), „Flammenphotometrie“: sehr zuverlässiges, mechanisierbares Verfahren mit geringen Reagenzienkosten. Kaum zu integrieren in klinisch-chemische Analysenautomaten. Sicherheitsauflagen wegen der Benutzung brennbarer Gase. Grundlage der IFCC-Referenzmethode. Impräzision unter Routinebedingungen <0,8 %.
2. ▶ **Ionenselektive Elektrode** (ISE, indirekt) nach Verdünnung der Probe: meistens Na-spezifische Glaselektrode, aber auch Membranelektroden mit Ionencarrier. Weit verbreitetes Routineverfahren, mechanisierbar und gut in Analysenautomaten zu integrieren. Impräzision unter Routinebedingungen <1,5 %.
3. Enzymatische Methode: Aktivierung des Enzyms β -Galaktosidase (EC 3.2.1.23) zur Spaltung von 2-Nitrophenyl- β -D-galaktopyranosid, wobei als Chromophor 2-Nitrophenol freigesetzt wird, das bei Wellenlänge 415 nm gemessen werden kann.
4. Ionophormethode: photometrische Methode mithilfe eines Na-spezifischen makrozyklischen Ionophors, dessen Chromophoranteil bei Bindung von Na an den Ionophoranteil sein Absorptionsspektrum ändert.
5. ▶ **Ionenselektive Elektrode** (ISE, direkt) im unverdünnten Heparinblut oder Heparinplasma: sehr schnelle Messung im Vollblut (<1 Minute), ohne den Aufwand der Zentrifugation und der Probendilution. Vermeidung der Pseudo-hyponatriämie bei erhöhtem Protein- oder Lipidgehalt. Nicht geeignet für Messungen in anderen Flüssigkeiten als Blut oder Plasma.

Die Methoden 3 und 4, die ohne zusätzliche ▶ **Messeinrichtungen** in Analysenautomaten integriert werden können, sind wegen höherer Kosten weniger verbreitet.

Die Methoden 1–4 erfassen messtechnisch unmittelbar die molare Natriumkonzentration im Plasma. Sie sind auf den Konzentrationsbereich im Plasma eingestellt. Bei Messungen in anderen Medien muss auf den Linearitätsbereich der Methode geachtet und ggf. die Verdünnung entsprechend angepasst werden.

Die Methode 5 erfasst messtechnisch die Aktivität des ionisierten Natriums im Plasmawasser, also die molale Aktivität (▶ **Elektrolyte**). Durch ein entsprechendes Kalibrationsverfahren (▶ **Kalibrierung**) wird das Messsignal jedoch auf ein Plasma mit normalem Protein- und Lipidgehalt, also auf ein etwa 7,2 % größeres Verteilungsvolumen bezogen, um die Ergebnisse kompatibel mit denen der konventionellen Natriumbestimmung zu machen. Es handelt sich also um eine „justierte Molalitätsmessung“, für die in Analogie zum Ionisierten ▶ **Calcium** die Bezeichnung „ionisiertes Natrium“ vorgeschlagen wurde.

Konventionelle Einheit mval/L oder mEq/L.

Internationale Einheit mmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 1.

Referenzbereich – Erwachsene Plasma, Serum 135–145 mmol/L.

24-Stunden-Urin 40–250 mmol/Tag.

Referenzbereich – Kinder Plasma, Serum 135–145 mmol/L.

24-Stunden-Urin 20–115 mmol/Tag.

Indikation Störungen des Salz- und Wasserhaushalts, intensivmedizinische Überwachung, Kontrolle der Infusionstherapie, Diuretikatherapie, Nierenkrankheiten, Polydipsie, Polyurie, endokrine Erkrankungen (Nebennieren, Hypothalamus, Schilddrüse), Entgleisung anderer Elektrolyte oder des Säure-Basen-Haushalts.

Interpretation Veränderungen des Plasmanatriums lassen nicht immer Rückschlüsse auf gleichsinnige Veränderungen des Natriumbestandes zu. Natriumergebnisse müssen mit Blick auf den Wasserhaushalt interpretiert werden, da Volumenänderungen das Plasmanatrium durch Dilution (Hyponatriämie) oder Konzentration (Hypernatriämie) beeinflussen können.

Hyponatriämie Sie zeigt – mit einer Ausnahme – Hyposmolalität im EZR an. Die Ausnahme ist die Hyponatriämie bei starker Anreicherung osmotisch aktiver Substanzen wie Glukose, Fruktose, Mannitol und Sorbitol. Diese Zustände machen sich durch eine erhöhte osmotische Lücke bemerkbar (► **Osmolalität**).

Hyperlipidämie oder Hyperproteinämie können bei konventioneller Bestimmung des Gesamtnatriums, nicht jedoch mit der direkten ISE-Technik im unverdünnten Blut oder Plasma, zum Phänomen der Pseudohyponatriämie führen.

Vorkommen

Hyponatriämie bei Normovolämie (keine Ödeme oder Exsikkose, Urin-Natrium >20 mmol/L):

- SIADH (Syndrome of inadequate ADH secretion)
 - Entzündliche und traumatische Hirnschäden, Hirnblutungen, Hirntumoren
 - Malignome mit parakriner Bildung von ADH oder ADH-ähnlichen Substanzen, besonders kleinzelliges Bronchialkarzinom, Pankreas- und Prostatakarzinom, Lymphome
 - Schwere entzündliche Lungenerkrankungen
 - Endokrine Erkrankungen (Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz)
 - Polydipsie

- Medikamente: Morphin, nicht steroidale Antirheumatika, Carbamazepin, Haloperidol, trizyklische Antidepressiva, Clofibrat, Cyclophosphamid, Vincristin u. a.

Hyponatriämie bei Hypovolämie:

- Durch renale Natriumverluste (Exsiccose, Urin-Natrium >20 mmol/L):
 - Diuretika
 - Osmotische Diurese (Glukose, Harnstoff, Mannitol)
 - Salzverlustniere
 - Mineralokortikoidmangel (z. B. M. Addison)
 - Spironolacton, Kaliumcanrenoat
 - Metabolische Alkalose
 - Ketonurie
 - Proximale renaltubuläre Acidose (Typ II).
- Durch extrarenale Natriumverluste (Exsiccose, Urin-Natrium <10 mmol/L):
 - Erbrechen, Durchfälle, Ileus, Pankreatitis
 - Schwitzen

Hyponatriämie bei Hypervolämie:

- Nierenversagen (Ödeme, Urin-Natrium >20 mmol/L)
- Ödeme kardialen, hepatischen und nephrotischen Ursprungs (Urin-Natrium <10 mmol/L). Es liegt eine ADH- und Aldosteronstimulierung durch Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens trotz extrazellulärer Hypervolämie vor.

Hypernatriämie Sie zeigt ausnahmslos eine Hyperosmolalität im EZR an (Plasmaosmolalität >300 mmol/kg). Zu den besonderen Gefahren der Hypernatriämie s. Pathophysiologie.

Vorkommen

Hypernatriämie bei Normovolämie (Urin-Natrium unterschiedlich): ungenügende Zufuhr von elektrolytfreiem Wasser:

- Zentral bedingte Hypodipsie, Bettlägerigkeit, Schwäche, Koma
- Verlust elektrolytfreien Wassers:
 - Zentraler oder renaler Diabetes insipidus
 - Erhöhte Perspiratio insensibilis: Hyperventilation, Tracheostomie, Schwitzen, Fieber

Die Hypernatriämie bei Normovolämie ist oft nur die Vorstufe für die folgende Konstellation.

Hypernatriämie bei Hypovolämie:

- Renal bedingt:
 - Osmotische Diurese, z. B. bei dekompensiertem Diabetes mellitus

- Diuretische Therapie bei verminderter Wasseraufnahme
- Extrarenal bedingt:
 - Gastrointestinale elektrolytarne Verluste (vor allem Durchfälle bei Kindern)
 - Erhöhte Perspiratio insensibilis

Hypernatriämie bei Hypervolämie (Urin-Natrium >20 mmol/L):

- Primärer Hyperaldosteronismus, Cushing-Syndrom
- Übermäßige Natriumzufuhr (NaHCO_3^- bei Reanimation, Meerwassertrinken bei Schiffbrüchigen, Dialyse gegen Dialysatflüssigkeit mit hoher Na-Konzentration)

Diagnostische Wertigkeit Die klinische Relevanz beginnt <130 und >150 mmol/L. Bei Werten <125 und >155 mmol/L können die beschriebenen neurologischen Symptome auftreten. Bei Natriumkonzentrationen >160 mmol/L besteht akute Lebensgefahr.

Literatur

- Bichet DG, Kluge R, Howard RL, Schrier RW (1993) Pathogenesis of hyponatremic states. In: Seldin DW, Giebisch G (Hrsg) Clinical disturbances of water metabolism. Raven Press, New York
- Howard RL, Bichet DG, Schrier RW (1993) Pathogenesis of hypernatremic and polyuric states. In: Seldin DW, Giebisch G (Hrsg) Clinical disturbances of water metabolism. Raven Press, New York

Natrium-Belastungstest

- ▶ Kochsalz-Belastungstest

Natriumdodecylsulfat-Gel

- ▶ SDS-Gel

Natriumnitroprussid-Test

- ▶ Brand-Test

Natrium-selektive Elektrode

- ▶ Ionenselektive Elektrode

Natrium-selektive Glaselektrode

- ▶ Ionenselektive Elektrode

Natriuretische Peptide

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff natriuretic peptides

Definition Natriuretische Peptide sind eine Gruppe kleiner Peptide mit Hormonwirkung, deren Hauptfunktionen die Reduktion des Plasmavolumens und des Blutdruckes sind.

Struktur Die Gruppe der natriuretischen Peptide besteht aus dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP, 28 Aminosäureresiduen), dem ▶ [Brain natriuretic peptide](#) (BNP, 32 AS) und dem C-natriuretischen Peptid (CNP, 22 AS). Alle natriuretischen Peptide weisen in ihrer Struktur einen Peptidring bestehend aus 17 Aminosäureresiduen (AS) auf, über den sie an spezifische Zellrezeptoren binden. Innerhalb des Peptidrings besteht eine Strukturhomologie von 11 AS.

Molmasse ANP-28: 3,1 kDa; BNP-32: 3,5 kDa; NT-proBNP: 8,5 kDa; CNP-22: 2,2 kDa; CNP-53: 5,8 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Atriales natriuretisches Peptid wird vornehmlich in den Herzvorhöfen synthetisiert. Die ANP-mRNA kodiert für ein Vorläuferprotein (Prä-Pro-ANP, 151 AS). Über intrazelluläre Prozessierung entsteht Pro-ANP (126 AS), das bei der Sekretion in das 28 AS-lange, aktive ANP und ein N-terminales Fragment (98 AS) gespalten wird. Das N-terminale Fragment wird in weitere Fragmente mit physiologischer Wirkung gespalten (proANP1-30: langwirksames natriuretisches Peptid; proANP31-67: Gefäßdilatation; proANP68-98: kaliuretisches Peptid). Dem ANP verwandt ist das im Urin vorkommende und die Diurese fördernde Urodilantin.

Brain natriuretic peptide wurde ursprünglich im Gehirn entdeckt. In größerer Konzentration kommt es jedoch in den Herzventrikeln vor. Die BNP-mRNA kodiert für ein 134 AS-langes Präpropeptid, das ähnlich dem ANP intrazellulär in proBNP (108 AS) prozessiert wird. Bei der Sekretion wird von proBNP ein N-terminales Fragment (NT-proBNP1-76) abgespalten, und es entsteht das aktive BNP77-108. ProBNP und NT-proBNP, nicht aber BNP, werden posttranslational durch Glykosylierung modifiziert.

C-Typ-natriuretisches Peptid wird in 2 Formen von 22 und 53 Aminosäuren Länge im Plasma gefunden. Beide entstehen

aus einem gemeinsamen Vorläufermolekül (proCNP). CNP wird im zentralen Nervensystem, der vorderen Hypophyse, den Nieren und in Endothelzellen synthetisiert.

Der Abbau der natriuretischen Peptide erfolgt intrazellulär enzymatisch nach Internalisierung über den natriuretischen Peptidrezeptor C (NP-C). Zusätzlich werden zirkulierende Peptide durch neutrale Endopeptidasen inaktiviert.

Halbwertszeit ANP: 2,5 Minuten; BNP: 22 Minuten; NT-pro-BNP: 120 Minuten.

Pathophysiologie Natriuretische Peptide wirken über hoch-affine Natriuretische-Peptid-Rezeptoren (NPR) der jeweiligen Zielzellen. Beim Menschen werden 3 verschiedene NPR (NPR-A, -B und -C) exprimiert. Die kardiovaskulären und renalen Effekte der natriuretischen Peptide werden über Bindung an NPR-A (Rezeptor für ANP und BNP) sowie NPR-B (Rezeptor für CNP) vermittelt. NPR-A und -B lösen dabei eine intrazelluläre cGMP-Signaltransduktion aus (► [Guanosinmonophosphat, cyclisches](#)).

Eine Erhöhung der Wandspannung in den Vorhöfen führt zu einer raschen Freisetzung von ANP, eine erhöhte Wandspannung der Ventrikel zu einer Freisetzung von BNP aus den myokardialen Zellen. Beide Peptide führen zu einer Verringerung der kardialen Vor- und Nachlast durch Verringerung des Plasmavolumens und Senkung des Blutdruckes über folgende Mechanismen:

- Verschiebung intravasaler Flüssigkeit nach extravasal (Erhöhung der Gefäßpermeabilität)
- Erhöhung der venösen Kapazität (venöse Dilatation)
- Diurese/Natriurese (Hemmung der ADH- und Aldosteron-Freisetzung sowie Steigerung der glomerulären Filtrationsrate und direkte Hemmung der tubulären Natrium-Rückresorption)
- Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme (Verminderung von Salzappetit und Durst)
- Sympatikolyse (zentrale Hemmung der Katecholamin-Freisetzung)
- Verstärkung des Vagotonus (Senkung der vagalen Erregungsschwelle)
- Verminderte Generation von Angiotensin II (Hemmung der Renin-Freisetzung)

Bei chronischer Herzinsuffizienz (CHI) kommt es zu einem dauerhaften Anstieg der ANP- und BNP-Plasmakonzentrationen, die mit dem Ausmaß der kardialen Dysfunktion korrelieren (insbesondere BNP und sein N-terminales Propeptid, NT-proBNP). In Abhängigkeit vom Schweregrad der CHI kann es bis zu einem >30-fachen Anstieg der ANP- und BNP-Konzentrationen kommen (NYHA-Klasse IV). Zusätzlich sind die Plasmawerte mit der Prognose des Patienten und dem Auftreten von kardialen Arrhythmien korreliert. Mit

fortschreitender Erkrankung kommt es durch Rezeptor-Down-Regulation und beschleunigten intrazellulären cGMP-Abbau durch vermehrte Phosphodiesterase-Aktivität zu einer Abnahme der protektiven Wirkung von ANP und BNP. Insbesondere in der Niere kommt es dadurch zu einem lokalen Übergewicht der Sympathikus- und Angiotensin-II-Wirkung, das zu ► [Natrium-Retention](#) und zunehmender Verschlechterung der Herzfunktion führt.

Beim akuten Koronarsyndrom kommt es Ischämiebedingt zu einer Freisetzung von BNP und NT-proBNP. Die Höhe der Plasmakonzentrationen korreliert dabei mit der zukünftigen Ereignisrate, dem Auftreten einer Herzinsuffizienz und der Mortalität im Verlauf.

Untersuchungsmaterial ► [Brain natriuretic peptide](#); ► [Pro-NT-Brain natriuretic peptide](#).

Analytik ► [Brain natriuretic peptide](#); ► [Pro-NT-Brain natriuretic peptide](#).

Referenzbereich ► [Brain natriuretic peptide](#); ► [Pro-NT-Brain natriuretic peptide](#).

Bewertung ► [Brain natriuretic peptide](#); ► [Pro-NT-Brain natriuretic peptide](#).

Literatur

- Daniels LB, Maisel AS (2007) Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50:2357–2368
- Vasile VC, Jaffe AS (2017) Natriuretic peptides and analytical barriers. *Clin Chem* 63:50–58

Natriuretisches Peptid Typ B

- [Brain natriuretic peptide](#)

Natural-Killer-Group-2-Member-D-Ligands

S. Holdenrieder

Synonym(e) [NKG2DL](#)

Definition Die Natural-Killer-Group-2-Member-D-Ligands (NKG2DL) sind eine Gruppe von aktivierenden Liganden für den NKG2D-Rezeptor, der auf fast allen zytotoxischen

Lymphozyten (► [Lymphozyt](#)) einschließlich den natürlichen Killer-(NK-)Zellen (► [Natural-Killer-Lymphozyt](#)), den ► [CD8-T-Zellen](#) und $\gamma\delta$ -T-Zellen exprimiert wird. Im menschlichen Organismus umfassen sie die ► [Major Histocompatibility Complex](#) (MHC) class I-related chain molecules A and B (MICA; MICB) sowie die Mitglieder der UL16-Binding-Protein-Familie ULBP 1-4, RAET1G und RAET1L.

Beschreibung MICA und MICB sind Typ-I-Transmembran-Glykoproteine mit einer Molekülgröße von ca. 70 und 58 kDa. Sie bestehen aus 3 extrazellulären Domänen ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$), einer hydrophoben, transmembranösen und einer zytoplasmatischen Domäne. Wenngleich die $\alpha 1$ - und $\alpha 2$ -Domänen dem MHC-I-Komplex ähneln, unterscheiden sie sich darin, dass sie keine Antigene präsentieren, nicht mit ► [\$\beta 2\$ -Mikroglobulin](#) assoziieren und nicht ubiquitär exprimiert werden. Vielmehr sind sie durch verschiedene Formen zellulären Stresses u. a. im Zuge von viralen Infektionen, einer malignen Transformation oder zellulären Schäden unterschiedlicher Genese induzierbar. MICA und MICB binden an aktivierende NKG2D-Rezeptoren auf zytotoxischen Lymphozyten (► [Lymphozyt](#)) einschließlich NK-, CD8- und $\gamma\delta$ -T-Zellen und führen über das mit den NKG2D-Rezeptoren-assoziierte zytoplasmatische Adaptermolekül DAP10 zu einer Stimulation der NK- und T-Zellen.

Die ULBP-Familienmitglieder ULBP1-4, RAET1G und RAET1L sind nur entfernt mit den MIC-Molekülen verwandt. Die ► [Aminosäuren](#)-Sequenzen der $\alpha 1$ - und $\alpha 2$ -Domänen sind nur zu 25 % identisch; ferner fehlt den ULBP die Immunglobulin-ähnliche $\alpha 3$ -Domäne.

Die Vielfalt der NKG2D-Liganden mag einerseits durch die unterschiedliche Affinität zu NKG2D-Rezeptoren, ihre unterschiedlichen Expressionsmuster – so wird MICA und MICB überwiegend auf epithelialen Tumoren und ULBP v. a. auf hämatopoetischen Zellen gefunden – und die differenzierte Induktion der hochpolymorphen MICA und MICB durch virale Immuno-evasine. Die Hochregulation von MICA und MICB während der Tumorgenese und die Elimination von Tumorzellen durch aktivierte NK- und CD8-Zellen führte zur Hypothese, dass das NKG2D-/NKG2DL-System ein essenzieller Mechanismus der Immunüberwachung ist, der zur Beseitigung von transformierten, infizierten oder anderen potenziell gefährlichen Zellen beiträgt. Insbesondere im frühen Entwicklungsstadium eines malignen Transformationsprozesses scheint dieser Mechanismus wesentlich zu sein, wie die um 200-fach erhöhte Karzinomrate beim Chediak-Higashi-Syndrom nahelegt, das durch eine abnorme zytotoxische Funktion der NK-Zellen charakterisiert ist. Andererseits können die Blockade oder Ruhigstellung des NKG2D-Systems durch verminderte NKG2DL-Expression auf Tumorzellen oder die proteolytische Abspaltung von NKG2DL zu einer Umgehung der Immunüberwachung führen. Damit übereinstimmend wurden erhöhte Konzentrationen löslicher MICA

und MICB insbesondere bei Tumorpatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gefunden. Andererseits kann die Expression von NKG2DL auf Leukämiezellen auch als Zielantigen für NKG2D-IgG-Fusionsproteine mit modifiziertem Fc-Anteil genutzt werden. Die Affinität zu NK-Zellen kann durch Mutation des Fc-Teils erhöht und eine verstärkte NKG2D-vermittelte Interaktion von NK- und Leukämiezellen erzielt werden. Die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität kann durch Kombination mit Rituximab weiter gesteigert werden. Ähnliche NKG2D-vermittelte Effekte wurden auch bei soliden Tumoren nachgewiesen.

Literatur

- Gonzales S, Groh V, Spies T (2006) Immunobiology of human NKG2D and its ligands. *Curr Top Microbiol Immunol* 298:121–138
- Salih HR, Holdenrieder S, Steinle A (2008) Soluble NKG2D ligands: prevalence, release, and functional impact. *Front Biosci* 13:3448–3456
- Steinbacher J, Baltz-Ghahremanpour K, Schmiedel BJ et al (2015) An Fc-optimized NKG2D-immunoglobulin G fusion protein for induction of natural killer cell reactivity against leukemia. *Int J Cancer* 136:1073–1084

Natural-Killer-Lymphozyt

H. Baum

Synonym(e) [NK-Zelle](#); [Natürliche Killerzelle](#)

Englischer Begriff natural killer cell

Definition Lymphozyt mit direkter zytotoxischer Wirkung.

Beschreibung Die NK-Zelle ist eine lymphatische Zelle mit einer direkten immunologischen Funktion. Morphologisch erscheint diese Zelle meist als größerer ► [Lymphozyt](#) mit azurophilen Granula („large granular lymphocyte“, LGL-Zelle). Immunologisch ist sie durch die Expression der Oberflächenantigene CD16 und/oder CD56 (► [CD16/56](#)) charakterisiert. Eine Subpopulation der NK-Zellpopulation teilt jedoch auch Rezeptoren mit den T-Lymphozyten (► [T-Lymphozyt](#)) und exprimiert dann zusätzlich ► [CD3](#). Die NK-Zelle ist wichtig in der frühen Immunantwort gegen virale, bakterielle und andere Infektionen sowie in der Tumorzellabwehr. Dabei erkennt die NK-Zelle ihr Zielantigen durch spezifische NK-Rezeptoren. Zusätzlich produziert die NK-Zelle immunregulatorische ► [Zytokine](#) und ► [Chemokine](#) und greift somit direkt in die Modulation der spezifischen T- und B-Zell-Immunantwort ein.

Literatur

Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD et al (2004) Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunol Immunother* 53:176–186

Natürliche Killerzelle

- ▶ [Natural-Killer-Lymphozyt](#)

Natürliche Killerzellen (CD3⁻/CD16/56⁺)

- ▶ [CD16/56](#)

N-Benzoyl-Amino-Essigsäure

- ▶ [Hippursäure](#)

N-Benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoessäure-Test

- ▶ [PABA-Test](#)

NBT-PABA-Test

- ▶ [PABA-Test](#)

NCA

- ▶ [Non Cross Reacting Antigen](#)

NCAM

- ▶ [Neural Cell Adhesion Molecule](#)

NCBI

J. Arnemann

Synonym(e) [National Center for Biotechnology Information](#)

Englischer Begriff NCBI; National Center for Biotechnology Information

Definition Das NCBI (deutsch: Nationales Zentrum für Biotechnologieinformation; www.ncbi.nlm.nih.gov) wurde 1988 in Bethesda als zentrales Institut zur Datenverarbeitung und Datenspeicherung in der Molekularbiologie gegründet und gehört zur U.S. National Library of Medicine (NLM).

Beschreibung Das NCBI stellt den Zugang zu bedeutenden Datenbanken auf RNA-, DNA- und Proteinebene sowie zu Literaturdatenbanken (PubMed), medizinisch-genetischen Datenbanken (OMIM) oder Bioinformatiktools. Für den Anwender stehen somit Programme und Datenbanken für Forschung und Entwicklung, teilweise auch interaktiv, sowie zur Ausbildung, wie z. B. Suche nach den richtigen Tools zur Auswertung, zur Verfügung. Das NCBI fördert aber auch die wissenschaftlichen Meetings kleinerer, spezialisierter Gruppen.

Die diversen Datenbanken und auch Auswerteprogramme sind bislang frei zugänglich.

Literatur

www.ncbi.nlm.nih.gov

NCCLS

- ▶ [National Committee for Clinical Laboratory Standards](#)

NCEP

- ▶ [National Cholesterol Education Program](#)

NCI

- ▶ [Ionisationsmethoden \(Massenspektrometrie\)](#)

β N1-Deoxyfructosyl-Hämoglobin

- ▶ Hämoglobin A1c

Nebengruppenmetalle

- ▶ Übergangsmetalle

Nebennierenmark-Hormone

- ▶ Katecholamine

Nebennierenrinden-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Nebennierenrinde

Nebennierenrinden-Hormone

- ▶ Kortikosteroide

Nebenschilddrüsen-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse

Negative Akute-Phase-Proteine (Reaktanten)

- ▶ Anti-Akute-Phase-Proteine

Negative-Ion Chemical Ionization

- ▶ Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

Negative Likelihood Ratio

- ▶ Likelihood Ratio, negatives

Negativer Vorhersagewert

- ▶ Vorhersagewert, negativer

Neher, Erwin

W. Hubl

Lebensdaten Deutscher Biophysiker, geboren am 20. März 1944 in Landsberg am Lech. Bereits im Gymnasium interessierte sich Neher für Kybernetik, Fragen des Nervensystems und Biophysik. Von 1963–1966 Physikstudium an der TU München und ab 1966 an der University of Wisconsin (Madison). Im Jahr 1970 promovierte er am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Seit 1972 ist Neher am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen tätig. Von 1975–1976 arbeitete er als Gastwissenschaftler an der Yale University am Department of Physiology in New Haven in Connecticut. Seit 1983 ist Neher Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen und Leiter der Abteilung Membranbiophysik. Im Jahr 1989 war er als Fairchild Scholar am Californian Institute of Technology tätig. Das gegenwärtige Interesse von Erwin Neher konzentriert sich auf die Auslösung der Hormon- und Neurotransmitterfreisetzung durch Calcium und calciumspezifische Ionenkanäle. Er ist seit 2002 DFG-Teilprojektleiter „Quantitative Molecular Microscopy“ im Projekt zur Molekularphysiologie des Gehirns.

Verdienste Ab 1976 arbeitete Neher mit Bert Sakmann an der Universität Göttingen an der Entwicklung der Patch-Clamp-Technik, welche die Grundlagen für Entdeckungen zur Funktion der Ionenkanäle bildeten. Hierbei gelang es den Forschern, geringe elektrische Ströme zwischen Körperzellen und der Umgebung zu registrieren und damit erstmals den Nachweis zu erbringen, dass in der Zellhülle winzige Kanäle existieren, die den Durchfluss von Ionen (Kalium, Natrium) vom Zellinnern in die Umgebung ermöglichen. Dadurch war es möglich geworden, zahlreiche Erkrankungen mit einer defekten Regulierung des Ionenflusses aufzuklären. Im Jahr 1991 erhielt Neher gemeinsam mit Sakmann den Nobelpreis für Physiologie und Medizin für die Entdeckungen zur Funktion von einzelnen Ionenkanälen in den Zellen. Erwin Neher erhielt ferner eine Ehrenprofessur in Göttingen, 10 Ehrendokortitel auf 4 Kontinenten, im Jahr 1987 den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft, im Jahr 1990 den Niedersächsischen Staatspreis für Wissenschaft und den Bristol-Myers Squibb

Research Award, New York sowie ein Jahr später den Gerard Prize, der American Neuroscience Association.

Literatur

- Frängsmyr T (1992) Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 1991. Nobel Foundation, Stockholm
 Neher E (2015) Merits and limitations of vesicle pool models in view of heterogeneous populations of synaptic vesicles. *Neuron* 87:1131–1142

Nennwert

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff nominal quantity value

Definition Gerundeter oder angenäherter Wert einer charakteristischen Größe eines Messgeräts oder Messsystems (s. ► [Messsystem](#)), der auf dessen sachgemäßen Gebrauch hinweist (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Neocotin

- [Tabak-Alkaloide](#)

Neonatales Serumbilirubin

- [Säuglingsbilirubin](#)

Neopterin

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) [D-Erythro-6-Trihydropropyl-Pterin](#)

Englischer Begriff neopterin

Definition Verbindung, die durch das Enzym GTP-Cyclohydrolase aus Guanosintriphosphat (GTP) synthetisiert wird.

Struktur $C_9H_{11}N_5O_4$.

Molmasse 253,2 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Neopterin wird von humanen ► [Monozyten](#)/► [Makrophagen](#) unter Einfluss von Interferon- γ gebildet.

Halbwertszeit Die biologische Halbwertszeit wird von der renalen Elimination bestimmt.

Funktion – Pathophysiologie Durch Interferon- γ , das im Rahmen entzündlicher Reaktionen von ► [T-Lymphozyten](#) gebildet wird (TH1-Antwort), wird in humanen Monozyten/Makrophagen das Enzym GTP-Cyclohydrolase vermehrt exprimiert. Dieser Vorgang bedingt eine gesteigerte Freisetzung von Neopterin, das in allen Körperflüssigkeiten nachweisbar ist.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, erster Morgenurin, andere Körperflüssigkeiten (Liquor cerebrospinalis, Aszites).

Probenstabilität Bei Raumtemperatur ca. 3 Tage, bei 4 °C ca. 7 Tage.

Präanalytik Lichtgeschützte Probenaufbewahrung.

Analytik Urin: ELISA, RIA oder gleichzeitige Bestimmung von Kreatinin und Neopterin mittels HPLC. Serum und andere Körperflüssigkeiten: ELISA, RIA.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit Urin: $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin. Serum und andere Körperflüssigkeiten: nmol/L .

Referenzbereich – Frauen

Serum	
Alter (Jahre)	Neopterin (nmol/L) (95 %-Perzentile)
19–75	8,7
>75	19,0
Liquor	
Alter (Jahre)	Neopterin (nmol/L) (95 %-Perzentile)
20–60	5,5
Urin	
Alter (Jahre)	Neopterin ($\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin) (97,5 %-Perzentile)
19–25	208
26–35	209

(Fortsetzung)

36–45	239
46–55	229
56–65	249
>65	251

Referenzbereich – Männer Serum und Liquor s. Referenzbereich Frauen. Urin:

Urin	
Alter (Jahre)	Neopterin ($\mu\text{mol/molKreatinin}$) (97,5-%-Perzentile)
19–25	195
26–35	182
36–45	176
46–55	197
56–65	218
>65	229

Indikation

- Verlaufskontrolle von Erkrankungen, die mit einer Aktivierung des zellulären Immunsystems einhergehen, wie z. B. Infektionen durch Viren (HIV), intrazelluläre Bakterien und Parasiten sowie Autoimmunerkrankungen (SLE, rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen).
- Prognostische Aussage über maligne Erkrankungen, Infektionen (bes. HIV), rheumatoide Arthritis, Erkennung immunologischer Komplikationen nach Organtransplantation (Abstoßung, Infektion) und Therapiekontrolle bei antiretroviraler oder antibakterieller Therapie.
- Seltene Stoffwechseldefekte, wie z. B. Biopterin-Biosynthese.
- Patienten mit atypischer Phenylketonurie zeigen erhöhte NeopterinKonzentrationen ohne eine Aktivierung des zellulären Immunsystems.

Interpretation Im Rahmen viraler Infektionen (z. B. Hepatitis-Viren, ► [HIV-1 und -2](#)) steigt die NeopterinKonzentration im Harn bereits vor Auftreten der ersten Symptome und dem Einsetzen der Antikörperbildung ein. Sie korreliert gut mit der Krankheitsaktivität. Einige Studien geben den prädiktiven Wert (► [prädiktive Diagnostik](#)) von Neopterin bei HIV-Infektion gleichwertig mit der Zahl der CD4-positiven Zellen an. Bakterielle Infektionen zeigen im Gegensatz zu Virusinfektion normale oder nur leicht erhöhte Neopterinwerte.

Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen stadienabhängig erhöhte Neopterinwerte. In diesen Fällen ist die Bestimmung im Synovialpunktat aussagekräftiger als in Serum oder Urin. Bei Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen spiegelt die Erhöhung der Neopterinwerte im Serum die Krankheitsaktivität wider.

Nach Transplantation solider Organe (z. B. Niere) können erhöhte Neopterinwerte 2–7 Tage vor Auftreten klinischer Komplikationen auf eine Infektion oder Abstoßungsreaktion hinweisen. Knochenmarktransplantierte Patienten zeigen in der Phase der Knochenmarkaplasie erniedrigte Neopterinwerte. Eine hämatologische Rekonstitution zeigen steigende Werte bereits bis zu 7 Tage vorab an.

Diagnostische Wertigkeit Als Verlaufsparemeter bei Aktivierung des zellulären Immunsystems ist Neopterin unter Berücksichtigung der Nierenfunktion instabileren Parametern (Zytokine wie Interferon- γ) vorzuziehen. Neopterin spiegelt die Wirkung einer Summe von Zytokinen wieder, die Monozyten/Makrophagen im Rahmen entzündlicher Prozesse beeinflussen.

Literatur

Fuchs D, Wachter H (2007) In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

Neoscreening

- [Neugeborenscreening auf Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien](#)

Nephelometrie

- [Immunnephelometrie](#)

Nephrine

- [Katecholamine](#)
- [Metanephrine](#)

NER

- [Nucleotide Excision Repair \(NER\)](#)

Nernst-Gleichung

T. Arndt

Englischer Begriff Nernst equation

Definition Beschreibt die Konzentrationsabhängigkeit des Einzelpotenzials eines Reaktanden in elektrochemischen Gleichgewichtsreaktionen.

Beschreibung Durch Änderung der Konzentration der an einem Redoxsystem beteiligten Reaktionspartner ändert sich die oxidierende bzw. reduzierende Kraft eines Redoxsystems. Es gilt bei Zimmertemperatur von 25 °C die Nernstsche Gleichung:

$$E = E_0 + 0,059/n \times \lg a_{\text{Ox}}/a_{\text{Red}}$$

oder

$$E = E_0 + RT/nF \times \ln a_{\text{Ox}}/a_{\text{Red}}$$

mit E_0 : Standardpotenzial des Redoxpaares (bei Vorliegen einer Lösung von 1 mol/L); n : Zahl der per Redoxgleichung abgegebenen bzw. aufgenommenen Elektronen („Ladungsäquivalent“); a_{Ox} und a_{Red} : Produkte aus den Aktivitäten (in verdünnten Lösungen werden vereinfachend die Konzentrationen eingesetzt) der Reaktionsteilnehmer auf der Oxidations- und Reduktionsseite der Redox(reaktions)gleichung; R : Gaskonstante; F : Faraday-Konstante; T : absolute Temperatur; RT/nF : Nernst-Faktor (Nernst-Spannung).

Die Nernst-Gleichung bildet die physikochemische Grundlage für z. B. die Wasserstoff- und Sauerstoffelektrode, für Redox titrationen und Redoxreaktionen und deren verschiedene Formen der Endpunktbestimmung, wie ► [Amperometrie](#), ► [Polarographie](#) etc.

Literatur

Holleman AF, Wiberg E (1995) Lehrbuch der anorganischen Chemie. W. de Gruyter, Berlin

Nernst-Stift

T. Arndt

Englischer Begriff Nernst glower

Definition Ein wenige Zentimeter langes und einige Millimeter dickes Stäbchen aus Zirkonoxid mit Zusätzen von Yttriumoxid und Oxiden anderer seltener Erden. Er dient als Strahlungsquelle in der ► [Infrarot-Spektrometrie](#).

Beschreibung Er ist aufgrund seiner günstigen spektralen Energieverteilung die am häufigsten verwendete Lichtquelle in der IR-Spektrometrie. Das o. g. Oxidgemisch hat einen negativen Temperaturkoeffizienten des elektrischen Widerstandes, d. h., seine elektrische Leitfähigkeit steigt mit Erhöhung der Temperatur. Bei Raumtemperatur ist der Nernst-Stift nichtleitend, weshalb zur Zündung eine Hilfsheizung erforderlich ist. Die normale Betriebstemperatur liegt bei etwa 1900 K. Der Nernst-Stift ist mechanisch empfindlich und neigt – insbesondere bei unsachgemäßer mechanischer Halterung – zur Deformation, was die optischen Eigenschaften des IR-Spektrometers beeinträchtigen kann.

Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) Römpp Chemie Lexikon, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

Nervenwasser

► [Liquor cerebrospinalis](#)

Nervenzell-spezifische Proteine

T. O. Kleine

Synonym(e) [Astroglia-Proteine](#); [Mikroglia-Proteine](#); [Neuronen-Proteine](#)

Englischer Begriff proteins specifically synthesized in nervous cells

Definition Proteine synthetisiert in Zellen des Zentralnervensystems (ZNS).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination S. Liquor-Kenngröße einzelner Proteine Tab. 1.

Untersuchungsmaterial S. Liquor-Kenngröße einzelner Proteine Tab. 1.

Analytik S. Liquor-Kenngröße einzelner Proteine Tab. 1.

Referenzbereich S. Liquor-Kenngröße einzelner Proteine Tab. 1.

Nervenzell-spezifische Proteine, Tab. 1 Nervenzell-spezifische Proteine

Name des Proteins im Zentralnervensystem	Herkunft				Normalbereich im Liquor cerebrospinalis (lumbal)
	Nervenzellen	Choroidplexus	Meningen	Andere Zellen	
Neuronen-spezifische Enolase	γγ	+++			3,7–16,6 µg/L*
	γγ	+			
	αγ			+	
Basisches Myeloprotein (MBP)	+++				0,22–1,21 µg/L*
tau-Protein, gesamt		+++			9–833 ng/L*
	Phosphoryliert an Thr181	+++			7–69 ng/L
	Phosphoryliert an Ser199	+++			<100 ng/L
	Phosphoryliert an Thr231	+++			<70 ng/L
	Phosphoryliert an Thr/Ser181/231	+++			180–1100 ng/L
	Phosphoryliert an Ser396/404	+++			<120 ng/L
Neurofilament-Proteine (70, 160, 200 kDa, phosphoryliert)	+++				0,1–0,8 µg/L
Amyloid-Aβ-Peptide, gesamt	+++			+	8,0–35,6 µg/L*
Liquor-Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	+++				<11,6 µg/L
S100B-Proteine	+++			++	0,5–6,8 µg/L*
Liquor-14-3-3-Proteine	+++	+	+	+	<27 OD _{405nm} 14.3.3.γ/η
Interleukin-6	+			+	5,8–8,6 ng/L
Interleukin-8	+			+	31,2–44,3 ng/L
Tumornekrosefaktor-α	+			+	2,5–11,4 ng/L
Prostaglandin-D-Synthetase	+	++	++	(+)	10–25 mg/L*
Liquor-Cystatin C	+?	+++		+	1,2–4,4 mg/L
Transthyretin-Monomer (Präalbumin)		+++			Semiquantitativ
Asialotransferrin		+++			Semiquantitativ

*Altersabhängig

Bewertung Detektion und Verlauf von spezifischen Krankheitsprozessen im ZNS mittels Nervenzell-spezifischer Kenngrößen (s. folgende Tabelle).

Nervenzell-spezifische Kenngrößen bei ausgewählten ZNS-Krankheiten:

Krankheitsprozess in ZNS	Kenngrößen (Biomarker) im Liquor cerebrospinalis (CSF)
Demenz-Prozesse*	Frühe Neuronen-spezifische Biomarker: Acetylcholinesterase, Neuronen-spezifische Enolase; späte Neuronen-spezifische Biomarker: Neurofilament-Proteine, tau-Proteine, gesamt und spezifisch phosphoryliert
Destruktion von Nervenscheiden	Basisches Myeloprotein (MBP); Destruktionsmarker von Oligodendrozyten/Schwann-Zellen
Astrozytenreaktion bzw. Astrogliose*	Frühe Biomarker: „glial fibrillary acidic protein“ (GFAP), S100B-Protein (nicht spezifisch)
CSF-Bildungsstörungen	Biomarker mit Choroidplexus-Epithel-Spezifität: Transthyretin-Monomer, Asialotransferrin

*AmyloidA-Peptide nicht Neuronen- bzw. Astrozyten-spezifisch

Detektion und Verlauf von komplexen Krankheitsprozessen im ZNS, z. B. Entzündungsprozessen, mittels multilokalisierten CSF-Kenngrößen, lokalisiert in Neuronen, Astroglia, Mikroglia, Oligodendrozyten/Schwann-Zellen und/oder in Choroidplexus-Epithel, Arachnoidea der Meningen mit/ohne Kombination von Nervenzell-spezifischen Kenngrößen (Tab. 1).

Literatur

Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (2005) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York

Nessler-Reagenz

► [Nessler-Reaktion](#)

Neßler-Reagenz

► [Nessler-Reaktion](#)

Nessler-Reaktion

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Neßler-Reagenz](#); [Nessler-Reagenz](#)

Englischer Begriff Nessler's reaction; Nessler's reagent

Definition Heutzutage obsoleter Methode zur Messung von Ammonium/Ammoniak.

Beschreibung Bei der von Julius Nessler (1827–1905) in seiner 1856 erschienenen Inauguraldissertation vorgestellten Reaktion von Nessler-Reagenz (alkalische Quecksilber-Iod-Lösung) mit Ammonium-Ionen in alkalischer Lösung kommt es zur Bildung eines kolloidalen, orange-gelben Farbstoffes, der fotometrisch quantifiziert wird. Die früher zur ► [Ammonium-Bestimmung](#) eingesetzte Methode unterliegt sehr vielen ► [Störgrößen](#) wie Trübungen und unspezifischen Reaktionen, die die Gültigkeit des Lambert-Beer-Gesetzes (► [Lambert-Beer-Gesetz](#)) außer Kraft setzen. Die analytische Empfindlichkeit ist geringer als die der ► [Berthelot-Reaktion](#).

Nested-PCR

J. Arnemann

Synonym(e) [PCR, verschachtelte](#); [Verschachtelte PCR](#)

Englischer Begriff nested PCR

Definition Bei einer Nested-PCR wird aus dem Produkt einer ersten PCR-Reaktion (s. ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) eine zweite mit unterschiedlichen Primern gestartet, um die Spezifität der gewünschten Zielsequenz zu erhöhen.

Beschreibung Das Ziel einer Nested-PCR, auch verschachtelte PCR genannt, besteht in der Anhebung der Spezifität eines PCR-Produkts durch den Einsatz von 2 aufeinander aufbauenden PCR-Reaktionen. Wenn die Bindungseigenschaften ausgewählter Primer suboptimal sind, z. B. weil sie gegebenenfalls noch anderweitig auf dem DNA-Template

binden können, ergeben sich in der Darstellung des PCR-Produkts oftmals multiple Banden, die das gewünschte Fragment kontaminieren. Um die Spezifität der Zielsequenz bzw. des PCR-Fragments zu erhöhen, wird eine zweite PCR-Reaktion mit dem Produkt der ersten Reaktion und einem zweiten, innerhalb des Fragments lokalisierten Primerpaar durchgeführt, aus der Erwartung heraus, dass im Gegensatz zu den unspezifischen PCR-Fragmenten nur die Zielsequenz spezifisch amplifiziert wird. Zur praktischen Durchführung werden in der ersten PCR-Reaktion relativ wenige Zyklen (15 bis maximal 20) durchgeführt. Anschließend wird lediglich ein Bruchteil (0,5–1 µL) des PCR-Produkts aus dem Reaktionsgefäß entnommen und als DNA-Matrize zu einer zweiten PCR-Reaktion pipettiert, die nun ein Primerpaar enthält, das in der Zielsequenz weiter innen lokalisiert ist, d. h. ein kürzeres Fragment ergibt, und eine gegenüber der ersten Reaktion möglichst abweichende ► [Annealing](#)-Temperatur haben sollte. In der zweiten PCR-Reaktion werden i. d. R. bis zu 25 Zyklen durchgeführt. Durch dieses Vorgehen werden die unspezifischen Amplikons nicht weiter amplifiziert und die gewünschte Zielsequenz spezifisch angereichert.

Literatur

Severini GM et al (1993) Nested polymerase chain reaction for high-sensitivity detection of enteroviral RNA in biological samples. *J Clin Microbiol* 31:1345–1349

Nettoladung

T. Arndt

Englischer Begriff net charge

Definition In der Chemie bezeichnet Ladung die elektrische Ladung, d. h. eine bestimmte Elektrizitätsmenge. Die Nettoladung ist die aus der Summe der positiven und negativen Ladungen resultierende Ladung eines Moleküls.

Beschreibung Atome und Moleküle tragen oft Ladungen. Ist die Zahl der Elektronen eines Atoms kleiner oder größer als die Anzahl der Protonen im Atomkern, erhält das Atom eine positive (Kation) oder negative (Anion) Ladung. Kationen und Anionen fasst man unter dem Begriff Ionen zusammen.

Moleküle, insbesondere komplexe Moleküle, tragen oft eine Vielzahl von negativ und positiv geladenen Gruppen (z. B. OH^- , COOH^- , NH_4^+). Ist die Anzahl der negativ geladenen Gruppen größer als jene der positiv geladenen, ist das Molekül um genau diese Differenz insgesamt negativ geladen, d. h. die Nettoladung ist negativ

(Anion). Bei Überwiegen der positiven Ladungen ist die Nettoladung des Moleküls positiv (Kation). Bei gleicher Anzahl von negativen und positiven Gruppen heben sich deren Ladungen gegenseitig auf. Das Molekül ist dann insgesamt neutral, d. h., die Nettoladung ist Null. Der pH-Wert, bei dem die Nettoladung eines Moleküls Null ist, wird ► **isoelektrischer Punkt** genannt. Er ist von großer Bedeutung bei der isoelektrischen Fokussierung (► **Isoelektrische Fokussierung**) von Proteinen. Bei Proteinen ist die Nettoladung abhängig von der Anzahl positiver und negativer Ladungen der Aminosäureseitenketten sowie des Amino- und Carboxy-Terminus. Wenn in basischem Milieu die puffernden Gruppen deprotoniert werden, ist die Nettoladung negativ, wenn sie im sauren Milieu protoniert werden, ist sie positiv. Die Nettoladung des Proteins ist Null, wenn der pH-Wert der Umgebung dem isoelektrischen Punkt entspricht. Je nachdem, ob die Nettoladung positiv oder negativ ist, bewegt sich im elektrischen Feld ein Molekül in Richtung Kathode (Kation; griech. ion = wandernd) beziehungsweise Anode (Anion). Bei elektrophoretischen Trenntechniken stellt man den pH-Wert über die Zusammensetzung des Puffers ein. In der Proteinelektrophorese wird meist ein basischer Puffer verwendet, dadurch erhalten alle Proteine negative Nettoladungen und wandern in Richtung Anode. Die Wanderungsgeschwindigkeit hängt von der Anzahl der Ladungen ab, je mehr Ladungen, desto höher ist die Wanderungsgeschwindigkeit. In der isoelektrischen Fokussierung hat ein Protein, das sich im pH-Gradienten auf der sauren Seite seines isoelektrischen Punktes befindet, positive, auf der basischen Seite negative Nettoladung, es wandert im elektrischen Feld auf den isoelektrischen Punkt zu.

Nettoretentionszeit

- **Retentionszeit**

Neubauer-Zählkammer

- **Erythrozytenzählung**
- **Leukozytenzählung**
- **Thrombozytenzählung**
- **Zählkammer**

Neue direkte orale Antikoagulanzen (NOAK, DOAK)

- **Thrombininhibitoren**

Neue Psychoaktive Stoffe

- **Neue Psychoaktive Substanzen (NPS)**

Neue Psychoaktive Substanzen (NPS)

T. Arndt

Synonym(e) Designerdrogen; Legal Highs; Neue Psychoaktive Stoffe; NPS

Englischer Begriff new psychoactive substances; NPS; legal highs

Definition NPS bilden eine in ihrer chemischen Struktur zunächst sehr heterogene, in ihren verschiedenen Untergruppen jedoch oft auf jeweils eine gemeinsame Grundstruktur rückführbare Gruppe von psychoaktiven Verbindungen, die nicht selten in der Pharmaforschung erstbeschrieben und -untersucht wurden und in den letzten Jahren nach und nach von illegalen Drogenlabors hergestellt, ggf. strukturell modifiziert (design – Designerdrogen) und von dort oft in erheblichen Mengen über internationale Wege in den Drogenhandel und die lokalen Drogenmärkte eingeschleust werden.

Beschreibung Durch oft nur geringfügige Modifikation einer Grundstruktur, z. B. durch Austausch einer Methylgruppe durch eine Ethylgruppe oder eines Chloratoms durch ein Fluoratom, gelingt es, eine Vielzahl psychoaktiver Substanzen zu synthetisieren und damit immer wieder das auf dem Verbot von Einzelsubstanzen und nicht von Stoffgruppen basierende ► **Betäubungsmittelgesetz** (BtMG) zu umgehen. Dies führte zu dem Szenebegriff Legal Highs.

In der Folge sind seit etwa dem Jahr 2008, beginnend mit einer unter dem Handelsnamen „Spice“ (Inhaltsstoff JWH-018) vor allem über Internetshops (Headshops) vertriebenen Kräutermischung, mehrere Hundert psychoaktive Substanzen auf den Drogenmarkt gekommen, im Jahr 2015 allein 98. Nach dem jüngsten EMCDDA-Bericht 2016 beläuft sich die Zahl der beobachteten neuen Substanzen auf mehr als 560, von denen 380 in den letzten 5 Jahren entdeckt wurden. Mit Abstand am häufigsten wurden Cannabinoide (sog. synthetische Cannabinoide) gefolgt von Cathinonen und Phenethylaminen (beides sog. Designeramphetamine) registriert. Designerbenzodiazepine und Designeropioiden gehören zu den jüngeren Neuentdeckungen.

Als besonders kritisch erweist sich, dass die Mehrzahl dieser Drogen sowohl in ihrer Hauptwirkung als auch in

den, u. U. toxischen, Nebenwirkungen völlig unerforscht sind, nicht selten ein erheblich höheres pharmakologisches Potenzial als die seit Langem bekannten sog. klassischen Drogen besitzen und damit ein hohes und unkalkulierbares Gesundheitsrisiko für den Konsumenten darstellen.

Eine Herausforderung ist der Nachweis Neuer Psychoaktiver Substanzen in biologischen Körpermaterialien, weil oft die Struktur des eigentlichen Wirkstoffs einer Drogenmischung zunächst nicht bekannt ist, Referenzsubstanzen nicht verfügbar sind und der Metabolismus, d. h. die in einer bestimmten Matrix zu erwartenden Metabolite, eines bestimmten Wirkstoffs unbekannt sind. Damit entziehen sich NPS gewöhnlich dem Nachweis über immunologische Drogenscreenings. Aufbau und Unterhalt einer beweissicheren massenspektrometrischen Analytik erfordern einen erheblichen materiellen, instrumentellen und finanziellen Aufwand, der in Deutschland derzeit nur von wenigen, spezialisierten Laboratorien erfolgreich bewältigt werden kann.

Ungebremste Diversifizierung und Wachstum des NPS-Marktes sollen in Deutschland durch das jüngst verabschiedete Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) bekämpft werden. Darin werden, im Unterschied zum BtMG mit seiner Einzelsubstanz-Herangehensweise, Handel und Verkehr für 2 wichtige NPS-Gruppen („von 2-Phenethylamin abgeleitete Verbindungen“ und „Cannabimimetika/synthetische Cannabinoide“) verboten. Ob es gelingt, mit dem NpSG den NPS-Drogenmarkt effektiv zu unterbinden, bleibt offen, da z. B. NPS außerhalb dieser beiden Gruppen zunächst vom NpSG nicht erfasst werden.

Literatur

- Arndt T (Hrsg) (2015) Proceedings of the XIX. GTFCh-symposium. New psychoactive substances – a challenge for modern toxicology. Toxichem Krimtech 82(Special issue):140–306
- Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2016) Europäischer Drogenbericht 2016: Trends und Entwicklungen. Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg unter <http://www.emcdda.europa.eu>. Zugegriffen am 03.01.2017

Neues Konzept; Gesamtkonzept

U. Zimmermann und A. Steinhorst

Englischer Begriff new approach, global approach

Definition Konzept der europäischen Union, mit dessen Hilfe bestimmte Produktgruppen technisch harmonisiert und Handelshindernisse abgebaut werden sollen.

Beschreibung Der freie Warenverkehr ist eines der Ziele des EU-Binnenmarktes. Um dieses Ziel zu verwirklichen, ist eine Harmonisierung und gegenseitige Anerkennung von Normen und Vorschriften innerhalb der Gemeinschaft erforderlich. Damit eng im Zusammenhang steht die gegenseitige Anerkennung von Prüfergebnissen und Konformitätszertifikaten.

In der Entschließung des Rates der EG über eine neue Konzeption auf dem Gebiet der technischen Harmonisierung und Normung vom 07. Mai 1985 wurde die wesentliche Strategie festgelegt, die die folgenden Grundsätze enthält:

- Die Harmonisierung der Rechtsvorschriften beschränkt sich auf die Festlegung der wesentlichen Anforderungen, denen die in der Gemeinschaft in den Verkehr gebrachten Produkte (z. B. medizinische Geräte, In-vitro-Diagnostika) genügen müssen, damit für sie der freie Warenverkehr in der Gemeinschaft gewährleistet ist.
- Die technischen Spezifikationen für Produkte, die den in den Richtlinien enthaltenen wesentlichen Anforderungen entsprechen, werden in harmonisierten Normen festgelegt.
- Die Anwendung der harmonisierten oder sonstigen Normen bleibt freiwillig, und dem Hersteller (z. B. von In-vitro-Diagnostika) steht es stets frei, andere technische Spezifikationen zu benutzen, um den Anforderungen zu entsprechen.
- Bei Produkten, die nach harmonisierten Normen hergestellt worden sind, wird davon ausgegangen, dass sie die entsprechenden wesentlichen Anforderungen erfüllen.

Die wesentlichen Anforderungen sind in den jeweiligen europäischen Richtlinien (z. B. In-vitro-Diagnostika Richtlinie 98/79/EG) festgelegt.

Um die Produkte und damit verbundenen Prüfergebnisse und Konformitätszertifikate auch bewerten zu können, sind harmonisierte Konformitätsbewertungsverfahren erforderlich. Die Entschließung des Rates der EG vom 21. Dezember 1989 zu einem Gesamtkonzept für die Konformitätsbewertung hat die Schaffung von Vertrauen in die Zertifikate von Herstellern, Überwachungsstellen und verwaltenden Institutionen durch die Anwendung der Instrumente Akkreditierung und Zertifizierung zum Grundgedanken. Mittlerweile wurden diese aufgehoben und durch den Beschluss Nr. 768/2008/EG vom 09. Juli 2008 über einen gemeinsamen Rechtsrahmen für die Vermarktung von Produkten ersetzt. Diese politischen Dokumente zielten vor allem darauf ab, gemeinsame allgemeine (d. h. sowohl für reglementierte als auch für nicht

reglementierte Bereiche geltende) Instrumente für die Konformitätsbewertung zu entwickeln. Das Gesamtkonzept kann wie folgt zusammengefasst werden:

- Entwicklung eines kohärenten Konzepts in der gemeinschaftlichen Gesetzgebung durch die Einführung von Modulen für die einzelnen Phasen der Konformitätsbewertungsverfahren und die Aufstellung von Kriterien für deren Anwendung, für die Benennung der für diese Verfahren zuständigen Stellen und für die Verwendung der CE-Kennzeichnung.
- Allgemeine Verwendung der europäischen Normen für die Qualitätssicherung und für die Anforderungen, denen für die Qualitätssicherung zuständige Konformitätsbewertungsstellen genügen müssen (Normenreihe EN ISO/IEC 17000).
- Förderung der Einrichtung von Akkreditierungsstellen und des Einsatzes von Techniken für Vergleichsversuche in den Mitgliedsstaaten und auf Gemeinschaftsebene.
- Förderung von Vereinbarungen über die gegenseitige Anerkennung von Prüfungen und Zertifizierungen im nicht reglementierten Bereich.
- Minimierung der zwischen den Mitgliedsstaaten und zwischen den gewerblichen Bereichen bei den vorhandenen Infrastrukturen für die Qualitätssicherung (z. B. Eich- und Messsysteme, Prüflaboratorien, Zertifizierungs- und Überwachungsstellen sowie Akkreditierungsstellen) bestehende Unterschiede durch entsprechende Programme.

Literatur

Leitfaden für die Umsetzung der Produktvorschriften der EU 2016 („Blue Guide“) (Ausgabe 2016)

Neugeborenencreening auf Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Früherkennung angeborener (genetischer) Stoffwechselerkrankungen; Neoscreening

Englischer Begriff newborn (neonatal) screening for inborn errors of metabolism and endocrinopathies, neoscreening

Definition Das Neugeborenencreening ist eine wichtige Präventionsmaßnahme zur qualitätskontrollierten frühzeitigen, spezifischen und vollständigen Diagnose schwerwiegender angeborener Endokrinopathien und Stoffwechselerkrankungen zu Beginn einer adäquaten Therapie, die in Deutschland allen Neugeborenen zur Verfügung steht.

Beschreibung Gegenwärtig werden 99,5 % aller Neugeborenen in Deutschland mit einem gesetzlich festgelegten, erweiterten Neugeborenencreening auf angeborene metabolische und endokrine Erkrankungen untersucht (► [Screening-Untersuchung](#)). Für das Vorgehen gelten unverändert die im Jahr 1968 im Auftrag der Weltgesundheits-Organisation (WHO) von Wilson und Jungner aufgestellten Kriterien für die Etablierung eines Screening-Programms als Goldstandard.

Das erweiterte Screening basiert auf dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 21.12.2004 mit Wirkung vom 01.04.2005. Dieser definiert ein auf 14 Zielkrankheiten festgelegtes Untersuchungsprogramm als Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen, das jedem Neugeborenen zuteilwird. Darüber hinaus sind in den „Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (Bundesanzeiger 2011) im Einzelnen sehr detailliert die Verfahrensanweisungen, Verantwortlichkeiten und die zu erfassenden Zielkrankheiten festgelegt. Die gegenwärtig 14 Zielkrankheiten umfassen Endokrinopathien (n = 2), angeborene Stoffwechseldefekte (n = 2), Aminoazidopathien (n = 2), Fettsäureoxidationsdefekte (n = 3), Carnitinzyklusdefekte (n = 3) und Organoazidämien (n = 2) (Tab. 1).

Als Bestimmungsmethode kommt die Tandemmassenspektrometrie (TMS) (► [Massenspektrometrie](#)) zur Anwendung, die diagnostische Spezifität (► [Spezifität, diagnostische](#)) der Kenngrößen (► [Kenngröße, klinisch-chemische](#)) für die Zielkrankheiten liegt im Mittel bei 99,86 %. Biologische Nachweisverfahren wie der bakteriologische Guthrie-Test bei Phenylketonurie (► [Phenylbrenztraubensäure im Urin](#)) kommen angesichts mangelnder analytischer Spezifität und Sensitivität (► [Sensitivität, diagnostische](#)) in Deutschland nicht mehr zum Einsatz. Als Entnahmezeitpunkt der Blutprobe ist der dritte Lebenstag (frühestens nach 36 Lebensstunden) festgelegt. Die Ergebnisse der Screeninguntersuchungen sollen in der Regel innerhalb von 24 Stunden (nicht später als 72 Stunden nach Entnahme) vorliegen.

Das hier beschriebene Screeningprogramm ist nur für Deutschland gültig und variiert in den einzelnen Bundesländern teilweise erheblich. Weitere Informationen sind erhältlich unter www.screening-dgns.de der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenencreening e.V. (DGNS)

Neugeborenencreening auf Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien, Tab. 1 Häufigkeit der zwischen 2005 und 2008 in Deutschland diagnostizierten Zielkrankheiten. Abkürzung: TMS, Tandem-Massenspektrometrie (Modifiziert nach Harms u. Olgemöller 2011)

Zielkrankheiten	Bestätigte Fälle	Inzidenz	Diagnostische Kenngrößen	Methode
Endokrinopathien				
Angeborene (primäre) Hypothyreose	699	1:3947	TSH	Immunchemisch
Androgenitales Syndrom	216	1:12.771	17-OH-Progesteron	Immunchemisch
Angeborene Stoffwechseldefekte				
Biotinidasemangel	111	1:24.853	Aktivität	Enzymatisch
Galaktosämie	37	1:74.558	Galaktose, GALT-Aktivität	TMS
Aminocidopathien				
Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie	494	1:5.584	Phenylalanin, Phe/Tyr-Quotient	TMS
Ahornsirupkrankheit	17	1:16.2273	Leucin/Isoleucin, Valin	TMS
Fettsäureoxidationsdefekte				
Medium-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel	260	1:10.610	Octanoylcarnitin	TMS
Long-chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel	13	1:212.202	Hydroxyhexadecanoyl-Carnitin, Hydroxyoleyl-Carnitin	TMS
Very-long-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel	31	1:88.988	Tetradecanoyl- und Tetradecadienoyl-Carnitin	TMS
Carnitinzyklusdefekte				
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel	5	1:551.727	Palmitoyl-Carnitin (↓), freies Carnitin	TMS
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel	3	1:919.544	Langkettige Acylcarnitine	TMS
Carnitin-Acylcarnitin-Translokasemangel	0		Langkettige Acylcarnitine	TMS
Organoacidämien				
Glutaracidurie Typ I	22	1:125.392	Glutarylarnitin	TMS
Isovalerianacidämie	24	1:114.943	Isovalerycarnitin	TMS

TMS, Tandemmassenspektrometrie

Literatur

- Bundesanzeiger vom 12.03.2011; Nr. 40, S 1013
 Harms E, Olgemöller B (2011) Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. Dtsch Arztebl Int 108(1–2):11–22
 Nationale Screeningreports der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenencreening (DGNS). <http://www.screening-dgns.de/screeningregister-2e.htm>
 Wilson JMG, Jungner G (1968) Principles and practice of screening for disease. WHO bulletin: www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112bp.pdf

Neural Cell Adhesion Molecule

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) NCAM

Englischer Begriff neural cell adhesion molecule

Definition Das „neural cell adhesion molecule“ (NCAM) ist ein 140–180 kDa schweres Sialoglykoprotein, das der Immunoglobulin-Superfamilie angehört.

Molmasse 140–180 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das „neural cell adhesion molecule“ ist beteiligt an Adhäsions-, Ablösungs- und Aggregationsprozessen, die bei der Metastasierung von Tumorzellen eine Rolle spielen.

Funktion – Pathophysiologie Die klinische Bedeutung der NCAM-Bestimmung liegt im Therapiemonitoring und der Rezidiverkennung von neuroendokrinen Tumoren, insbesondere dem kleinzelligen Lungenkarzinom.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Körperflüssigkeiten.

Analytik ▶ Enzymimmunoassay (EIA), ▶ Radioimmunoassay (RIA), ▶ Immunradiometrischer Assay (IRMA).

Konventionelle Einheit U/mL (kU/L).

Referenzbereich – Erwachsene 95 %-Perzentile 18,7 kU/L (methodenabhängig).

Indikation

- Therapiekontrolle, Nachsorge und Prognose des kleinzelligen Lungenkarzinoms (mit NSE und ProGRP)

- Therapiekontrolle anderer neuroendokriner Tumoren (APUDom, Neuroblastom, medulläres Schilddrüsenkarzinom)

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

NCAM ist weder streng tumor- noch organspezifisch. Es wird in hohen Wertlagen jedoch vornehmlich beim kleinzelligem Lungenkarzinom sowie bei neuroendokrinen Tumoren anderer Lokalisation ins Serum freigesetzt. Bei Gesunden sowie bei Personen mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom wurden nur niedrige NCAM-Werte gefunden. Zur Therapiekontrolle und Nachsorge des kleinzelligen Lungenkarzinoms empfiehlt sich die kombinierte Bestimmung mit neuronenspezifischer Enolase (NSE; s. u. ▶ [Neuronenspezifische Enolase im Blut](#)) und ▶ [Pro-Gastrin Releasing Peptide \(ProGRP\)](#). Auch wurde NCAM als prognostischer Marker beim kleinzelligen Lungenkarzinom beschrieben.

Diagnostische Wertigkeit S. Indikation.

Literatur

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

Neurale Apoptose-regulierte Konvertase 1

- ▶ [Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9](#)

Neuraminidase

A. C. Sewell

Synonym(e) [Sialidase](#)

Englischer Begriff neuraminidase

Definition Eine Glykosidase, die in Lysosomen und an Virusoberflächen gefunden wird.

Beschreibung Das lysosomale Enzym spaltet die terminale Sialinsäure (▶ [Sialinsäure, lipidgebundene](#)) von Glykoproteinen (▶ [Glykoprotein, biliäres](#)) und Glykolipiden ab. Mangel

des Enzyms führt zur Sialidose, eine angeborene Störung im Abbau der Glykoproteine. Neuraminidasen sind in der Membran verschiedener Viren verankert und können die Glykoproteine der Membran von Viruswirtszellen und Viren selbst spalten. Somit können sie sich aus infizierten Zellen befreien. Medikamente wie Neuraminidasehemmer können diesen Prozess unterbinden bzw. verlangsamen.

Literatur

Almova N, Taylor G, Portner A (2005) Neuraminidase inhibitors as antiviral agents. *Curr Drug Targets Infect Disord* 5:401–409
Gopaul KP, Crook MA (2006) The inborn errors of sialic acid metabolism and their laboratory investigation. *Clin Lab* 52:155–169

Neuraminsäure

- ▶ [Sialinsäure, lipidgebundene](#)

Neurochondrin-Autoantikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Neurochondrin](#)

NeuroD1

- ▶ [Neurogenic differentiation 1](#)

Neurogenic differentiation 1

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [β-cell E-box transactivator 2](#); [NeuroD1](#)

Englischer Begriff neurogenic Differentiation 1

Definition Transkriptionsfaktor mit einer Basic-helix-loop-helix-Domäne (Molmasse: 40 kDa).

Beschreibung NeuroD1 ist für die Differenzierung in der Neurogenese von Bedeutung. Außerdem bindet NeuroD1 an die E-box-Domäne des Insulinpromotors. Im Tiermodell findet sich eine abnorme Pankreasentwicklung in NeuroD1-Knock-out-Mäusen. Defekte in NeuroD1 sind die Ursache des Erwachsenendiabetes Typ VI, der bei Jugendlichen auftritt („maturity-onset diabetes of the young“, MODY).

Literatur

Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 345:971–980

Neuromedin

► [Bombesin](#)

Neuromyelitis-optica-IgG

► [Autoantikörper gegen Aquaporin 4](#)

Neuronen-Proteine

► [Nervenzell-spezifische Proteine](#)

Neuronenspezifische Enolase im Blut

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) NSE; γ -Enolase

Englischer Begriff neuron-specific enolase

Definition Die neuronenspezifische Enolase ist ein 100 kDa schweres glykolytisches Enzym, das vorwiegend in Nervenzellen und neuroendokrinen Zellen vorkommt.

Struktur Die neuronenspezifische Enolase ist ein Dimer, das sich aus den nicht speziesspezifischen Polypeptidketten α/γ oder γ/γ (Molmasse je Untereinheit ca. 39 kDa) zusammensetzt.

Molmasse 100 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die γ -Untereinheit der Enolase kommt in Neuronen des Gehirns und des peripheren Nervensystems und im neuroendokrinen Gewebe, besonders in den sogenannten APUD-Zellen, im Darm, in der Lunge und in endokrinen Organen wie Schilddrüse, Pankreas und Hypophyse vor.

Halbwertszeit 1–2 Tage.

Funktion – Pathophysiologie Die klinische Bedeutung der NSE-Bestimmung liegt im Therapiemonitoring und der Rezidiverkennung von neuroendokrinen Tumoren, vor allem dem kleinzelligen Lungenkarzinom und von Neuroblastomen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Liquor, Aszites, Pleuraflüssigkeit.

Analytik ► [Enzymimmunoassay](#) (EIA), ► [Radioimmunoassay](#) (RIA), ► [Immunradiometrischer Assay](#) (IRMA), ► [Elektrochemilumineszenz-Immunoassay](#) (ECLIA), insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper.

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

Referenzbereich – Erwachsene Serum: Median 6,9 $\mu\text{g/L}$; 95 %-Perzentile 10,0 $\mu\text{g/L}$ (methodenabhängig).

Indikation

- Differenzialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge des kleinzelligen Lungenkarzinoms (mit ProGRP)
- Differenzialdiagnose, Therapiekontrolle anderer neuroendokriner Tumoren (APUDom, Neuroblastom, medulläres Schilddrüsenkarzinom)
- Neurodestruktion (mit S100-Protein)

Interpretation Die meisten NSE-Assays sind nur für die Anwendung im Serum evaluiert. Darüber hinaus kann NSE auch in anderen Körperflüssigkeiten wie Liquor cerebrospinalis bestimmt werden.

NSE ist weder tumor- noch organspezifisch. Es wird in hohen Wertlagen ($>100 \mu\text{g/L}$) jedoch vornehmlich beim kleinzelligen Lungenkarzinom sowie bei neuroendokrinen Tumoren anderer Lokalisation und beim hepatozellulären Karzinom ins Serum freigesetzt. Zur Differenzialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge des kleinzelligen Lungenkarzinoms empfiehlt sich die kombinierte Bestimmung mit ProGRP, da beide Marker eine deutliche additive Sensitivität aufweisen. In niedrig pathologischen Mengen kann NSE auch bei anderen gynäkologischen und gastrointestinalen Karzinomen, bei ZNS-Tumoren, Lymphomen sowie beim Seminom vorkommen. Bei Kindern finden sich erhöhte NSE-Werte vor allem beim Neuroblastom oder bei Wilms-Tumoren.

Differenzialdiagnostisch sind gutartige Lungenerkrankungen, Urämie und zerebrale Erkrankungen, insbesondere neurodestruktive Prozesse mit gestörter Blut-Liquor-Schrankenfunktion wie Traumata, entzündliche Hirnerkrankungen, zerebrale Ischämien, Blutungen etc. zu berücksichtigen. Als Neurodestruktionsmarker kann NSE bei den genannten zerebralen Erkrankungen die Schwere des Krankheitsgeschehens anzeigen. Dabei ist eine Kombination mit der Bestimmung des S100-Proteins sinnvoll (► [Liquor-Neuronenspezifische Enolase](#)).

lase (NSE)). Bei Schwangeren ist das Vorliegen eines fetalen Neuralrohrdefekts zu bedenken.

Bei der NSE-Bestimmung ist auf eine einwandfreie präanalytische Handhabung des Probenmaterials zu achten. Hämolytische Seren können wegen Freisetzung größerer Mengen NSE aus Erythrozyten höhere Werte verursachen; ebenso nicht sachgemäß zentrifugiertes Blutplasma wegen einer möglichen Freisetzung von NSE aus Thrombozyten.

Diagnostische Wertigkeit

- Kleinzelliges Lungenkarzinom: Differenzialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge (mit ProGRP)
- Andere neuroendokrine Tumoren, insbesondere APUDome, auch medulläre Schilddrüsenkarzinome: Therapiekontrolle und Nachsorge
- Neuroblastom: Therapiekontrolle und Nachsorge
- Neurodestruktion (mit S100-Protein)

Literatur

- Korse CM et al (2012) Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of chromogranin A, neuron specific enolase, progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 48:662–671
- Lamerz R (2012) NSE. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1677–1681
- Molina R et al (2016) Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 193:427–437

Neuropeptid Y

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) NPY

Englischer Begriff Neuropeptide Y

Definition Neuropeptid Y gehört mit ▶ **Peptid YY** und pankreatischem Polypeptid (▶ **Polypeptid, pankreatisches**) zu einer Familie kleiner Polypeptide, die über G-Protein-vermittelte Rezeptoren (Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆) zahlreiche physiologische Wirkungen im zentralen und peripheren Nervensystem ausüben.

Struktur Peptid aus 36 Aminosäuren.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Bildung als Prä-Pro-NPY aus 97 Aminosäuren, Umwandlung im endo-

plasmatischen Retikulum (ER) zu Pro-NPY (69 Aminosäuren) durch Entfernung des Signalpeptids (28 Aminosäuren, N-terminal), anschließende Abspaltung eines C-terminalen 30 Aminosäuren langen Peptids (CPON = C-terminal peptide of NPY) durch die Prohormon-Konvertase führt zur Bildung von NPY₁₋₃₉, das durch Carboxypeptidase und Peptidylglyzin- α -amidierende Monooxygenase weiter zum bioaktiven NPY₁₋₃₆ verkürzt und amidiert wird. Durch 2 Enzyme (Dipeptidylpeptidase IV, Aminopeptidase P) kann das aktive NPY N-terminal zu NPY₃₋₃₆ bzw. NPY₂₋₃₆ verkürzt werden, wodurch die Bindung an einzelne NPY-Rezeptoren modifiziert wird.

NPY findet sich hauptsächlich im Nervensystem; im ZNS insbesondere im Hypothalamus, aber auch im zerebralen Kortex, peripher vor allem im sympathischen Nervensystem, wo es zusammen mit Noradrenalin gespeichert und freigesetzt wird, sowie im Nebennierenmark und in einer Subpopulation parasympathischer Neurone. Daneben wurde eine Bildung in Leber, Herz, Milz, Gefäßendothelzellen und ▶ **Megakaryozyten** beschrieben.

Funktion – Pathophysiologie Neuropeptid Y ist in die Pathophysiologie von Stoffwechselstörungen, Angst- und Gedächtnisstörungen, Störungen der zirkadianen Rhythmik, der Kontrolle der Nahrungsaufnahme, von Drogenabhängigkeit, der Schmerzentstehung, Epilepsie, kardiovaskulären Erkrankungen und Rhinitis involviert.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparinplasma.

Analytik ▶ **Radioimmunoassay** (RIA), ▶ **Immunradiometrischer Assay** (IRMA), ▶ **Enzymimmunoassay** (EIA) ggf. nach Vorextraktion mit C18-Minisäule.

Referenzbereich – Erwachsene Abhängig von der jeweiligen Bestimmungsmethode und dem eingesetzten Assay: ≤ 50 pmol/L.

Indikation Verdacht auf Phäochromozytom, Ganglioneurom, Neuroblastom.

Interpretation Erhöhte NPY-Plasmakonzentrationen wurden beobachtet bei Phäochromozytom, Ganglioneurom, Neuroblastom sowie bei B-Zell-Leukämien.

Literatur

- Silva AP, Cavadas C, Grouzmann E (2002) Neuropeptide Y and its receptors as potential therapeutic drug targets. *Clin Chim Acta* 326:3–25

Neurotensin

R. Tauber und F. H. Perschel

Englischer Begriff Neurotensin

Definition Neurotensin ist ein biologisch aktives Tridekapeptid, das zunächst aus dem Hypothalamus isoliert, mittlerweile aber auch in weiten Abschnitten des Gastrointestinaltrakts exprimiert gefunden wurde.

Beschreibung Bei Ratten konnte eine blutdrucksenkende Wirkung des Neurotensins beobachtet werden. Daneben wurde bei Meerschweinchen durch Neurotensin eine Kontraktion des Ileums und bei Ratten eine Kontraktion des Uterus sowie eine Relaxation des Duodenums erzielt. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Neurotensin sowohl im peripheren als auch im Zentralnervensystem als ► [Neurotransmitter](#) wirkt. Nach Nahrungsaufnahme steigt die Neurotensinkonzentration im Plasma zwei- bis dreifach an. Insofern könnten physiologische Wirkungen des Neurotensins auf Magen- und Pankreassekretion sowie gastrointestinale Motilität über hormonelle Mechanismen ablaufen. Daneben werden auch parakrine und neurokrine Mechanismen nach lokaler Freisetzung aus mukosalen endokrinen Zellen (N-Zellen) und aus Nervenfasern diskutiert.

Literatur

Botsios DS, Vasiliadis KD (2003) Factors enhancing intestinal adaptation after bowel compensation. *Dig Dis* 21:228–236

Neurotransmitter

A. C. Sewell

Englischer Begriff neurotransmitters

Definition Sammelbezeichnung für die chemischen Übertragungstoffe am synaptischen Spalt der Nervenzellen.

Beschreibung Neurotransmitter werden in spezifischen Neuronen synthetisiert, gespeichert, freigesetzt und von Rezeptoren des nächsten Neurons aufgenommen. Zu den Neurotransmittern zählen die biogenen Amine Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin (► [Katecholamine](#)) und ► [Histamin](#), die Aminosäuren ► [Glyzin](#), Glutamat (► [Glutaminsäure](#)) und γ -Aminobuttersäure

(GABA, ► [\$\gamma\$ -Aminobuttersäure als Neurotransmitter](#)), das Acetylcholin und Neuropeptide (► [Neuropeptid Y](#)). Mögliche Störungen der Neurotransmission können in der Synthese, der Freisetzung, dem Abbau und in der Wiederaufnahme oder bei den Rezeptoren liegen. Die bisher bekannten Neurotransmitterdefekte verursachen charakteristische neurologische Krankheitsbilder. Die Bestimmung der Neurotransmitter im Plasma und Liquor erfolgt mittels HPLC (► [Chromatographie](#)) unter elektrochemischer Detektion. Besonders in Liquorproben werden valide Ergebnisse nur unter Einhaltung einer strengen Präanalytik ermittelt. Einzelheiten zu Biochemie, Pathobiochemie, Präanalytik, Analytik und Interpretation der einzelnen Neurotransmitter s. dort.

Literatur

Brätigam C (2002) Störungen der Neurotransmission. SPS-Verlag, Heilbronn
 Heinrich PC, Müller M, Graeve L (2014). Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg
 Hoffmann GF, Surtees RAH, Wevers RA (1998) Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. *Neuropediatrics* 29:59–71

Neurotrophe Pilze

► [Pilze als Rauschmittel](#)

Neutralisationstest

W. Stöcker und W. Schlumberger

Englischer Begriff neutralization assay

Definition Der Neutralisationstest (NT) ist ein serologisches Nachweisverfahren zur Bestimmung neutralisierender Antikörper gegen Infektionserreger. Darüber hinaus kann diese Methode zur Virusidentifizierung eingesetzt werden.

Testprinzip Für den Nachweis neutralisierender virusspezifischer Antikörper wird von dem zu testenden Serum eine Verdünnungsreihe angelegt. Die Verdünnungsstufen werden jeweils mit einer definierten Virusmenge inkubiert. Enthält die Probe spezifische Antikörper, reagieren diese mit den Viren und neutralisieren sie, wodurch sie ihre Infektiosität verlieren. Zum Nachweis der Virusneutralisation werden die Serum-Virus-Suspensionen mit Aliquoten empfindlicher Zellkulturen inkubiert. Anschließend wird der Neutralisationstiter bestimmt, d. h. diejenige Probenverdünnung, die

eine 50 %ige Hemmung der Zellinfektion im Vergleich zu einer antikörperfreien Viruskontrolle bewirkt. Die infizierten Zellen werden je nach Virustyp z. B. durch mikroskopische Beurteilung des zytopathischen Effekts oder mittels Plaque-Reduktionstests identifiziert.

Diagnostische Wertigkeit Neutralisationstests sind schwer standardisierbar und werden nur in Speziallaboratorien durchgeführt. Zudem sind sie aufwendig; das Ergebnis liegt erst nach mehreren Tagen vor. Nicht alle virusspezifischen Antikörper wirken neutralisierend.

Literatur

Eggers M, Metzger C, Enders G (1998) Differentiation between acute primary and recurrent human cytomegalovirus infection in pregnancy, using a microneutralization assay. *J Med Virol* 56:351–358

Neutrophile Granulozyten

► [Granulozytopoese, neutrophile](#)

Neutrophile Granulozytopoese

► [Granulozytopoese, neutrophile](#)

Neutrophile-aktivierendes Protein (NAP-1)

► [Interleukin-8](#)

Neutrophilenadhäsion

► [Granulozyten-Adhäsion](#)

Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin

T. Arndt

Synonym(e) [Lipocalin 2](#); [lcn2](#); [Siderocalin](#); [Uterocalin](#); [NGAL](#)

Englischer Begriff neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Definition NGAL ist ein an Gelatinase (Matrix-Metall-opeptinase 9) gebundenes Polypeptid aus der Lipocalin-Familie mit hoher Affinität zu den Eisenion-bindenden Siderophoren von aeroben Bakterien und Pilzen.

Struktur Polypeptid mit 178 Aminosäuren, eine trichter- oder kelchartige Struktur bildend, in deren Innerem lipophile Substanzen (Siderophoren der Mikroorganismen) gebunden und nach Verschluss der Trichteröffnung in das Innere von Zellen transportiert werden.

Molmasse Ca. 25 kDa (Monomer), 45 kDa (Homodimer), 135 kDa (Heterodimer mit Metalloproteinase 9).

Funktion – Pathophysiologie NGAL wurde erstmals aus neutrophilen Granulozyten des Bluts isoliert. Weitere Synthesorte von NGAL sind Nieren-, Darm-, Leber- und Lungeneithelzellen. Lipocaline wie NGAL verfügen über die Fähigkeit, eine breite Palette von Molekülen zu binden. NGAL bindet insbesondere sog. Siderophoren. Dies sind von Mikroorganismen an die Umgebung exponierte und nach Bindung von Eisenionen wieder aufgenommene Molekülkomplexe. Indem NGAL des Säugerorganismus' Siderophoren bindet und dadurch dem Mikroorganismus entzieht, erleiden diese einen Eisenmangel, der zu Wachstums- und Vermehrungshemmung führt. NGAL ist nach diesem Modell ein Teil der Immunantwort des Säugerorganismus auf Infektionen.

Unter physiologischen Bedingungen wird NGAL in nur geringen Mengen produziert (Neutrophile vorwiegend Homodimer, wenig Monomer; Tubuluszellen vorwiegend Monomer, wenig Heterodimer). Zellschädigung führt zur Induktion der NGAL-Synthese und zu gesteigerter NGAL-Freisetzung. Im Blut zirkulierendes NGAL wird glomerulär filtriert und in den Nierentubuli effizient resorbiert. Es ist also nicht die Quelle des Urin-NGAL. Dieses soll aus einer verstärkten Synthese in und Freisetzung aus geschädigten distalen Tubuluszellen stammen (monomeres NGAL).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Vollblut oder -plasma (Triage-Schnelltest); Urin zeitnah 5 Minuten bei minimal 400 × g zentrifugieren (Information zu CMIA-Test).

Probenstabilität EDTA-Blut: 24 Stunden, sonst abzentrifugieren und bei –22 °C einfrieren; Urin: 24 Stunden bei 22–30 °C und 7 Tage bei 2–8 °C; darüber hinaus: einfrieren.

Präanalytik Keine besonderen Anforderungen.

Analytik Fluoreszenzimmunoassay (Triage-Schnelltest; Blut, Plasma, Serum, Urin), Chemilumineszenz-Mikropartikel-

► **Immunoassay** (CMIA; Urin); ELISA (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**) und ► **Western blot**.

Konventionelle Einheit ng/mL.

Internationale Einheit µg/L.

Referenzbereich – Erwachsene Stark testabhängig; Antikörper erfassen Mono- und Dimere unterschiedlich stark. Triage-Schnelltest: 150 ng/mL (Wert aktuell in klinischer Erprobung; Quelle: Alere GmbH).

CMIA: <132 ng/mL (95 %-Perzentile von Probanden mit Serum-Kreatinin-Konzentrationen zwischen 0,7 bis <1,5 mg/dL und einer Urinprotein/Urinkreatinin-Ratio <200 mg/g; n = 196) (Quelle: Abbott 2009).

Referenzbereich – Kinder s. Erwachsene.

Indikation Die akute Nierenschädigung (ältere Nomenklatur: akutes Nierenversagen) kann anhand der konventionellen Marker wie z. B. ► **Kreatinin** im Serum für eine effiziente Intervention nicht frühzeitig genug erkannt und in ihrer Ätiologie differenziert werden. Mögliche Einsatzgebiete für NGAL-Messungen sind:

- Vorhersage akuter Nierenschädigungen bei Herzoperationen, Organtransplantationen, Kontrastmittelgaben, pädiatrischen Intensivpatienten
- Diagnose und Prognose akuter Nierenschädigungen
- Diagnose und Verlaufskontrolle chronischer Nierenerkrankungen
- Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfung von Medikamenten durch NGAL-Monitoring unter und ohne Medikation

Interpretation

- Bei akuter Nierenschädigung im Plasma bis 100-fach, im Urin bis 10000-fach erhöht.
- Die Vorhersagekraft bzgl. einer akuten Nierenschädigung, ausgedrückt als Fläche unter der Receiver-Operator-Characteristic-Kurve (► **ROC-Kurve**), ist offenbar stark abhängig von der Indikation und der Studiengruppe. Sie betrug z. B. nach Herz-OP für Erwachsene 0,61 (oder 61 % Zutreffwahrscheinlichkeit), für Kinder dagegen 0,96. Eine mögliche Ursache ist die höhere ► **Prävalenz** chronischer Vorerkrankungen bei älteren Menschen.
- Zeitpunkt und Ausmaß des NGAL-Anstieges sollen mit Ausmaß und Dauer der Nierenschädigung korrelieren.
- NGAL ist auch ein positiver Reaktant der ► **Akute-Phase-Reaktion**, d. h., seine Plasmakonzentration steigt bei Infektionen und Entzündungen, außerdem bei Anämie und Tumorerkrankungen an.

Diagnostische Wertigkeit Hauptkritikpunkte sind a) die Unfähigkeit bestehender NGAL-Testsysteme zur Abtrennung tubulärer monomerer NGAL von monomerer NGAL anderer Quellen (Myokard, Neutrophile, Fibroblasten) und die damit einhergehende mangelnde diagnostische Spezifität bzgl. akutem Nierenversagen z. B. unter Herz-OP, b) die variierende Spezifität der Tests bzgl. der verschiedenen NGAL-Strukturen und c) das Fehlen validierter Referenzbereiche und testunabhängiger klinischer Entscheidungsgrenzen. Eine abschließende Bewertung ist deshalb derzeit nicht möglich. Neben der u. g. Literatur finden sich mehrere Übersichten in der Zeitschrift *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2012; 50:Nummer 9).

Literatur

- Abbott Architect NGAL Kundeninformation, Version Oktober 2009
- Devarajan P (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury (Review). *Nephrology* 15:419–428
- Grande D et al (2009) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the Emergency Department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13:197–200
- Smith KD (2007) Iron metabolism at the host pathogen interface: lipocalin 2 and the pathogen-associated iroA gene cluster. *Int J Biochem Cell Biol* 39:1776–1780

Neutrophilen-Kollagenase

- **Matrix-Metalloproteinase 8**

Neutrophiler Myelozyt

- **Myelozyten**

Neutrophiles S100-Protein

- **S100A12-Protein**

Next-Generation-Sequencing (NGS)

J. Arnemann

Synonym(e) NGS

Englischer Begriff next generation sequencing; NGS

Definition Unter dem Begriff Next-Generation-Sequencing (NGS) werden die verschiedenen Techniken der sog. massiven Parallelsequenzierung zusammengefasst, die es erlauben, in einem Pool von DNA-Fragmenten tausende von Molekülen individuell zu analysieren.

Beschreibung Die Techniken zur massiven Parallelsequenzierung wurden als Folge der Entschlüsselung des Humangenoms als Hochdurchsatztechnologien („high-throughput technologies“) entwickelt, um schnell und relativ kostengünstig große DNA-Mengen zu sequenzieren. Die derzeit am häufigsten eingesetzten Techniken im Routinelabor sind die Illumina-Methode mit den Geräten MiSeq, NextSeq und HiSeq sowie die IonTorrent-Methode mit den Geräten Personal Genome Machine (PGM), Proton und S5.

Beiden Methoden gemeinsam ist, dass im Gegensatz zur klassischen Sanger-Sequenzierung, bei der pro Probe die Sequenzanalysen aller Moleküle zu einer repräsentativen Sequenz verschmolzen werden, nun die Analysen aller Einzelmoleküle auch individuell dargestellt und analysiert werden. Dies ermöglicht nicht nur die zeitgleiche Sequenzanalyse der unterschiedlichsten Gene oder DNA-Abschnitte eines Individuums, sondern auch die Verbesserung der Sequenziertiefe („sequencing depth“, „ultra-deep sequencing“), um, statistisch abgesichert, z. B. im Rahmen der Tumoranalysen, Mutationen in diagnostisch oder therapeutisch relevanten Genen im unteren Prozentbereich nachweisen zu können.

Der bei einem NGS-Lauf relevante Parameter ist die Sequenzier-Coverage. Die Coverage beschreibt die Anzahl der einzelnen Reads, also der Sequenzen, die mit einer definierten Referenzsequenz übereinstimmen („alignment“). Aufgrund einer gewissen Fehleranfälligkeit steigt die diagnostische Sicherheit der Analyse mit der Coverage. So wird empfohlen, dass bei der Mutationssuche in Mendel'schen Erbgängen eine Coverage von 30–50 erreicht werden sollte, um bei 50 %iger Wahrscheinlichkeit eine heterozygote Mutation auch sicher darstellen zu können. Anders sieht es bei einer NGS-Analyse von Tumormaterial aus. Um Mutationen im niedrigen Prozentbereich nachweisen zu können, kalkuliert man hier mit einer Coverage von >500–1000. Die Gesamtzahl der Reads ist dabei abhängig von der durchschnittlichen Länge der Reads und der Länge der Zielsequenz bzw. des Genoms und kann daher durchaus mehrere Millionen Reads betragen. Entsprechend dieser Anzahl an Reads und der parallel zu analysierenden Proben tätigt man auch die Auswahl der NGS-Geräte. Mit den Anforderungen an Coverage, Anzahl und Länge der Reads und Anzahl der Proben steigt meist auch der zeitliche Aufwand für die Analyse und kann durchaus mehrere Tage in Anspruch nehmen. Auch werden aus wirtschaftlichen Überlegungen zur Kostenreduzierung gern meh-

rere Proben gemeinsam abgearbeitet. Diese Variablen bestimmen u. a. die Strategie in der NGS-Diagnostik.

Für eine gezielte Routinediagnostik werden derzeit bevorzugt Gen-Panels eingesetzt, die eine definierte Anzahl und meist die differenzialdiagnostisch zu einem Krankheitsbild infrage kommenden Gene enthalten und meist eine höhere Sensitivität haben.

Eine weiterführende und umfassendere Diagnostik erlauben u. a. klinische Exom-Panels, bei denen die Exome der bei OMIM gelisteten Krankheitsbilder mit über 3000 Genen enthalten sind, eine Whole-Exom-Sequencing-(WES-)Analyse oder eine Whole-Genome-Sequencing-(WGS-)Analyse. Mit größerer Komplexität steigen die Anforderungen an die Bioinformatik und Serverkapazitäten, um diese Datenmengen sicher auszuwerten.

Literatur

- Dijk V et al (2014) Ten years of next-generation sequencing technology. Trends Genet 30:418–426
 Goodwin et al (2016) Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. Nat Rev Genet 17:333–351

NGAL

- ▶ [Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin](#)

NGS

- ▶ [Next-Generation-Sequencing \(NGS\)](#)

Ni

- ▶ [Nickel](#)

Niacin

H. Jomaa

Synonym(e) NAD; Vitamin PP; Vitamin B₃

Englischer Begriff niacin

Definition Niacin ist ein Oberbegriff für die beiden wasserlöslichen Verbindungen Nicotinsäure (Molmasse 123,11 g)

und Nicotinamid (Molmasse 122,11 g), die zu den B-Vitaminen gehören. Beide zeigen identische Vitamineigenschaften.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Niacin kommt in vielen Lebensmitteln vor, wobei Fleisch, Getreide und Milch die wichtigsten Quellen bilden. Mit der Nahrung zugeführtes Niacin wird mit einer Resorptionsquote von 23–70 % aufgenommen. Die Resorption im Darm erfolgt über einen pH-abhängigen, carriervermittelten Mechanismus. Die Resorptionsquote aus tierischen Nahrungsmitteln ist höher als aus Getreide.

Der Mensch kann Niacin aus der essenziellen Aminosäure ► **Tryptophan** in der Leberzelle herstellen. Ca. 60 mg Tryptophan ergeben 1 mg Niacin und sind als Niacinäquivalent definiert. Die Niacinsynthese aus Tryptophan ist abhängig von der aufgenommenen Tryptophanmenge und nicht vom Niacinversorgungsstatus. Die Einschränkung der Versorgung mit Tryptophan führt zu einer Abnahme der Niacinsynthese aus Tryptophan, da die Proteinbiosynthese bevorzugt bedient wird.

Der Niacinbedarf ist abhängig vom Energieumsatz. Die empfohlene tägliche Aufnahmemenge beträgt 6,6 mg Niacinäquivalent/1000 kcal für alle Altersgruppen sowie für Schwangere und stillende Frauen. Niacin ist in der Muttermilch mit einer Konzentration um 2,1 mg/L nachweisbar.

Niacin zirkuliert im Plasma als Nicotinamid oder Nicotinsäure, deren Aufnahme in die Zelle über Diffusion erfolgt. In die Tubuluszellen der Niere und in die Erythrozyten ist diese carrierabhängig. Nicotinsäure und Nicotinamid können ineinander überführt werden. Im Menschen werden Nicotinsäure und Nicotinamid über verschiedene Reaktionswege in Nikotinamidadenindinukleotid (NAD) umgewandelt. Durch ATP-abhängige Phosphorylierung entsteht Nikotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP) aus NAD. Die intrazelluläre NAD-Konzentration ist im Allgemeinen höher als die von NADP. NAD und NADP können die Zellmembran nicht passieren.

Der Abbau der Nicotinsäure und Nicotinamid erfolgt in der Leber durch Methylierung zu N₁-Methyl-Nicotinamid (NMN) und anschließender Oxidation zu den Abbauprodukten N₁-Methyl-2-Pyridon-5-Carboxamid (2-Pyr) und N₁-Methyl-4-Pyridon-3-Carboxamid (4-Pyr), die im Plasma und Urin nachgewiesen werden können. Im Menschen stellen NMN und 2-Pyr die wichtigsten Ausscheidungsmetabolite des Niacin im Urin dar. Nur kleine 4-Pyr-Mengen werden auch im Urin ausgeschieden. Die Summe der Metaboliten im Urin korreliert signifikant linear mit der aufgenommenen bzw. synthetisierten Niacinmenge. Die Mangelversorgung mit Tryptophan oder mit Niacin führt zu einer Abnahme der Metaboliten im Urin.

Funktion – Pathophysiologie Nicotinsäure und Nicotinamid werden in die Koenzyme NAD und NADP umgewandelt,

die an vielen energieliefernden und anabolen Prozessen beteiligt sind. Sie können als Koenzyme 1 Wasserstoffproton (H⁺) und 2 Elektronen aufnehmen, wobei NADH oder NADPH entstehen. Diese Verbindungen sind an Reduktions-/Oxidationsreaktionen als Elektronenakzeptoren (NAD und NADP) oder -donoren (NADH und NADPH) beteiligt. Viele Dehydrogenase-Reaktionen sind NAD- oder NADP-abhängig. NAD-abhängige Dehydrogenasen katalysieren energieliefernde Oxidationen in der Glykolyse, im Zitratzyklus und in der Atmungskette in den Mitochondrien. NADP-abhängige Dehydrogenasen sind an anabolen Reduktionsschritten in der Fettsäure- und Steroidsynthese sowie im Pentosephosphatzyklus beteiligt. NAD ist unabhängig von seiner Redoxfunktion auch an der ADP-Ribosylierung von Proteinen beteiligt. Diese posttranslationale Modifikation spielt eine wichtige Rolle bei Prozessen wie Zellsignalübertragung, Apoptose, Proteinabbau und DNA-Reparatur.

Ein Niacinmangel kann durch eine gleichzeitige Mangelversorgung mit Tryptophan und Niacin entstehen und führt zum Krankheitsbild Pellagra. Frühe Symptome wie Schwäche, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Bauchschmerzen sind unspezifisch. Patienten entwickeln im Verlauf eine photosensitive Dermatitis, Hautläsionen, Mundsoor, Erbrechen, Diarrhoe, Depression und Demenz. Die unbehandelte Pellagra führt zum Tod durch Multiorganversagen. Die Pellagra kommt in den Industrienationen selten vor. Hier sind Patienten mit chronischer Alkoholkrankheit, schweren gastrointestinalen Erkrankungen, Tryptophanmetabolismusstörungen (Hartnup-Syndrom) oder Karzinoidsyndrom betroffen. Beim Karzinoidsyndrom werden bis zu 60 % des Tryptophans in 5-Hydroxytryptophan oder in Serotonin umgewandelt, was zu einer Abnahme der Niacinsynthese aus Tryptophan führt. Die Niacinsynthese aus Tryptophan kann auch durch eine Mangelversorgung mit Eisen, Riboflavin oder Vitamin B₆ beeinträchtigt werden.

Niacin (Nicotinsäure) wird seit mehr als 60 Jahren als Lipidsenker eingesetzt. Unter Nikotinsäuretherapie nimmt die Konzentration des LDL-Cholesterin und der Triglyceride im Blut ab, die des HDL-Cholesterins zu. Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse zeigt keine Reduktion des Myokardinfarkt- oder Schlaganfallrisikos unter Nicotinsäuretherapie.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen 24-Stunden-Sammelurin.

Analytik HPLC-basierte Bestimmung der Tagesausscheidung der Abbauprodukte N₁-Methyl-Nicotinamid und N₁-Methyl-2-Pyridon-5-Carboxamid im Sammelurin.

Referenzbereich – Erwachsene N₁-Methyl-Nicotinamid: 2,4–6,4 mg/Tag (17,5–46,7 µmol/Tag).

N₁-Methyl-2-Pyridon-5-Carboxamid: 2–20 mg/Tag (13–132 µmol/Tag).

Referenzbereich – Kinder Nicht verfügbar.

Indikation Mangel- und Fehlernährung, Malabsorption, z. B. gastrointestinale Erkrankungen, Tryptophanstoffwechselstörungen, z. B. Hartnup-Syndrom, Karzinoidsyndrom.

Interpretation Abfall der N₁-Methyl-Nicotinamid-Tagesausscheidung im Urin unter 0,7 mg/Tag in Pellagra-Patienten.

Diagnostische Wertigkeit Die Tagesausscheidung der Nicotinmetaboliten N₁-Methyl-Nicotinamid und N₁-Methyl-2-Pyridon-5-Carboxamid, insbesondere deren Summe, korreliert mit dem Niacinstatus.

Literatur

- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2014) Scientific opinion on dietary reference values for niacin. EFSA J 12(7):3759
- Schandelmaier et al (2017) Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. epub 2017 Jun 14
- Tietz clinical guide to laboratory tests (2006) 4. Aufl. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Nicht-Ablehnungsbereich

- ▶ [Annahmebereich](#)

Nichtinvasive pränatale Testung

- ▶ [NIPT](#)

Nicht-kodierende DNA-Abschnitte

- ▶ [Intron](#)

Nicht-kodierende RNA

J. Arnemann

Synonym(e) [RNAs ohne Aminosäure-kodierende Funktion](#)

Englischer Begriff non-coding RNA

Definition Unter nicht-kodierender RNA versteht man alle RNA-Moleküle, die vom DNA-Strang als RNA transkribiert werden, aber nicht wie die mRNA in Proteine translatiert werden.

Beschreibung Die nicht-kodierenden RNA-Moleküle machen in der Zelle mit einem Anteil von ca. 97 % den allergrößten Teil an RNA aus. Sie kann man grob in den Anteil der ribosomalen RNA-Moleküle einteilen, die von der RNA-Polymerase I transkribiert werden, sowie in den Anteil der sog. kleinen und der Antisense-RNA-Moleküle, wie z. B. tRNAs, siRNAs, miRNAs, snRNAs oder Antisense-RNAs, die von der RNA-Polymerase III transkribiert werden.

Im Vergleich hierzu werden die mRNAs durch die RNA-Polymerase II transkribiert.

Während die ribosomalen RNA-Moleküle an Aufbau und Funktion der Ribosomen beteiligt sind, haben die kleineren RNA-Moleküle vielfältige Funktionen, wie z. B. Transport der Aminosäuren zu den Ribosomen (tRNA), Beteiligung am Spleißprozess (snRNA) oder allgemeine regulatorische Aufgaben.

Literatur

- Mattick JS, Makunin IV (2006) Non-coding RNA. Hum Mol Genet 15: R17–R29. (Review Issue I)

Nicht-Kreatinin-Chromogene

- ▶ [Pseudokreatinine](#)

Nichtnatürliche Antikörper

- ▶ [Irreguläre Antikörper](#)

Nickel

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Ni](#)

Englischer Begriff nickel

Definition Nickel (chemisches Symbol: Ni) ist ein Übergangsmetall (▶ [Übergangsmetalle](#)) mit der Ordnungszahl 28. Es ge-

hört zu den essenziellen Spurenelementen, wobei die Essenzialität für den Menschen noch nicht eindeutig gesichert ist.

Struktur Die in der Biochemie bedeutsame Form ist das Ni (II)-Ion. Es ist im menschlichen Organismus an Makromoleküle, wie Proteine (Albumin, Nickeloplasmin), Nukleinsäuren oder Polysaccharide, gebunden.

Molmasse Relative Atommasse: 58,6934.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Aufnahme von Nickel erfolgt aus der Nahrung und Getränken durch Absorption im Intestinum mit einer Absorptionsrate von weniger als 10 %. Ein zweiter Weg der Aufnahme besteht im Einatmen von nickelhaltigen Gasen (besonders Ni-Tetracarbonyl) und Stäuben. Im Plasma wird Nickel an Proteine gebunden sowie in Form einer ultrafiltrierbaren Fraktion als Ni-Histidin transportiert. Es verteilt sich auf alle Organe und Gewebe, bevorzugte Speicherorte gibt es nicht. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über die Nieren.

Körperbestand: 1 mg. Bedarf: Männer 35 µg/Tag, Frauen 25 µg/Tag. Empfohlene Zufuhr: 50 µg/Tag. Tolerierbare Aufnahme pro Tag: <8 µg/kg KG. Nickelreich sind Gemüse, Soja, Schokolade, Nüsse, Fisch, Getreide.

Halbwertszeit Oral aufgenommenes Ni: 28±9 Stunden, inhaliertes Ni: 17 bis >50 Stunden.

Funktion – Pathophysiologie Nickel ist Bestandteil der Urease. Darüber hinaus aktiviert es weitere Enzyme wie Dehydrogenasen, Phosphatasen oder Peptidasen. Ein Nickelmangel beim Menschen ist bisher nicht festgestellt worden. Akute Nickelvergiftungen sind sehr selten und gehen mit unspezifischen Symptomen einher. Chronische Intoxikationen, die vor allem in der Arbeitsmedizin eine Rolle spielen, äußern sich als spezifische Dermatitis, als Allergien, als Lungenschäden oder als Neoplasien. Nickel ist kanzerogen, wobei nach Inhalation von nickelhaltigen Partikeln vor allem Nasenhöhlen und Nasennebenhöhlen und der Bronchialtrakt betroffen sind.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Blut, Plasma, Urin.

Probenstabilität Blut: 20 °C 1 Tag. Plasma, Urin: 20 °C 3–4 Tage, 4–8 °C 7 Tage, –20 °C 1 Jahr.

Präanalytik Spurenelementfreie Abnahmegesetze und Aufbewahrungs- und Transportgefäße verwenden, Stahlkanülen prüfen.

Analytik Elektrothermische Atomabsorptionsspektrometrie, ► **Inductively coupled plasma.**

Konventionelle Einheit µg/L (d).

Internationale Einheit nmol/L (d).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit nmol/L (d) = 17,039 × µg/L (d), µg/L (d) = 0,05869 × nmol/L (d).

Referenzbereich – Erwachsene Vollblut: 0,05–1,05 µg/L (0,85–17,8 nmol/L). Serum/Plasma: <1,2 µg/L (<20 nmol/L) (Rükgauer und Kruse-Jarres 2002). Urin: <3 µg/L (<51 nmol/L) (Blaurock-Busch 2014).

Referenzbereich – Kinder Urin: <4,5 µg/L (<76 nmol/L) (Blaurock-Busch 2014), Vollblut/Serum/Plasma: s. Erwachsene.

Indikation Verdacht auf Nickelmangel (klinisch nicht relevant) oder Nickelbelastung.

Interpretation Die Referenzwerte gelten für Nichtraucher. Tabakkonsum erhöht den Nickelgehalt der Körperflüssigkeiten. Zur Feststellung eines Mangels sind in Anbetracht der Nachweisgrenze Blut oder Serum nicht geeignet. Die Bestimmung des Nickels im Harn ist die zurzeit am besten ausgearbeitete Methode zur Beurteilung des Nickelstatus. Werte über 3 µg/L Urin sind kontrollbedürftig. Sie lassen auf erhöhte orale Nickelaufnahme schließen.

BAR-Wert (Urin): 3 µg/L (BAT-Liste in DFG 2016).

Grenzwert im Trinkwasser: 20 µg/L (Trinkwasser-VO 2016).

Diagnostische Wertigkeit Erkennen einer übermäßigen Aufnahme, Belastung oder Vergiftung durch Nickel. Hautreaktionen an Kontaktflächen mit u. U. nickelhaltigen Metallen (z. B. Knöpfe, Reisverschlüsse) können Hinweis auf eine Nickelallergie sein. Diese kann durch Hauttests (Prick-Test) diagnostiziert werden (jedoch nicht durch Nickelbestimmungen in Blut oder Urin).

Literatur

- Blaurock-Busch E (2014) Labornachweis umweltbedingter Metallbelastungen. *Umweltmed Ges* 27:22–29
- DFG (2017) Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 53. MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Wiley-VCH, Weinheim
- Mückter H (2002) Nickel. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 194–198
- Rükgauer M, Kruse-Jarres JD (2002) Normalwerte für Mengen- und Spurenelemente. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 706
- Trinkwasser-VO (2016) Trinkwasserverordnung in der Fassung der Bekanntmachung. https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkwv_2001/gesamt.pdf. Zugegriffen am 10.03.2016

Nicotiana spec.

- ▶ [Tabak-Alkaloide](#)

Nicotiana-Alkaloide

- ▶ [Tabak-Alkaloide](#)

Nidogen (1-2)

H.-D. Haubeck

Synonym(e) [Entactin](#)

Englischer Begriff nidogen

Definition Nidogene sind integrale Strukturbestandteile von Basalmembranen.

Beschreibung Nidogen-1 und -2 sind wichtige Strukturelemente von Basalmembranen. Nidogen-1, ein Glykoprotein von 158 kDa, besitzt 3 globuläre (G-) Domänen, die durch stabförmige Segmente getrennt werden. Die carboxyterminale (G3-) Domäne bindet nicht kovalent an die γ -Kette von Laminin (▶ [Laminine](#)), während die G2-Domäne mit hoher Affinität Kollagen Typ IV (▶ [Kollagene](#)) bindet. Damit verknüpft Nidogen-1 in den Basalmembranen das Laminin- mit dem Kollagen-Typ-IV-Netzwerk. Außerdem bindet die G2-Domäne von Nidogen-1 an das Core-Protein des Basalmembran-Heparansulfat-Proteoglykans ▶ [Perlecan](#). Nidogen-2 besitzt eine Sequenzhomologie von 46 % zu Nidogen-1. Nidogen ist mit einer Molmasse von 200 kDa größer als Nidogen-1, besitzt aber eine sehr ähnliche Struktur und bindet ebenfalls Laminin, Kollagen Typ IV und Perlecan. Nidogen-1 und -2 zeigen eine Kolokalisation in den Basalmembranen von Blutgefäßen und Niere, unterscheiden sich aber in den Basalmembranen von Herz und Muskel. Die Aufklärung der Funktion von Nidogen bei Krankheiten, denen Basalmembranveränderungen zugrunde liegen, z. B. Muskeldystrophie, Nerven- und Nierenerkrankungen, wird dadurch erschwert, dass Nidogen-1 und -2 einen Ausfall gegenseitig kompensieren können. Es steht ein kommerzieller Enzymimmunoassay zur Nidogenbestimmung zur Verfügung.

Literatur

- Miosge N, Sasaki T, Timpl R (2002) Evidence of nidogen-2 compensation for nidogen-1 deficiency in transgenic mice. *Matrix Biol* 21:611–621
- Olsen DR, Nagayoshi T, Fazio MJ et al (1998) Human nidogen: cDNA cloning, cellular expression and mapping of the gene to chromosome 1q43. *Am J Hum Genet* 44:876–885

Niedermolekulares Heparin

- ▶ [Heparin und Heparinoide](#)

Niederschlag im Harn

- ▶ [Harnsediment](#)

Niedrigfrequente Antigene

- ▶ [Seltene Antigene, erythrozytäre](#)

Nierenbeckenstein

- ▶ [Struvit](#)

Nikotin

- ▶ [Tabak-Alkaloide](#)

Nikotinamid

- ▶ [Niacin](#)

Nikotinsäure

- ▶ [Niacin](#)

Nikotinsäurebelastungstest

► Nikotinsäure-Test

Nikotinsäureprovokationstest

► Nikotinsäure-Test

Nikotinsäure-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Nikotinsäurebelastungstest; Nikotinsäureprovokationstest

Englischer Begriff nicotinic acid test

Definition Bei dem zur Diagnose des Gilbert-Meulengracht-Syndroms eingesetzten Test wird der Bilirubinanstieg im Serum nach intravenöser Gabe von Nikotinsäure (► **Niacin**) gemessen.

Durchführung Vor und 4 Stunden nach intravenöser Injektion von 50 mg Nikotinsäure innerhalb von 30 Sekunden erfolgt jeweils eine Blutentnahme zur Konzentrationsbestimmung von ► **Bilirubin** (gesamtes und unkonjugiertes Bilirubin) im Serum, um dessen Anstieg relativ zur Ausgangskonzentration zu ermitteln.

Funktion – Pathophysiologie Das durch intermittierenden Ikterus mit Bilirubinkonzentrationen zwischen 1,5 und 2,5 mg/dL gekennzeichnete, autosomal dominant vererbte, klinisch aber harmlose Gilbert-Meulengracht-Syndrom kann durch diesen Provokationstest diagnostisch abgesichert werden. Es ist gekennzeichnet durch eine chronische, geringgradige unkonjugierte Hyperbilirubinämie bei ansonsten gesunden Patienten. Pathogenetische Untersuchungen mit dem ursprünglich von Fromke und Miller (1972) eingeführten Nikotinsäureprovokationstest haben später zeigen können, dass dem Anstieg des unkonjugierten Bilirubins im Serum nach Gabe von Nikotinsäure i.v. folgende komplexe Mechanismen zugrunde liegen:

- Erhöhte Fragilität der Erythrozyten
- Erhöhte Aktivität der Hämoxigenase (► **Bilirubin**) in der Milz

- Erhöhte Bilirubinproduktion in der Milz
- Reduzierte hepatische Bilirubin-Clearance, die besonders den Grad der unkonjugierten Hyperbilirubinämie bestimmt

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Präanalytik Patient sollte seit 12 Stunden nüchtern sein und 30 Minuten vor Testbeginn liegen.

Analytik Bilirubinbestimmung.

Referenzbereich – Erwachsene Anstieg der Bilirubinkonzentration im Serum nach 4 Stunden <0,9 mg/dL.

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation Verdacht auf Gilbert-Meulengracht-Syndrom.

Interpretation Ein pathologischer Ausfall des Testes hat eine nahezu 100 %ige Sensitivität (► **Sensitivität, diagnostische**) und Spezifität (► **Spezifität, diagnostische**) für das genannte Krankheitsbild.

Diagnostische Wertigkeit Ergänzend kann der Abfall des Bilirubins nach Gabe von Phenobarbital, Glutethimid oder Clofibrat und der Anstieg des Bilirubins beim Fasten diagnostisch für das Gilbert-Meulengracht-Syndrom herangezogen werden.

Literatur

- Fromke VL, Miller D (1972) Constitutional hepatic dysfunction (CHD; Gilbert's disease); a review with special reference to a characteristic increase and prolongation of the hyperbilirubinemic response to nicotinic acid. *Medicine* 51(6):451–464
- Horak J, Pokorna B, Mertl L et al (1989) The nicotinic acid test in the evaluation of unconjugated hyperbilirubinemia. *Z Gastroenterol* 27:629–632
- Ohkubo H, Musha H, Okuda K (1979) Studies on nicotinic acid interaction with bilirubin metabolism. *Dig Dis Sci* 24(9):700–704
- Röllinghoff W, Paumgartner G, Preisig R (1981) Nicotinic acid test in the diagnosis of Gilbert's syndrome: correlation with bilirubin clearance. *Gut* 22:663–668

Ninhydrin

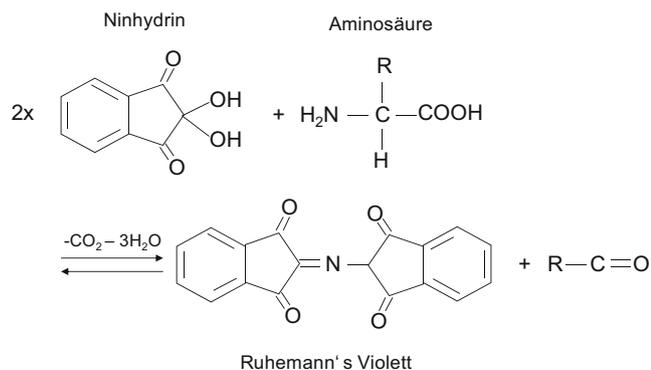
T. Arndt

Englischer Begriff ninhydrin

Definition Reagenz zur Derivatisierung von freien Amino- gruppen in primären ► [Aminosäuren](#) unter Bildung eines tiefblau-violetten Farbkomplexes (Ruhemann-Violett) mit einem Absorptionsmaximum bei 570 nm.

Beschreibung Ninhydrin (Molmasse 178,15 g, Summenformel $C_9H_6O_4$; s. Abbildung) wird in der Aminosäureanalytik häufig zur Nachsäulenderivatisierung der zuvor chromatographisch getrennten Aminosäuren einer Blut- oder Urinprobe eingesetzt. Hierbei werden ► [Prolin](#) und ► [Hydroxyprolin](#) nicht erfasst. Durch diese Derivatisierungsreaktion wird eine Sensitivitätssteigerung der Aminosäureanalyse erreicht.

Strukturformel:



Literatur

- Friedman M (2004) Applications of the ninhydrin reaction for analysis of amino acids, peptides, and proteins to agricultural and biomedical sciences. *J Agric Food Chem* 52:385–406
- Rosen H (1957) A modified ninhydrin colorimetric analysis for amino acids. *Arch Biochem Biophys* 67:10–15

Ninhydrin-Schweißtest (nach Moberg)

► [Schweißanalytik](#)

NIPT

J. Arnemann

Synonym(e) [Nichtinvasive pränatale Testung](#); [Pränatale Testung, nichtinvasive](#)

Englischer Begriff NIPT; non-invasive prenatal testing

Definition NIPT (nichtinvasive pränatale Testung) ist eine neuere Methode zur pränatalen Diagnostik fetaler Chromoso-

menstörungen, die nichtinvasiv aus dem peripheren Blut der Mutter durchgeführt wird.

Grundlage hierfür ist, dass die beim fetalen Wachstum abgeschilferten fetalen Zellen abgebaut werden und die fetale DNA als sog. zellfreie fetale DNA (cfDNA) in den Blutkreislauf der Mutter abgegeben wird, wo zusätzlich auch zellfreie DNA-Abbauprodukte maternalen Ursprungs vorhanden sind. Der Anteil zellfreier fetaler DNA wird dabei mit ca. 10 % angegeben. Um diese sicher analysieren zu können, werden der Schwangeren 5–10 ml EDTA-Blut abgenommen und die gesamte zellfreie DNA-Fraktion aus dem präparierten EDTA-Plasma extrahiert. Der Nachweis einer fetalen Trisomie 13, 18, 21 oder auch einer Imbalance der Geschlechtschromosomen erfolgt mittels ► [Next-Generation-Sequencing \(NGS\)](#): Als Teil der Präanalytik wird mittels eines spezifischen PCR-Ansatzes (s. ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) (Quantifex) auf einen hinreichenden Anteil fetaler Zellen getestet, bevor anschließend die spezifische Library-Prep erstellt und auf den durchsatzstarken Sequencer geladen wird. Für eine statistisch sichere Aussagekraft der Ergebnisse müssen, je nach diagnostischer Fragestellung, minimal 4.000.000 oder 10.000.000 parallele Reads pro Patientenprobe erfolgen, die mittels einer Bioinformatikpipeline ausgewertet werden. So sind aufgrund der Auswerteprogramme für die Normwerte der fetalen Chromosomen 13, 18, und 21 jeweils spezifische Z-Score-Werte von <3,9, <3,2 oder <3,0 festgelegt, die z. B. bei einer Trisomie 21 den Normwert <3,0 übersteigen und einen Z-Score von beispielsweise 7,2 aufweisen. Die diagnostische Sicherheit beträgt ca. 98–99 %.

Die nichtinvasive pränatale Testung zielt insbesondere auf die Gruppe der Schwangeren mit einem altersbedingten Risiko (>34 Jahre) für eine Chromosomenfehlverteilung. Der besondere Vorteil dieser Methode liegt im quasi ausgeschlossenen Fehlgeburtsrisiko gegenüber einem in der Literatur publizierten und insbesondere von der Erfahrung des Arztes abhängigen Risiko von 0,3–1 % für invasive Untersuchungsmethoden wie ► [Amniocentese](#) oder ► [Chorionzotten-Biopsie](#).

Literatur

- Allyse M et al (2015) Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health* 7:113–126

NIR

► [Infrarot-Spektrometrie](#)

Nitrativer Stress

► Stress, nitrosativer

Nitrit im Urin

W. G. Guder

Synonym(e) Azoreaktion nach Griess-Ilosvay; Griess-Probe; Griess-Test

Englischer Begriff nitrite reaction in urine; Griess's examination

Definition Nachweis von Kationen der untersalpetrigen Säure (Nitrite) mit Teststreifen auf der Basis der Griess-Reaktion (► **Griess-Test**) mit Sulfanilamid zu einem Diazoniumion, das mit Tetrahydrobenzoliumquinolin (THBCH) zu einem roten Diazofarbstoff umschlägt.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Nitrit entsteht aus Nitrat durch Reduktion mit in vivo einem nur in pathogenen Mikroorganismen vorkommenden Enzym Formiat-Nitrat-Reduktase. Nitrit stellt das Endprodukt dieser Reaktion dar und wird im Urin angehäuft.

Funktion – Pathophysiologie Nitrat wird üblicherweise mit der (pflanzlichen) Nahrung aufgenommen und zum kleineren Anteil im Stoffwechsel des Menschen gebildet, sodass es im Urin physiologischerweise in einer Konzentration von ca. 1–2 mmol/L vorhanden ist. Bei Besiedlung der ableitenden Harnwege mit nitratreduzierenden gramnegativen Bakterien (z. B. *E. coli*, *Klebsiella/Enterobacter*, *Pseudomonas* spp., *Proteus/Morganella*-Gruppe), nicht aber von grampositiven pathogenen Keimen (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) wird Nitrit während der Inkubation in der Blase angehäuft.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Mittelstrahlurin nach 3–4 Stunden Speicherung in der Blase (optimal erster Morgenurin).

Analytik Teststreifenmethode basiert auf der Griess-Reaktion, die in der Variante nach Griess-Ilosvay aus 0,3 % Sulfanilsäure in 5 mol/L Essigsäure und Lösung von α -Naphthylamin in 5 mol/L Essigsäure besteht, die vor Gebrauch zu gleichen Teilen gemischt werden. Dieses

Gemisch wird zu gleichen Teilen einer Urinprobe zugesetzt. Bei positiver Reaktion entsteht in Sekunden eine charakteristische Rotfärbung. Beim Teststreifenverfahren wird bei positiver Reaktion das Testfeld je nach verwendetem Streifen rosa bis rotviolett. Diese Reaktion basiert auf der Diazoreaktion mit 1,2,3,4-Tetrahydrobenzoquinolin.

Referenzbereich – Erwachsene Negativ.

Referenzbereich – Kinder Negativ.

Indikation Im Rahmen der Basisuntersuchung mit Teststreifen zum Ausschluss und zur Bestätigung eines klinischen Verdachts auf Infektion der ableitenden Harnwege.

Interpretation Eine sofort auftretende Färbung deutet auf eine Besiedlung des Urins mit gramnegativen Keimen hin. Die diagnostische Spezifität (► **Spezifität, diagnostische**) des positiven Befunds ist hoch (>90 %), während der negative Befund eine Infektion nicht ausschließt. Die Beurteilung kann nur gemeinsam mit klinischen Symptomen und dem gleichzeitig verwerteten Testfeld für Leukozyten eine Aussage über 80 %ige Sensitivität (► **Sensitivität, diagnostische**) ergeben.

Diagnostische Wertigkeit Der Test hat nur im positiven Fall eine diagnostische Bedeutung. Falsch positive Befunde entstehen bei grob verunreinigten Urinen und längerer Aufbewahrung des Urins bei Raumtemperatur (>6 Stunden).

Literatur

- Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG (2000) European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 60 (Suppl 231)
- Nicholas DJD, Nason A (1957) Determination of nitrate and nitrite. In: Colowick SP, Kaplan NO (Hrsg) Methods in Enzymology, Bd III. Academic, New York, S 981–984

3-Nitro-L-Tyrosin

► Nitrotyrosin

Nitroprussid-Probe

► Nitroprussid-Test

Nitroprussid-Test

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) Legal-Test; Lange-Test; Nitroprussid-Probe

Englischer Begriff nitroprusside test; Legal reaction

Definition Reaktion von Acetoacetat im alkalischen Milieu mit Nitroprussid zu einem violetten Farbstoff.

Beschreibung Die Nitroprussidreaktion ist ein Screening-test für eine erhöhte Konzentration von ▶ [Acetoacetat](#) im Urin, seltener Blut. Bei Zugabe von Glyzin wird auch ▶ [Aceton](#) erkannt, allerdings weniger sensitiv (▶ [Sensitivität, diagnostische](#)). Die Nachweisgrenzen betragen ca. 50 bzw. 500 mg/L. β -Hydroxybutyrat wird im Nitroprussid-Test nicht erfasst (s. a. ▶ [Legal-Test](#), ▶ [Lange-Test](#)).

Nitrotyrosin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) 3-Nitrotyrosin; 3-Nitro-L-Tyrosin

Englischer Begriff 3-nitrotyrosine

Definition 3-Nitro-L-Tyrosin ist ein Derivat der proteinogenen Aminosäure Tyrosin und wird als Biomarker für nitrosativen Stress diagnostisch eingesetzt.

Beschreibung Nitrotyrosin wird durch Einwirkung von hochreaktiven Peroxynitrit auf Tyrosin gebildet. Peroxynitrit, Nitrotyrosin, Citrullin und Nitrophenylelessigsäure sind gemeinsam Komponenten des nitrosativen Stress, der durch Bildung von Stickstoffmonoxid (NO-Stress) bei einem breiten Spektrum von Grunderkrankungen ausgelöst werden kann. Krankheitsbedingte Ursachen des nitrosativen Stress können akute und chronische Entzündungsreaktionen wie Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen (M. Crohn, Colitis, Magenkarzinom), Vaskulitis, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Asthma, M. Parkinson, bestimmte Hauterkrankungen und psychische Faktoren sein.

Die Konzentrationsbestimmung im Serum erfolgt mit HPLC-Massenspektrometrie.

Der Parameter wird überwiegend in der Naturheilkunde eingesetzt.

Literatur

Mohiuddin I, Chai P, Lin H et al (2006) Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system. J Surg Res 133:143–149

3-Nitrotyrosin

▶ [Nitrotyrosin](#)

NKG2DL

▶ [Natural-Killer-Group-2-Member-D-Ligands](#)

NK-Zelle

▶ [CD16/56](#)

▶ [Natural-Killer-Lymphozyt](#)

NK-Zellen in Liquor cerebrospinalis (CSF)

▶ [Liquor-natürliche Killerzellen](#)

NK-Zell-Test

▶ [Killing-Test](#)

N-Lauroylsarcosin-Elektrophorese

▶ [Sarkosyl-Elektrophorese](#)

NMDA-Rezeptor-Autoantikörper

▶ [Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ NMDA](#)

N-(2-[5-Methoxyindol-3-yl]ethyl)acetamid

▶ [Melatonin](#)

N(τ)-Methylhistamin

- ▶ Methylhistamin

N-Methylamphetamin

- ▶ Crystal

NMN

- ▶ Metanephrine

NMO-IgG

- ▶ Autoantikörper gegen Aquaporin 4

NMP

- ▶ Nucleus matrix antigen

NMP 22

- ▶ Nucleus matrix antigen

NMR-Spektrometrie

B. Güssregen

Synonym(e) Kernresonanzspektroskopie; Kernmagnetische Resonanzspektrometrie/ -spektroskopie

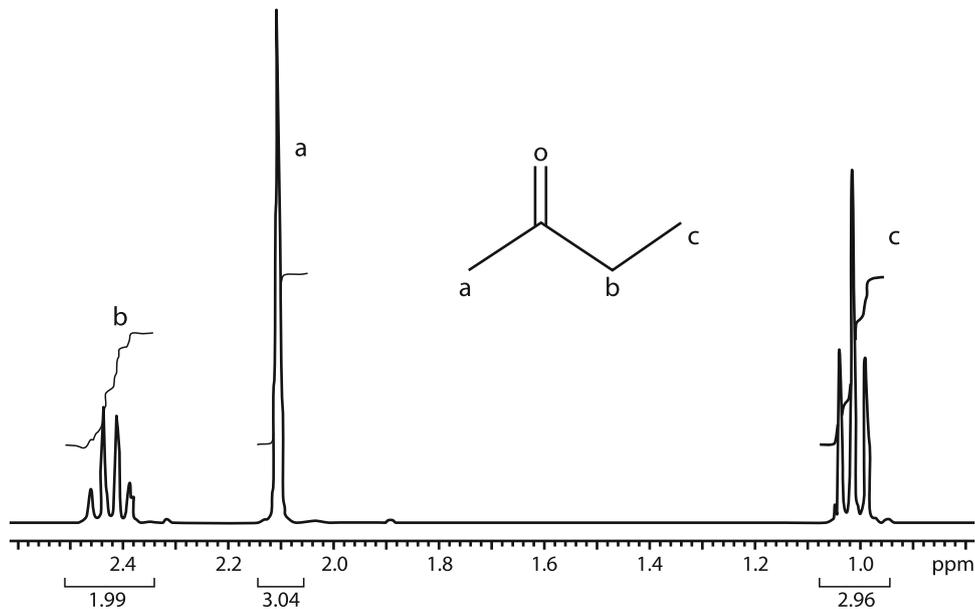
Englischer Begriff nuclear magnetic resonance spectroscopy

Definition Bei der NMR-Spektrometrie handelt es sich um ein analytisches Verfahren, das auf der Wechselwirkung zwischen Atomkernen und elektromagnetischer Strahlung in einem starken Magnetfeld basiert (Abb. 1).

Beschreibung Die NMR-Spektrometrie wurde im Jahr 1946 von Purcell und Bloch entdeckt, wofür sie im Jahr 1952 den Nobelpreis für Physik bekamen. Sie stellt bis heute eine der leistungsfähigsten instrumentellen Analysemethoden in der Chemie dar und ist unverzichtbar bei der Strukturaufklärung von kleineren Molekülen bis hin zu Proteinen. Die NMR-Spektroskopie nutzt die Wechselwirkung zwischen Atomkernen und elektromagnetischer Strahlung in einem starken Magnetfeld. Die meisten Atomkerne, wie z. B. ^1H , ^{13}C , ^{19}F oder ^{31}P , besitzen auch in ihrem Grundzustand einen von Null verschiedenen Kernspin. Mit diesem Kernspin ist ein magnetisches Moment μ verbunden, d. h. eine kleine Magnetisierung ähnlich einer Kompassnadel. Bringt man Atomkerne mit einem Kernspin in ein starkes äußeres Magnetfeld, dann richten sich die Kernspins entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus, wobei die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist. Die Energiedifferenzen zwischen den unterschiedlich orientierten Kernspinmomenten sind abhängig vom kernmagnetischen Moment des entsprechenden Atomkerns sowie von der Stärke des angelegten äußeren Magnetfelds und liegen im Energiebereich langwelliger elektromagnetischer Strahlung. Entspricht die Frequenz einer eingestrahlten Radiowelle dieser Energiedifferenz, dann kommt es zur magnetischen Resonanz.

In den heute verwendeten NMR-Spektrometern liegt die Frequenz der verwendeten Strahlung je nach Magnetfeld bei 60–800 MHz, also etwa im UKW- und Fernsehbereich. Die genaue Resonanzfrequenz für einen bestimmten Atomkern innerhalb eines Moleküls hängt von dessen chemischer Umgebung (Molekülstruktur) ab. Die Unterschiede zwischen den Resonanzfrequenzen von verschiedenen Wasserstoffatomen sind sehr gering und liegen im ppm-Bereich („parts per million“), betragen also nur Millionstel der absoluten Resonanzfrequenz.

NMR-Spektren werden üblicherweise in Lösung in einem protonenfreien Lösungsmittel (z. B. CDCl_3) aufgenommen. Da es sich um eine recht unempfindliche Messmethode handelt, sind die erforderlichen Konzentrationen der Analyten recht hoch. Üblicherweise werden für ein ^1H -NMR-Spektrum 5–10 mg/mL benötigt, für ein ^{13}C -NMR-Spektrum werden aufgrund der geringen natürlichen Häufigkeit von ^{13}C Atomkernen 10–30 mg/mL benötigt. Als Referenzsubstanz zur Fixierung des Nullpunktes wird der Probe häufig Tetramethylsilan (TMS) zugesetzt. Zur Interpretation von NMR-Spektren wird die Lage der Resonanz, ausgedrückt in ppm, herangezogen. Diese ist charakteristisch für die chemische Umgebung des die Resonanz verursachenden Atomkerns, gibt damit Hinweise auf die Molekülstruktur. Die Intensität des Resonanzsignals ist proportional zu der Anzahl der Atomkerne, welche die Resonanz verursachen. Das Aufspaltungsmuster (Feinstruktur) des Signals erlaubt Rückschlüsse auf Nachbarschaftsbeziehungen und damit auf die Molekülstruktur.



NMR-Spektrometrie, Abb. 1 ^1H -NMR-Spektrum von 2-Butanon. Die Resonanz der Protonen ist abhängig von der chemischen Umgebung. So absorbieren die zur Ketogruppe benachbarten Protonen CH_3 (a) und CH_2 (b) bei niedrigerem Feld als die aliphatischen Protonen CH_3 (c). Das Aufspaltungsmuster ergibt sich wie folgt: Die Protonen der Methylgruppe CH_3 (c) koppeln mit den zwei benachbarten Protonen

CH_2 (b), woraus eine Triplettaufspaltung resultiert, während durch die Kopplung der Protonen CH_2 (b) mit CH_3 (c) sich ein Quartett ergibt. Die Methylgruppe CH_3 (a) besitzt keine direkten Nachbarn und zeigt daher keine Feinaufspaltung (Singulett). Die Höhe der Stufen der gemessenen Intensität ist proportional zu der Zahl der an dieser Stelle absorbierenden Protonen

Anwendung findet die NMR-Spektrometrie in der klinischen Chemie bei der Diagnose von Stoffwechselstörungen.

Literatur

- Friebolin H (2006) Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie – Eine Einführung, 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
 Wevers RA, Engelke UFH, Moolenaar SH et al (1999) ^1H -NMR spectroscopy of body fluids: inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. Clin Chem 45:539–548

N,N-Dimethyl-L-arginin

- [Asymmetrisches Dimethylarginin](#)

N,N-Dimethylmethanamin

- [Trimethylamin](#)

N,N-Dimethylmethanamin-N-Oxid

- [Trimethylamin-N-Oxid](#)

NO

- [Stickstoffmonoxid](#)

Nocht, Bernhard

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten Deutsche Tropenmediziner und -hygieniker, Hafendarzt in Hamburg, wurde am 4. November 1857 in Landeshut/Schlesien geboren und starb am 5. Juni 1945 in Wiesbaden.

Verdienste Nocht studierte Medizin in Berlin und war anschließend Arzt bei der Kaiserlichen Marine und ab 1887 für 3 Jahre im Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin unter der Leitung von Robert Koch (► [Koch, Robert](#)) tätig. Dort qualifizierte er sich unter der Leitung von Koch in Bakteriologie und Hygiene. Anlässlich der Hamburger Choleraepidemie 1892 ging Nocht als Vertreter Robert Kochs nach Hamburg, um dort alle hygienischen Maßnahmen zu organisieren und richtete einen entsprechenden Dienst im Hamburger Hafen ein. Im April 1893 wurde er zum Hafendarzt ernannt, eine

Aufgabe, die er bis 1906 ausübte. In diese Zeit fiel 1900 die Gründung des Hamburger Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, dessen Direktor Nocht von 1900 bis 1930 war. 1919 wurde Nocht zum Professor für Tropenmedizin ernannt. Bernhard Nocht und seine Frau nahmen sich 1945 das Leben.

Ehrungen: Mitglied der Leopoldina. 1942: Institutsumbenennung in Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenmedizin, Stiftung der Bernhard-Nocht-Medaille.

Literatur

Mannweiler E (1998) Geschichte des Instituts für Schiffs- und Tropenmedizin in Hamburg 1900-1945. Goecke und Evers, Hamburg

n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

► [LogP](#)

Nominalmasse

B. Güssregen

Englischer Begriff nominal mass

Beschreibung Die Nominalmasse ergibt sich aus den auf ganze Zahlen gerundeten Massen der häufigsten Isotope, z. B. ergibt sich für CH₃Cl aus ¹²C, ¹H und ³⁵Cl eine nominale Masse von 50 u.

Literatur

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

Nominalmerkmal

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff nominal property

Definition Eigenschaft eines Phänomens, eines Körpers oder einer Substanz, die nicht quantifizierbar ist (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Nominalskala

G. Schumann

Englischer Begriff nominal scale

Definition Skala mit einem Satz möglicher Werte für eine bestimmte Eigenschaftsart, die jeweils ein Wort oder Symbol ohne irgendeine Beziehung zur Größenordnung darstellen.

Beschreibung Es handelt sich um sog. qualitative Merkmale, wie z. B. Beispiel Blutgruppen (A, B, AB, 0).

Literatur

Verwendung externer Qualitätssicherungsprogramme bei der Bewertung der Durchführung von Untersuchungsverfahren in der In-vitro-Diagnostik (2003) DIN EN 14136, 3.3. Beuth-Verlag, Berlin

Non-A-Non-B-Hepatitis

► [Hepatitis C-Virus \(HCV\)](#)

Non Cross Reacting Antigen

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) [NCA](#)

Englischer Begriff non-specific non-reacting antigen

Definition Das „non-specific non-reacting antigen“ ist ein Mitglied der CEA-Familie (► [Carcinoembryonales Antigen](#)).

Struktur Bisher wurden 29 kodierende Gene der CEA-Familie beschrieben. 18 verschiedene Proteine werden exprimiert, wovon 7 der CEA-Subgruppe und 11 der „pregnancy-specific glycoprotein (PSG)“-Subgruppe angehören.

Das „non-specific non-reacting antigen“ (NCA) ist zusammen mit dem CEA, dem biliären Glykoprotein (BGP) und den sogenannten „CEA gene family members“ (CGM) 1, 2, 6 und 7 ein Mitglied der Zellmembran-assoziierten CEA-Subgruppe.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das „non-specific non-reacting antigen“ (NCA) zeigt ein weniger selektives Expressionsmuster als CEA und wird von einer Reihe normaler Epithelien des Gastrointestinaltrakts, Urogenitaltrakts, der gynäkologischen Organe sowie in Granulozyten und Monozyten gebildet.

Funktion – Pathophysiologie Das „non-specific non-reacting antigen“ (NCA) hat ähnlich wie die anderen CEA-Subgruppen Mitglieder zelladhärierende Eigenschaften.

Eine erhöhte Expression des NCA findet sich bei verschiedenen malignen Tumoren, so beim kolorektalen Karzinom, Magenkarzinom, Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom, Mammakarzinom und bei der akuten lymphoblastischen Leukämie.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik Enzymimmunoassay (EIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA).

Indikation Diagnostik und Verlaufskontrolle von Adenokarzinomen (durch CEA ersetzt).

Interpretation Aufgrund des im Vergleich zu CEA weniger selektiven Expressionsmusters wird in Diagnostik und Verlaufskontrolle von Tumorerkrankungen die Bestimmung des „non-specific non-reacting antigen“ (NCA) durch das spezifischere CEA ersetzt.

Diagnostische Wertigkeit Diagnostik und Verlaufskontrolle von Adenokarzinomen (durch CEA ersetzt).

Literatur

Hammarström S (1999) The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 9:67–81

Nonne-Apelt-Schumm-Reaktion

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Liquor-Nonne-Apelt-Schumm-Reaktion](#)

Englischer Begriff Nonne-Apelt reaction (in cerebrospinal fluid)

Definition Heute obsoleter Nachweis einer Zunahme der Globuline im Liquor cerebrospinalis.

Beschreibung Von den Hamburger Neurologen Max Nonne (1861–1959), Friedrich Apelt (1877–1911) und dem Chemiker Otto Schumm (1874–1958) entwickelter, qualitativer Liquor-trübungstest. Bei Überschichtung von 1 ml Liquor mit gleichem Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung kommt es zu Trübung bis Ausfällung von Globulinen, deren Stärke nach 3 Minuten vor einem dunklen Hintergrund visuell graduiert (Opaleszenz, leichte, schwere Trübung, Niederschlag) wird. Im Normalfall keine bis sehr geringe Opaleszenz; positiver Ausfall u. a. bei Meningitis, multipler Sklerose.

Literatur

Merck E (1970) *Klinisches Labor*, 11. Aufl. Merck, Darmstadt

N

Nonsense-Mutation

J. Arnemann

Synonym(e) [Stopp-Mutation](#)

Englischer Begriff nonsense mutation

Definition Eine Nonsense-Mutation ist eine sinnentstellende Mutation in der DNA, die bei der Translation zu einem frühen Kettenabbruch führt.

Beschreibung Eine Nonsense-Mutation ist ein funktioneller Basenaustausch in einem proteinkodierenden Gen, der das betroffene, für eine Aminosäure kodierende Triplett zu einem Stoppcodon wandelt und während der Translation der mRNA zu einem vorzeitigen Kettenabbruch der Proteinsynthese führt und damit ein funktionsloses oder funktionseingeschränktes Protein bildet. Eine Nonsense-Mutation stellt somit eine pathogene Mutation dar.

Literatur

Cartegni et al (2002) Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet* 3:285–298

Noradrenalin

► [Katecholamine](#)

Noradrenalin/Adrenalin-Quotient

► [Katecholamine](#)

Noradrenalin/3,4-Dihydroxyphenylglykol-Quotient

► [Katecholamine](#)

Noramidopyrin-Methansulfonat

► [Metamizol](#)

NOR-90-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Nukleoli](#)

Norcotinin

► [Tabak-Alkaloide](#)

Norephedrin

► [Kath](#)

Norepinephrin

► [Katecholamine](#)

Norketamin

► [Ketamin](#)

Normal

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Etalon](#)

Englischer Begriff measurement standard; etalon

Definition Realisierung der Definition einer [Größe](#) mit angegebenem Größenwert und beigeordneter [Messunsicherheit](#), benutzt als Referenz (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Normal, internationales und nationales

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff international and national measurement standard

Definition ► [Normal](#), das entweder auf internationaler Ebene von den Unterzeichnern eines Abkommens für weltweite Benutzung anerkannt wurde oder das durch eine nationale Behörde anerkannt ist, in einem Land oder einer Volkswirtschaft als Grundlage dafür zu dienen, Größenwerte anderen Normalen für die betreffende Größenart zuzuordnen (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Normalbereich

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff normal range

Definition Verteilung einer ► **Messgröße** in einer Population von gesunden Personen.

Beschreibung Da die Formulierung des Normalbereichs die Schätzung der Verteilung der Messgröße in der Population von gesunden „normalen“ Personen auf der Basis einer ► **Stichprobe** voraussetzt, handelt es sich um ein statistisches Problem. Häufig entspricht der Normalbereich dem „Referenzbereich“ (s. ► **Referenzbereich, biologischer**) für gesunde „normale“ Personen.

Die meisten Sammlungen von Normalbereichen sagen nichts über die Auswahl der Probanden, die Bedingungen der Probenentnahmen, die angewandten Analysemethoden und deren Zuverlässigkeit und die Anzahl der Probanden sowie die statistische Analysemethodik aus.

Als Voraussetzungen für die Ermittlung von Normalbereichen gelten ein geeignetes statistisches Modell, eine repräsentative Stichprobe, die Standardisierung der Rahmenbedingungen sowie die bekannte und ausreichende Zuverlässigkeit der Analyse.

Aufgrund der o. g. Mängel wurde das ► **Normalwert-Konzept** weitestgehend durch das ► **Referenzwertkonzept** abgelöst.

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/New York

Normalphasen-Chromatographie

T. Arndt

Englischer Begriff normal phase chromatography

Definition Eine Form der ► **Flüssigkeitschromatographie** innerhalb der ► **Chromatographie**, bei der auf einer polaren

stationären Phase (► **Stationäre Phase**) mit einem unpolaren Lösungsmittel als ► **mobile Phase** Probenbestandteile nach ihrer Hydrophilie getrennt werden.

Beschreibung Als stationäre Phase dient Silica als Basis-material, das durch Modifikation der funktionellen Gruppen z. B. mit Diol-, Cyano- und Aminogruppen, dem jeweiligen Trennproblem angepasst werden kann. Mobile Phase sind gewöhnlich Alkane ggf. in Mischung mit geringen Volumenanteilen eines leicht polaren Lösungsmittels. Die Trennung der Probenbestandteile beruht auf Dipolwechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen. Normalphasen-Chromatographie ist deshalb für jene Analyte sinnvoll, die über freie Elektronenpaare oder über funktionelle Gruppen verfügen und damit hinreichend auf der Festphase retiniert werden. Eine generelle Einschränkung besteht in der Forderung, dass die polare Analyte noch hinreichend in der unpolaren mobilen Phase löslich sein müssen, um von dieser überhaupt über die stationäre Phase (durch den ► **Chromatograph**) transportiert werden zu können. Zudem muss das Lösungsmittel definitiv wasserfrei sein oder darf nur eine reproduzierbar minimale Wasserverunreinigung aufweisen (da sonst keine reproduzierbare ► **Retentionszeit** erhalten wird). Eine Weiterentwicklung der Normalphasen-Chromatographie ist die ► **HILIC**.

Literatur

Lorbach V (2009) Ende des Dornröschenschlafs – die Normalphasen-Chromatographie kehrt als HILIC zurück. www.analytik-news.de. Zugegriffen am 15.04.2009

Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 – Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

Normalverteilung

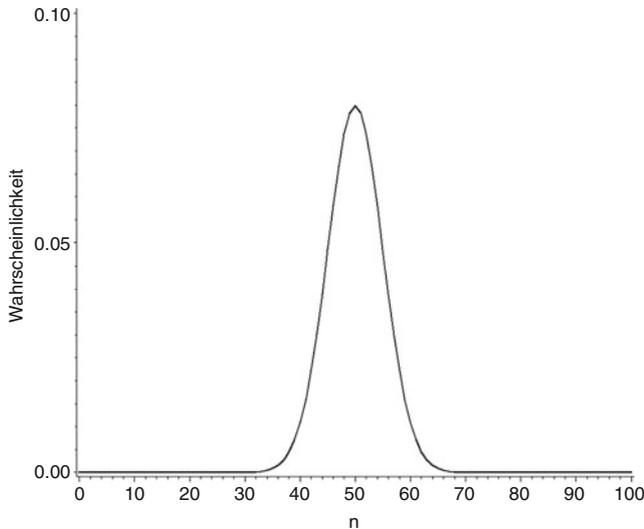
R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) Gauß-Verteilung

Englischer Begriff normal distribution

Definition Die Normalverteilung bezeichnet eine eingipflige stetige Verteilung (► **Verteilung, statistische**), deren Form lediglich vom Mittelwert (► **Mittelwert, arithmetischer**) und der ► **Varianz** der Messergebnisse in der ► **Grundgesamtheit** abhängt (s. Abbildung).

Graph der Normalverteilung:



Beschreibung Die Normalverteilung spielt im Rahmen der induktiven Statistik (► [Statistik, induktive](#)) eine herausragende Rolle. Insbesondere kommt sie bei der Berechnung von Konfidenzintervallen (► [Konfidenzintervall](#)), der Durchführung statistischer Tests (► [Test, statistischer](#)) sowie als Voraussetzung des Regressionsmodells (► [Regression](#)) bzw. des statistischen Modells (► [Modell, statistisches](#)) der ► [Varianzanalyse](#) zum Einsatz. Ebenso wie die ► [Binomialverteilung](#) ist die Normalverteilung durch 2 ► [Parameter](#) charakterisiert: den Mittelwert μ sowie die Varianz σ^2 der Messergebnisse in der zugrunde liegenden Grundgesamtheit. Die Normalverteilung besitzt die Eigenschaft der Symmetrie um den Mittelwert der Grundgesamtheit: der Mittelwert und der ► [Median](#) der Messergebnisse in der normalverteilten Grundgesamtheit stimmen überein. Eine weitere zentrale Eigenschaft der Normalverteilung besteht darin, dass sich durch eine lineare Maßstabstransformation jede beliebige Normalverteilung mit Parametern (μ, σ^2) in eine sog. Standardnormalverteilung mit Parametern (0,1) überführen lässt. Die p -Quantile (► [p-Quantil](#)) der Standardnormalverteilung sind in gängigen Monographien tabelliert. Darüber hinaus besagt der Zentrale Grenzwertsatz für die Anwendung insbesondere in der Klinischen Chemie, dass sich die Normalverteilung zur Beschreibung von kumulierten Messfehlern unabhängiger additiver Effekte (► [Effekt, statistischer](#)) eignet.

Literatur

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

Normalwerte

► [Normalwert-Konzept](#)

Normalwert-Konzept

T. Arndt

Englischer Begriff normal value concept

Definition Ein auf den Begriffen Normalwert bzw. ► [Normalbereich](#) (syn. Normalwertbereich) beruhendes Verfahren der medizinischen Beurteilung von Analyseergebnissen.

Beschreibung Aufgrund erheblicher theoretischer und praktischer Schwächen des Konzeptes der Normalwerte(bereiche) wurde dieses weitestgehend verworfen und durch das ► [Referenzwertkonzept](#) z. B. mit der Definition von Referenzwerten (► [Referenzwert](#)) und Referenzintervallen abgelöst.

Nach dem Normalwert-Konzept beschreibt ein Normalbereich jenen Konzentrationsbereich, in dem die Analyseergebnisse gesunder Probanden (von „Normalen“) zu erwarten sind und dem eine bestimmte Wahrscheinlichkeit zukommt. In der Regel umfasst er 95 % der Analyseergebnisse der zur Normalbereichsermittlung untersuchten Probanden.

Schwächen bei der Definition und Verwendung des Normalbereichs sind die fehlenden Aussagen zu

- Auswahl-, also Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden,
- Bedingungen bei Probandenvorbereitung und Probenahme,
- Anzahl der Probanden,
- angewandter Analysenmethode und deren Leistungsfähigkeit,
- statistischen Verfahren der Analyseergebnisauswertung.

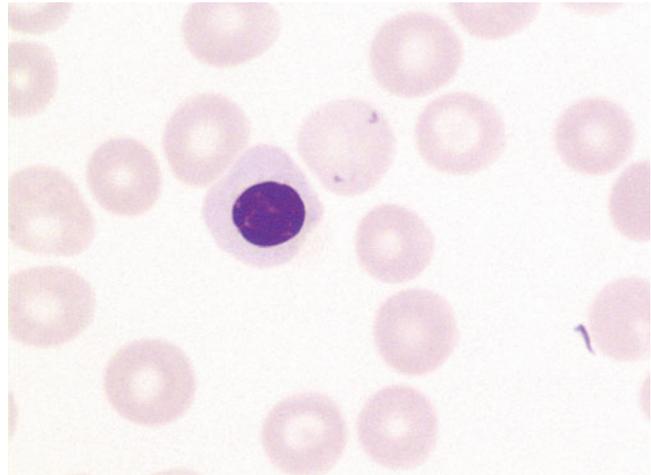
Probleme bereiten die Definition von „normal“ und „Normalen“ sowie die Auswahl der ► [Stichprobe](#) („Normalkollektiv“). Die oft untersuchten Gruppen von Medizinstudenten und medizinisch-technischem Personal sind sicher nicht repräsentativ für die „normale“ (gesunde) Bevölkerung.

Vor der Übernahme von Normalbereichen aus der Literatur sind diese auf Angaben zu den o. g. Punkten zu überprüfen. Die hier genannten Mängel des Normalwert-Konzeptes, die eine valide Ermittlung eines Normalwertbereiches kaum

möglich machen und damit einer validen medizinischen Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse die Grundlage entziehen, führten zur Entwicklung des Referenzwertkonzeptes (s. dort). Heute sind Referenzwerte und Referenzintervalle Normalwerten und Normalbereichen vorzuziehen.

Literatur

Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York



Normen, deutsche

- ▶ Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN)

Normen und Richtlinien für Wasser für analytische Zwecke

- ▶ Wasserqualitäten im Labor

Normetadrenalin

- ▶ Metanephrine

Normetanephrin

- ▶ Katecholamine
- ▶ Metanephrine

Normoblast

H. Baum

Englischer Begriff normoblast

Definition Reife kernhaltige Vorstufe der Erythropoese (s. Abbildung; 1000× May-Giemsa-Grünwald-Färbung):

Beschreibung Unter dem Begriff Normoblast werden 2 reife Vorstufen der Erythropoese zusammengefasst. Gemeinsames Merkmal dieser Vorstufen ist der stark kondensierte, runde Kern. Aufgrund ihres unterschiedlichen Färbeverhalten kann der noch teilungsfähige „polychromatische“ Erythroblast mit einem graublaustichigen Zytoplasma vom „orthochromatischen“, nicht mehr teilungsfähigen, orthochromatischen ▶ **Erythroblasten** mit bereits leicht oxyphilem Zytoplasma abgegrenzt werden. Der Begriff „Normoblast“ soll nicht mehr verwendet werden. Diese reifsten Formen der kernhaltigen erythrozytären Vorstufen werden jetzt ebenfalls als Erythroblasten bezeichnet.

Literatur

Thöml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 32–33

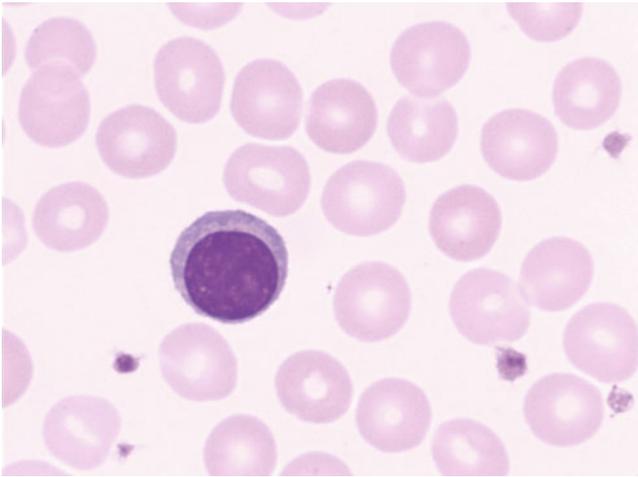
Normozyt

H. Baum

Englischer Begriff normocyte

Definition Reifer, normaler Erythrozyt (▶ **Erythrozyten**).

Die Abbildung zeigt normale Erythrozyten mit zentraler Aufhellung. Zum Größenvergleich ist auch ein „Standardlymphozyt“ abgebildet (1000×, May-Giemsa-Grünwald-Färbung):



Beschreibung Der Normozyt ist die normale, reifste, kernlose Zellform der Erythropoese. Er hat einen mittleren Durchmesser von ca. 7 μm , ein oxyphiles Zytoplasma mit einer zentralen konkaven Eindellung. Die Normozyten imponieren deshalb im Ausstrichpräparat als rot gefärbte, kernfreie Scheiben mit zentraler Aufhellungszone (s. a. ► [Erythrozyten](#)).

Literatur

Rick W (1974) Klinische Chemie und Hämatologie, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 62

Normozyten

► [Erythrozyten](#)

Norpseudoephedrin

► [Kath](#)

Norsynephrin

► [Oktopamin](#)

Northern Analyse

► [Northern blot](#)

Northern blot

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [RNA blot](#)

Englischer Begriff northern blotting

Definition Der Northern blot ist eine Methode zur elektrophoretischen Auftrennung von RNA mit nachfolgender elektrophoretischer Übertragung des kompletten Trennmusters auf eine Trägerfolie, auf der es fixiert und identifiziert wird.

Physikalisch-chemisches Prinzip In einem ersten Schritt erfolgt die agaroselektrophoretische Trennung des RNA-Gemisches nach ihrer Molekülgröße unter vollständig denaturierenden Bedingungen. Dazu kann die Auftrennung in Glyoxal-, Formaldehyd-, Harnstoffgelen oder unter alkalischen Bedingungen erfolgen. Im zweiten Schritt erfolgt der Transfer der aufgetrennten RNA-Fragmente auf eine Nylon- oder Nitrocellulosemembran, auf der sie im dritten Schritt durch Hitzeeinwirkung oder UV-Bestrahlung fixiert und danach identifiziert werden. Mit markierten Sonden, das sind radioaktiv- oder fluoreszenzmarkierte, einzelsträngige DNA-, RNA-Moleküle oder synthetische Oligonukleotide mit einer zur Ziel-RNA komplementären, hybridisierenden Basensequenz, können die RNA-Fragmente identifiziert werden. Mitgeführte RNA-Molekulargewichtsmarker erlauben die Größenbestimmung der aufgetrennten Fragmente.

Einsatzgebiete Die Methode dient primär dem qualitativen und quantitativen Nachweis spezifischer Genexpressionen und somit der Transkriptionsstärke eines Gens.

Untersuchungsmaterial Isolierte RNA, mRNA aus allen humanen und tierischen Geweben und Zellen.

Instrumentalisierung Agaroselektrophorese (► [Elektrophorese](#)), Blotting-Apparatur, ► [Autoradiographie](#).

Spezifität – Sensitivität Hoch bei optimaler Durchführung.

Fehlermöglichkeit Bei inkorrektur Durchführung grundsätzlich in allen Teilschritten gegeben.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Es handelt sich im Allgemeinen um ein molekularbiologisches Standardverfahren, das nicht automatisiert ist.

Bewertung Es handelt sich um eine Methode mit breitem Anwendungsbereich in Forschung und erweiterter, differenzierter Labordiagnostik.

Literatur

Alwin JC, Kemp DJ, Stark GR (1977) Method for detection of specific RNAs in agarose gel by transfer to diazobenzyloxymethyl-paper and hybridization with DNA probes. Proc Nat Acad Sci USA 74: 5350–5354

Nortriptylin

► Antidepressiva, trizyklische

Noscamin, in Opium

► Mohn

Notfall-Analytik

O. Colhoun

Synonym(e) [Notfallproben](#); [Stat-Analytik](#)

Englischer Begriff emergency analytics; STAT-analytics

Definition Bearbeitung von eiligen Notfall-Laboraufträgen außerhalb der Routine-Logik des ► [Labor-EDV-Systems](#).

Beschreibung Materialien zu Notfall-Laboraufträgen sind vom Einsender entsprechend gekennzeichnet und werden daher auch in der Labor-EDV mit einer Notfall-Materialkennung versehen. Dies ermöglicht die zeitlich bevorzugte Abarbeitung der Aufträge. Durch Bearbeitung in speziellen Notfall-Racks von Laborstraße und Analysengeräten sowie Übermittlung der Notfall-Kennung des Auftrags an die Analysengeräte wird die schnelle Prozessierung dieser Anforderungen sichergestellt. Messergebnisse der Notfallproben werden nach der technischen Validation zur Ausgabe an den Einsender freigegeben, die medizinische Validation ist für diese Aufträge nachgeschaltet.

Notfalllabor

► [STAT-Labor](#)

Notfallmonitor

► [Notfall-Monitoring](#)

Notfall-Monitoring

O. Colhoun

Synonym(e) [Notfallmonitor](#); [Stat-Übersicht](#)

Englischer Begriff stat monitoring

Definition Übersichtsmaske des Labor-EDV-Systems für die ► [Notfall-Analytik](#).

Beschreibung Anzeige der angeforderten, in Bearbeitung befindlichen unvollständigen und abgeschlossenen Notfall-Aufträge des definierten Zeitraums für die Bearbeitung von Notfall-Anforderungen. Die Definition von Zeitvorgaben für die Abarbeitung der einzelnen Analysen oder eines kompletten Auftrags erlaubt die Visualisierung der Laborperformance und Analyse der ► [Turnaround-Time](#) für die Notfall-Bearbeitung.

Notfallproben

► [Notfall-Analytik](#)

Notfallprogramm für die Liquordiagnostik

► [Liquor-Notfall-Programm](#)

Notifizierte Stelle

U. Zimmermann und A. Steinhorst

Englischer Begriff notification; notified body

Definition Notifizierung: Mitteilung an andere Regierungen über die Benennung einer Konformitätsbewertungsstelle oder Akkreditierungsstelle.

Beschreibung Nach erfolgter Notifizierung kann eine benannte Stelle als notifizierte Stelle bezeichnet werden.

Benennung (von ► [Konformitätsbewertungsstelle](#)): Staatliche Bevollmächtigung einer Konformitätsbewertungsstelle oder Akkreditierungsstelle, um festgelegte Konformitätsbewertungstätigkeiten unter Gesetzen oder Vorschriften durchzuführen.

Literatur

DIN EN ISO/IEC 17000:2005 „Konformitätsbewertung – Begriffe und allgemeine Grundlagen“

Novaminsulfon

- [Metamizol](#)

NPS

- [Neue Psychoaktive Substanzen \(NPS\)](#)

NPY

- [Neuropeptid Y](#)

NSE

- [Neuronenspezifische Enolase im Blut](#)

NSE in Liquor cerebrospinalis (CSF)

- [Liquor-Neuronenspezifische Enolase \(NSE\)](#)

NSp-II, CENP-F-Antikörper

- [Autoantikörper gegen CENP-F](#)

NT-proBNP

- [Pro-NT-Brain natriuretic peptide](#)

NT-pro brain natriuretic peptide

- [Pro-NT-Brain natriuretic peptide](#)

NTx

- [Aminoterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid](#)

Nüchternheit

W. G. Guder

Synonym(e) [Nahrungskarenz](#)

Englischer Begriff fasting; overnight food deprivation; 12 hour starvation

Definition Unter Nüchternheit wird hier der Nahrungszustand des Patienten bei der ► [Blutentnahme](#) definiert. Nüchternheit wird als 12-stündige Nahrungskarenz ohne Einnahme kalorienhaltiger Getränke (insbesondere Alkohol) verstanden.

Beschreibung Neben der zirkadianen Rhythmik stellt die Nahrungsaufnahme eine der wichtigsten ► [Einflussgrößen](#) in der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik dar. Nahrungsaufnahme kann durch folgende Mechanismen die Konzentration der gemessenen Messgrößen verändern:

- Anstieg durch Resorption über 1–6 Stunden (Triglyzeride, Glukose, Phosphate)
- Steigerung durch verstärkten Stoffwechsel oder hormonelle Regulation (Insulin, Harnstoff, Leukozyten, Gastrin)
- Senkung durch reaktive Hemmung der Freisetzung ins Blut (Glukagon, Eisen, Magnesium, Zink, Kreatinin-Clearance)
- Störung der Bestimmung durch Trübung (methodenabhängig).

Die Referenzintervalle (► [Referenzintervall](#)) der meisten Messgrößen (► [Messgröße](#)) sind bei nüchternen Versuchspersonen zwischen 7 und 10 Uhr vormittags gewonnen.

Literatur

- Einer G, Zawta B (1991) Präanalytikfibel, Kooperation von Arzt und Labor, 2. Aufl. JA Barth, Leipzig/Heidelberg
 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2000) Proben zwischen Patient und Labor, 2. Aufl. GIT-Verlag, Darmstadt
 Hagemann P (1994) Qualität im Arztlabor, Optimierung der Präanalytik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Nucleotide Excision Repair (NER)

J. Arnemann

Synonym(e) NER

Englischer Begriff nucleotide excision repair; NER

Definition Die Nucleotidexzisionsreparatur (NER), als Teil des DNA-Reparatursystems, ersetzt DNA-Fragmente rund um ein, meist durch Umwelteinflüsse geschädigtes Nucleotid durch Ausschneiden, Neusynthese nach Vorlage des nicht geschädigten korrespondierenden Strangs durch die DNA-Polymerase und Einbau in die DNA mittels DNA-Ligase.

Beschreibung Die NER besteht in Eukaryonten neben anderen im Wesentlichen aus 9 wichtigen funktionellen Proteinen: XPA bis XPG sowie CSA und CSB. Die XPA- bis XPG-Proteine entsprechen den Genen, die bei Xeroderma pigmentosa, und die CSA- und CSB-Proteine den Genen, die beim Cockayne-Syndrom mutiert sind. Beide Erkrankungen sind sehr UV-sensitiv und führen bei intensiver Sonneneinstrahlung u. a. zu Hautkrebs. Dies weist auch direkt auf die Funktion des NER hin. So werden Nucleotide, die z. B. durch UV-Strahlung geschädigt wurden, beim Scannen der DNA identifiziert. Verschiedene Faktoren, u. a. TFIIH und XPG, binden das geschädigte Nucleotid, entwinden mittels einer Helikasefunktion die doppelsträngige DNA und schneiden den zu reparierenden DNA-Abschnitt von 25–30 Basenpaaren im 3'-Bereich. Ein weiterer Komplex (XPF-ERCC1) schneidet diesen Abschnitt im 5'-Bereich und setzt das einzelsträngige DNA-Fragment frei. Mittels PCNA („proliferating cell nuclear antigen“) kann anschließend die DNA-Polymerase binden und das fehlende Fragment des DNA-Doppelstrangs synthetisieren, das abschließend durch einen DNA-Ligase-I-Komplex mit den benachbarten Nucleotiden wieder verbunden und integriert wird.

Literatur

- De Laat WL et al (1999) Molecular mechanism of nucleotide excision repair. Genes Dev 13:768–785

Nucleus matrix antigen

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) Nucleäres Matrixprotein 22; NMP

Englischer Begriff nucleus matrix antigen

Definition Die nucleären Matrixproteine sind Teil der nucleären Matrix, die das strukturelle Baugerüst des Zellkerns darstellt.

Struktur Die nucleäre Matrix ist ein dreidimensionales Netz aus RNA, Proteinen, residualen Nucleoli sowie peripheren Laminen.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Verschiedene nucleäre Matrixproteine sind gewebe- bzw. organspezifisch. So ist das nucleäre Mitoseapparat-(NuMA-)Protein in urothelialen Karzinomzellen etwa 25-mal konzentrierter als in normalen Zellen. Deshalb bietet sich die Bestimmung von NuMA im Urin als sensitiver Marker für das Blasenkarzinom an.

Auch für das Nierenzell-, Prostata-, Mamma-, Zervix-, Kolon- und HNO-Karzinom wurden spezifische NMP beschrieben.

Funktion – Pathophysiologie Nucleäre Matrixproteine dienen als Ansatzpunkt für enzymatische Abläufe. Sie sind bei der Genexpression, der DNA-Replikation und -Transkription sowie bei der RNA-Prozessierung beteiligt. Das NuMA-Protein ist bei der Verteilung des genetischen Materials während der Mitose involviert.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Urin.

Analytik ► [Enzymimmunoassay](#) (EIA).

Konventionelle Einheit U/mL.

Indikation Diagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge beim Blasenkarzinom und anderen soliden Tumoren derzeit fraglich.

Interpretation Für einige NMP werden hohe Sensitivitäten (► [Sensitivität, diagnostische](#)) und Spezifitäten (► [Spezifität](#),

diagnostische) für die Diagnostik von Tumoren beschrieben. Für das NMP 22 im Urin, können – abhängig vom benutzten Grenzwert – die vom Hersteller angegebenen Sensitivitäten für das Blasenkarzinom bestätigt werden, allerdings bei einer eher geringen Spezifität. Benigne urologische Erkrankungen und entzündliche Erkrankungen urologischer wie nicht urologischer Genese können ebenfalls zu z. T. sehr hohen Werten führen. Da dies jedoch die differenzialdiagnostisch relevanten Patientengruppen sind, ist der Test für Diagnosezwecke nicht geeignet.

Trotz der limitierten Tumorspezifität ist der NMP-22-Test in einigen Ländern zum Screening für Blasen Tumoren zugelassen und wird im Rahmen der kostenpflichtigen individuellen Gesundheitsleistungen auch als Schnelltest angeboten. Bei einer derartigen Anwendung ist mit einer hohen Rate an falsch positiven Befunden zu rechnen.

Inwiefern NMP22 für Verlaufsuntersuchungen wertvoll ist, ist derzeit noch nicht absehbar.

Eine systematische Evaluierung des NuMA-Proteins im Serum ergab keinen diagnostischen Vorteil gegenüber den standardisiert eingesetzten Tumormarkern für die Diagnostik kolorektaler oder weiterer solider Tumoren.

Diagnostische Wertigkeit Diagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge beim Blasenkarzinom und anderen soliden Tumoren derzeit fraglich.

Literatur

- Hasholzner U, Stieber P, Zimmermann A et al (1999) Nuclear mitotic apparatus protein (NuMA) in benign and malignant diseases. *Anticancer Res* 19:2415–2420
- Mahnert B et al (2003) Measurements of complement factor H-related protein (BTA-TRAK Assay) and nuclear matrix protein (NMP22 Assay) – useful diagnostic tools in the diagnosis of urinary bladder cancer? *Clin Chem Lab Med* 41:104–110
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR et al (2010) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin Chem* 56:e1–48

Nukleäres Matrixprotein 22

- [Nucleus matrix antigen](#)

Nukleäres Mitoseapparat-(NuMA-) Protein

- [Autoantikörper gegen Spindelapparat](#)

Nukleinsäure-Extraktion

J. Arnemann

Synonym(e) DNA-/RNA-Extraktion

Englischer Begriff nucleic acids purification

Definition Unter Nukleinsäure-Extraktion versteht man die Methodik, die gewünschten Nukleinsäuren einer Zelle oder eines Pathogens – im diagnostischen Einsatz meist DNA und RNA, aber auch mtDNA – so aufzureinigen, dass nachfolgende analytische Prozesse ein möglichst sensitives, exaktes und reproduzierbares Ergebnis ergeben.

Beschreibung Heutzutage mangelt es nicht an Protokollen zur Aufreinigung von Nukleinsäuren aus diversen biologischen Materialien. Über die vergangenen Jahrzehnte wurde die gezielte Extraktion von DNA und RNA immer effizienter, zugunsten eines Sensitivitätsgewinns insbesondere in der Erregerdiagnostik und der molekularen Hämatonkologie und Pathologie zum Nachweis somatischer Mutationen. Die manuelle Extraktion wurde dabei vielfach durch Automatisierung mit zahlreichen Geräten der unterschiedlichsten Hersteller ergänzt oder gar ersetzt.

Die Nukleinsäure-Extraktion erfolgt in mehreren Schritten, wobei die Beschaffenheit der zu extrahierenden Probe eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg darstellt. So sollte Material, aus dem RNA extrahiert werden soll, möglichst zügig verarbeitet werden, um die Wirkung schädlicher RNasen zu minimieren. Als Alternative bietet sich eine Zugabe von RNase-Inhibitoren und/oder eine Aufbewahrung bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ an.

Jede DNA-Extraktion hat als ersten Schritt zur Freisetzung der Nukleinsäuren einen Lysisschritt zum Aufschluss von Zellen und Zellkernen sowie zum Lösen und Abbauen von Proteinen. Dieser erste Schritt ist abhängig vom biologischen Material und kann mechanisch, z. B. über Homogenisieren, oder auch enzymatisch, z. B. mit Proteinase K, erfolgen.

Beispielhaft wird nachfolgend eine weitverbreitete Methode zur Aufreinigung der DNA aus menschlichem Blut oder Gewebe in Grundzügen beschrieben, bei der die Serinprotease Proteinase K in Verbindung mit dem Detergenz SDS (Natriumdodecylsulfat) im primären Schritt der Zellyse eingesetzt wird. Durch eine Hitzeinkubation bei meist $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden hierbei die strukturellen zellulären Proteine, aber auch die chromosomalen Proteine des Chromatins (s. ► [Chromatin](#)) abgebaut. Zur Reinigung und Anreicherung der DNA pipettiert man zu dem Lysat Ethanol oder auch Isopropanol und lädt das Gemisch anschließend auf eine Spin-Säule/-Column, meist mit Silica als Trennmittel. Die Zugabe von Alkohol fördert dabei

die Stabilisierung und Bindung der DNA an die Silica-Membran. In einem kurzen Zentrifugationsschritt werden die Verunreinigungen mit Peptiden und Polysacchariden abgetrennt und als Säulendurchfluss verworfen. Nach Waschschrritten wird abschließend die DNA mit einem Elutionspuffer von der Säule gelöst, die DNA-Konzentration wird fotometrisch bestimmt und die DNA entweder der weiteren Analyse zugeführt oder im Kühl- oder Gefrierschrank gelagert.

Für schnelle Screeningtests mittels PCR, z. B. in der Forensik, existieren aber auch einfache, sehr preiswerte Verfahren, bei denen z. B. Mundschleimhautabstriche oder auch Kapillarblut aus der Fingerbeere in einem Puffer mit dem Komplexbildner Chelex aufgekocht und abzentrifugiert und anschließend direkt für eine PCR-Analyse eingesetzt werden.

Besondere Vorsicht ist dagegen für RNA-Präparationen erforderlich, bei denen schon bei der Lysis von Gewebe, Zellen oder auch Pathogenen (wie z. B. Viren) Reagenzien mit RNase-Inhibitorfunktion eingesetzt werden, wie z. B. Guanidinsalze, SDS oder auch Phenol-basierte Komponenten in Verbindung mit β -Mercaptoethanol oder auch Harnstoff, um in dem für die Integrität der RNA kritischen Prozess der Lysis möglichst schnell die Proteine und damit auch die RNasen zu degradieren. Eine Aufreinigung der RNA erfolgt anschließend ebenfalls über die schon genannten Spin-Säulen. In mehrmaligen Wasch- und Zentrifugationsschritten wird die RNA gereinigt und anschließend mit speziellem, RNase-freiem Wasser eluiert. Der RNA-Gehalt wird gemessen und die RNA unmittelbar anschließend weiterverarbeitet oder bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert.

Besondere Ansprüche an den Zellaufschluss stellen Pilze, Hefen oder Pflanzen. Hier muss in einem ersten Schritt, vor der eigentlichen Lysis, das Material oftmals mechanisch zerkleinert werden, beispielsweise durch Mörsern oder Schreddern mittels einer Schwingmühle. Anschließend werden spezifische, die Zellwand zerstörende Enzyme, wie z. B. Lyticase oder Zymolase, zugegeben

Bei archiviertem Material aus der Pathologie, namentlich Formalin-fixiertem, in Paraffin-eingebettetem (FFPE-) Material, muss zunächst ein Deparaffinierung der Schnitte mittels Xylol oder Xylolersatz erfolgen. Die entparaffinierten Gewebeschnitte werden meist länger, d. h. über Nacht, mit einem Proteinase-K-haltigen Puffer hitzeinkubiert und die DNA anschließend, wie schon zuvor beschrieben, mittels Spin-Säulen aufgereinigt.

Eine weitere Variante stellt die Aufreinigung von Plasmid-DNA aus Bakteriensuspensionen dar. Hier werden durch Lysozymbehandlung und nachfolgender alkalischer Lyse (mit NaOH-SDS-Puffer) die Bakterien aufgeschlossen und die denaturierten Proteine und die genomische Bakterien-DNA durch Zugabe saurer Kaliumacetatlösung mit anschließender Zentrifugation selektiv ausgefällt, während die Plasmid-DNA im Überstand verbleibt und mit Alkohol präzipitiert und gegebenenfalls über Spin-Säulen aufgereinigt wird.

Für eine effizientere Extraktion von Nukleinsäuren wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche automatische Lösungen entwickelt, die den individuellen Anforderungen der Labore hinsichtlich DNA-/RNA-Extraktion und auch Probenmenge adaptiert sind. Die manuellen Nukleinsäure-Extraktionen werden nur noch in ausgewählten Fällen eingesetzt.

Die Extraktionsautomaten arbeiten weitestgehend autonom, d. h. ohne weitere Eingriffe durch das Personal, und haben in überschaubarer Zeit einen hohen Durchsatz an Extraktionen. Extraktionsautomaten gehören mittlerweile zu der Grundausstattung eines molekular diagnostischen Labors. Die kleineren Extraktionsautomaten bearbeiten eine Probenmenge von bis zu 20 Proben, während die großen Extraktionsautomaten nahezu voll automatisiert sind, meist im 96er-Format arbeiten, oftmals noch direkt die PCR-Reaktionen ansetzen und z. T. im integrierten PCR-Cycler amplifizieren.

Extraktionsautomaten folgen methodisch jedoch anderen Prinzipien, da der Zentrifugationsschritt, wie bei den Spin-Säulen, im Arbeitsablauf eines Automaten nicht umsetzbar ist. Stattdessen ist die Methode der magnetischen Separation Grundlage der meisten Extraktionsautomaten, wobei diese Methode auch manuell durchgeführt werden kann.

Die „magnetic beads“ (magnetische Partikel) sind kleine magnetische Kügelchen auf einem Trägermaterial, wie z. B. Polyvinylalkohol, die an ihrer Oberfläche, je nach Anwendung, mit spezifischen funktionellen Gruppen zur Materialbindung beladen sind, wie beispielsweise mit Oligo-dT-Partikeln zur Isolierung von mRNA oder mit Silica zur universelleren Bindung von DNA und RNA. Für die Beladung der magnetischen Partikel mit funktionellen Gruppen haben die verschiedenen Firmen individuelle Spezifikationen. Die „magnetic beads“ können im automatisierten Prozess im Anschluss an die Zellyse die DNA- bzw. RNA-Fragmente binden. Durch Anlegen eines Magnetfeldes, entweder außerhalb des Reaktionsgefäßes oder innerhalb des Reaktionsgefäßes mit einem Stab(rod) oder Plunger, heften sich die an den „magnetic beads“ gebundenen DNA-/RNA-Fragmente an den Plunger oder die dem Magneten unmittelbar anliegende Wand des Reaktionsgefäßes, sodass das Lysat entweder abpipettiert werden kann oder alternativ der Plunger mit den gebundenen DNA-Partikeln in ein anderes Reaktionsgefäß geführt werden kann. Hierdurch werden die Zentrifugationsschritte anderer Protokolle umgangen. Durch Zugabe von Puffern und Entfernen oder Anlegen des magnetischen Feldes wird die DNA bzw. RNA anschließend gewaschen, bevor sie in Wasser oder einem Puffer gelöst wird.

Literatur

Birnboim HC, Doly J (1979) A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. *Nucleic Acids Res* 7:1513–1523

- Chomczynski P, Sacchi N (1987) Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162(1):156–159
- Fry G, Lachenmeier E, Mayrand E, Giusti B et al (1992) A new approach to template purification for sequencing applications using paramagnetic particles. *BioTechniques* 13:124–131
- Liu X, Harada S (2013) DNA isolation from mammalian samples. *Curr Protoc Mol Biol*. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb0214s102>. Chapter 2: Unit 2.14
- Maine State Police Crime Laboratory: Forensic Biology Section Chelex® 100 Extraction of DNA. Version 5.1. 01/28/03
- Reischl U, Landt O, Rabenau HF et al (2012) Nukleinsäurediagnostik im mikrobiologischen Labor. UNI-MED Verlag AG, Bremen/London/Boston

Nukleinsäuren, zirkulierende

- ▶ DNA, zirkulierende

Nukleinsäure-Quantifizierung

- ▶ DNA-/RNA-Konzentrationsbestimmung

Nukleosomale DNA-Fragmente

- ▶ Nukleosomen

Nukleosomen

S. Holdenrieder

Synonym(e) Nukleosomale DNA-Fragmente

Englischer Begriff nucleosomes

Definition Nukleosomen sind die Elementarbestandteile des Chromatins. Sie sind funktionelle Komplexe, die aus einem Proteinkern aus Histonen sowie DNA an dessen Außenseite bestehen.

Struktur Der Nukleosomenkern setzt sich aus der zweifachen Anordnung der Histone H2A, H2B, H3 und H4 zusammen. Um diesen Kern windet sich etwa 1,5-mal die DNA-Doppelhelix mit einer Länge von etwa 147 Basenpaaren. Die Verbindung zum nächsten Nukleosom wird durch Linker-DNA bewerkstelligt, die eine unterschiedliche Länge aufweisen kann.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das Kernchromatin aller eukaryontischen Zellen ist in seiner Primärstruktur aus nukleosomalen Grundeinheiten aufgebaut. Da die Transkriptionsvorgänge im Zellkern ablaufen, sind Nukleosomen vor allem dort zu finden. Beim apoptotischen Zelltod kommt es zu einer geregelten Degradation der Zellbestandteile, so auch des Chromatins. Da Endonukleasen bevorzugt an der wenig konservierten, internukleosomalen Linker-DNA ansetzen können, entstehen dabei DNA-Fragmente in Form von Mono- und Oligonukleosomen. Theoretisch werden diese im weiteren Apoptoseprozess in Vesikel wie z. B. apoptotische Körperchen verpackt und von Makrophagen bzw. Nachbarzellen phagozytiert. Allerdings sind die Recycling-Mechanismen in manchen pathologischen Situationen gestört oder überlastet, und Nukleosomen können auch im Serum und Plasma nachgewiesen werden. Dort werden die Nukleosomen jedoch in der Regel rasch durch intraplasmatische Endonukleasen degradiert, durch Zellen des retikuloendothelialen Systems beseitigt oder durch hepatische bzw. renale Mechanismen eliminiert.

Funktion – Pathophysiologie Die Assoziation von DNA und Histonen in den Nukleosomen spielt für die Konservierung der DNA einerseits und für Transkriptionsvorgänge andererseits eine wichtige Rolle. Dabei können die Verbindungen temporär gelockert oder die Nukleosomen als Ganze transloziert werden, um spezifische Gensequenzen für Transkriptionsfaktoren und Polymerasen zugänglich zu machen. Beim apoptotischen Zelltod ist die Degradation des Chromatins in kleinste Bestandteile und deren anschließende Phagozytose durch Makrophagen von Bedeutung, damit möglicherweise fehlerhafte oder schädliche Informationen nicht in andere Zellen weitergegeben werden.

Bei malignen Erkrankungen findet häufig parallel zur gesteigerten Proliferation ein gegenregulierend erhöhtes Zelltodvorkommen statt. Nukleosomen werden nicht mehr ausreichend beseitigt und sind in erhöhten Konzentrationen in der Blutbahn nachweisbar. Dort können sie immunogenes Potenzial entwickeln und möglicherweise essenzielle Informationen der Tumorzellen weiterreichen.

Zirkulierende Nukleosomen können Träger von genetischen oder epigenetischen tumorspezifischen Veränderungen sein. Hierbei kann die nukleosomale DNA durch Mutationen oder durch Hypermethylierung von CpG-Inseln in Promotorregionen von Tumorsuppressorgenen (▶ [DNA-Methylierung](#)) oder die Histonkomponente u. a. durch Acetylierungen, Methylierungen, Phosphorylierungen oder Ubiquitinierungen betroffen sein. Des Weiteren können einzelne Histone durch alternative Varianten ersetzt werden, wodurch u. a. Reparaturvorgänge begünstigt werden. Außerdem können Nukleosomen mit anderen Proteinen wie HMGB1, EZH2 oder Hormonrezeptoren assoziiert sein. Ob die quantitative Bestimmung dieser modifizierten Nukleosomen zu einer spezifischeren Tumordiagnostik führt, wird derzeit untersucht.

Ein neuer diagnostischer Ansatz untersucht mittels NGS (Next-Generation Sequencing) die Nukleosomen-depletierten Regionen, die einen Hinweis auf die Positionierung der Nukleosomen im Genom erlauben. Dadurch können einerseits gewebespezifische Nukleosomen identifiziert und andererseits das Transkriptionsmuster bei verschiedenen Erkrankungen ermittelt werden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum (mit Stabilisator), Plasma.

Analytik ▶ **Enzymimmunoassay** (EIA), ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (ELISA).

Indikation Monitoring des Therapieverlaufs und frühzeitige Prädiktion des Therapieansprechens bei verschiedenen soliden Tumoren, Prognose.

Interpretation Generell wurden bei Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen höhere Nukleosomen-Serumspiegel beobachtet als bei gesunden Personen wie auch bei Patienten mit benignen Erkrankungen. Allerdings können auch letztere, insbesondere bei bakteriellen Infekten, zum Teil sehr hohe Werte erreichen, weshalb die diagnostische Wertigkeit der Nukleosomen limitiert ist. Bei einigen Tumorarten wurde eine Korrelation zum Tumorstadium beschrieben; ebenso wurde u. a. beim Lungen-, Mamma- und bei gastro-intestinalen Karzinomen eine Assoziation mit der Prognose berichtet. Zudem wurde bei Tumorpatienten, die sich einer Chemo- oder Radiotherapie unterzogen, eine Korrelation mit dem Therapieansprechen gefunden. Insbesondere wurden zu Beginn der Therapien jeweils deutliche initiale Konzentrationsspitzen festgestellt, die im weiteren Verlauf schnell wieder abfielen. Für das Lungenkarzinom und für gastrointestinale Karzinome wurde gezeigt, dass diese Kinetik zirkulierender Nukleosomen während der ersten Behandlungstage einer systemischen oder lokalen zytotoxischen Therapie eine frühzeitige Prädiktion des späteren Therapieansprechens erlaubt. Neben der Tumordiagnostik wird die Rolle von Nukleosomen auch bei der Entstehung von ischämischen und thromboembolischen Ereignissen untersucht.

Diagnostische Wertigkeit Monitoring des Therapieverlaufs und frühzeitige Prädiktion des Therapieansprechens bei verschiedenen soliden Tumoren; Prognose.

Literatur

Holdenrieder S (2014) Circulating nucleic acids in therapy monitoring. In: Gahan PB (Hrsg) Circulating nucleic acids in early diagnosis, prognosis and treatment monitoring, Bd 5. Springer, Dordrecht, S 309–348

Holdenrieder S, Stieber P (2009) Clinical use of circulating nucleosomes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 46:1–24

Holdenrieder S et al (2001) Nucleosomes in serum of patients with benign and malignant diseases. *Int J Cancer* 95:114–120

Snyder MW et al (2016) Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin. *Cell* 164:57–68

Ulz P et al (2016) Inferring expressed genes by whole-genome sequencing of plasma DNA. *Nat Genet* 48:1273–1278

Nukleosomen-Antikörper

▶ **Autoantikörper gegen Nukleosomen**

5'-Nukleotidase

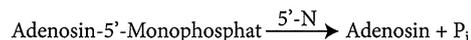
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) 5'-Ribonukleotid-Phosphohydrolase; EC 3.1.3.5; 5'-N

Englischer Begriff 5'-nucleotidase

Definition Weit verbreitete Phosphatase mit Spezifität für Nukleosid-5'-Monophosphat, deren klinische Bedeutung als Cholestase-anzeigendes Enzym (▶ **Cholestase-anzeigende Enzyme**) auf der Aktivitätserhöhung bei hepatobiliären (cholestatischen) Lebererkrankungen beruht.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination 5'-N ist eine nahezu ubiquitär in Geweben verteilte, in den Nucleinsäurekatabolismus involvierte, Plasmamembran-gebundene Phosphatase mit Spezifität für Nukleosid-5'-Monophosphat wie Adenosin-5'-Phosphat, Cytidin-5'-Phosphat und Inosin-5'-Phosphat. Katalysiert die hydrolytische Abspaltung der Phosphatgruppe am C5 der Ribose gemäß:



5'-N tritt mit multiplen Formen in Geweben und Serum auf.

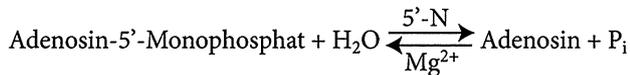
Funktion – Pathophysiologie In der Leber ist 5'-N im kanalikulären Segment der hepatozellulären Plasmamembran und in Gallengangsepithelzellen lokalisiert und wird bei intra- oder extrahepatischen cholestatischen Lebererkrankungen durch die Detergenzwirkung retinierter ▶ **Gallensäuren** in die Zirkulation freigesetzt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Heparin-Plasma (kein EDTA-Plasma).

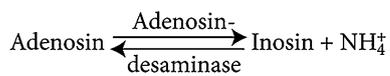
Präanalytik Hämolyse vermeiden (führt zu erhöhten Aktivitäten), EDTA inhibiert. Aktivität ist bei 4 °C für 4 Tage, bei –20 °C für 4 Monate stabil.

Analytik Es stehen mehrere Methoden zur Verfügung:

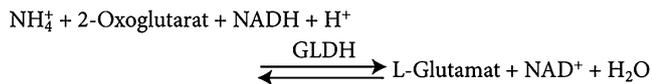
I Zusammengesetzter optischer UV-Test I. Messreaktion



II. Hilfsreaktion



III. Indikatorreaktion



Adenosin-5'-Phosphat (auch Cytidin-5'-Phosphat) wird hydrolytisch durch 5'-N in Adenosin + anorganisches Phosphat (P_i) gespalten. Entweder wird die pro Zeiteinheit freigesetzte Menge P_i gemessen oder Adenosin mit Desaminase zu Inosin und NH₄⁺ umgesetzt, das mittels ► **Berthelot-Reaktion** oder durch eine weitere Indikatorreaktion enzymatisch-optisch erfasst wird.

2 Radioenzymatische Methode

[³²P]-markiertes Nucleosidphosphat wird als Substrat eingesetzt. Die Ausschaltung der Aktivität unspezifischer Phosphatasen gegenüber Adenosin-5'-Phosphat kann erfolgen über:

- Spezifische Hemmung der 5'-N durch Nickelionen:
[Aktivität im Ansatz ohne Nickel] – [Aktivität im Ansatz + Nickel] = 5'-N-Aktivität
- Hemmung der alkalischen Phosphatase durch Exzessmengen von Phosphatester (Phenyl-, β-Glyzerophosphat), für die die unspezifische Phosphatase, nicht jedoch die 5'-N eine hohe Affinität hat. Dadurch reduziert sich der mit Adenosin-5'-Phosphat reagierende Anteil der alkalischen Phosphatase (► **Phosphatase, alkalische**) stark.

Referenzbereich – Erwachsene 2–17 U/L (0,03–0,29 µkat/L); Messtemperatur: 37 °C.

Referenzbereich – Kinder Kinder und Adoleszenten haben erhöhte Aktivitäten.

Indikation

- Diagnose cholestatischer Lebererkrankungen
- Differenzialdiagnose bei erhöhter alkalischer Phosphatase zwischen hepatobiliärer und ossärer Ursache
- Diagnose hepatobiliärer cholestatischer Lebererkrankungen während der Schwangerschaft (mit erhöhter alkalischer Phosphatase)

Interpretation Deutlich erhöhte Aktivitäten findet man bei allen Formen intra- und extrahepatischer cholestatischer Lebererkrankungen unabhängig von der Ätiologie, Leberzirrhose, Lebertumoren, Metastasen, Hepatitis und besonders ausgeprägt bei Cholelithiasis.

Diagnostische Wertigkeit Das nur noch selten klinisch eingesetzte Enzym ist besonders bei der Differenzialdiagnose erhöhter alkalischer Phosphatase-Aktivitäten wertvoll, da kein Anstieg bei Knochenerkrankungen und während der Schwangerschaft feststellbar ist. Ansonsten gehen die Anstiege von 5'-N, alkalischer Phosphatase und ► **Leucinarylamidase(n)** bei cholestatichen hepatobiliären Erkrankungen parallel.

Literatur

- Boone DJ, Routh JL, Schrantz R (1974) Gamma-glutamyl transpeptidase and 5-nucleotidase. Comparison as diagnostics for hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 61(3):321–327
- Goldberg DM (1973) 5'-Nucleotidase: Recent advances in cell biology, methodology and clinical significance. *Digestion* 8:87–99

Nullhypothese

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

Synonym(e) H₀

Englischer Begriff null hypothesis

Definition Die Nullhypothese bezeichnet die durch einen statistischen Signifikanztest zu prüfende Hypothese.

Beschreibung Der Nullhypothese steht die ► **Alternativhypothese** entgegen, die dem logischen Gegenteil der Nullhypothese entspricht und die Aussage beinhaltet, dass ein Unterschied vorliegt.

Das Ziel eines statistischen Tests (► **Test, statistischer**) besteht darin die Alternativhypothese zu etablieren. Wird

die Nullhypothese durch den statistischen Test abgelehnt und die Alternativhypothese damit angenommen, spricht man von einem statistisch signifikanten Unterschied.

Hypothesen können einseitig oder auch zweiseitig formuliert werden. Zweiseitige Hypothesen spezifizieren keine Richtung des nachzuweisenden Unterschieds, während einseitige Hypothesen eine Richtung aufgrund inhaltlicher Überlegungen vorgeben. Durch die simultane Durchführung zweier geeignet gewählter einseitiger Tests ergibt sich ein zweiseitiger Test. Darüber hinaus sei an dieser Stelle angemerkt, dass entsprechende Überlegungen auch zur Formulierung von Äquivalenzhypothesen führen. Dabei wird für den Vergleich zweier Mittelwerte (► [Mittelwert, arithmetischer](#)) die Nullhypothese in der Form „Die Mittelwerte unterscheiden sich um mindestens einen Betrag δ “ formuliert.

Literatur

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

Null-Phänotyp im Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) [Minusphänotyp](#)

Englischer Begriff null phenotype

Definition Bei einem Null-Phänotyp fehlen alle Antigene eines bestimmten Blutgruppensystems. In der Regel handelt es sich um das Fehlen des Proteins, das den Antigenen zugrunde liegt (z. B. Rh0) oder das an der Synthese des Antigens beteiligt ist (z. B. Glykosyltransferasen im ► [AB0-Blutgruppensystem](#), ► [Bombay-Phänotyp](#)). Die funktionelle Bedeutung des Proteins bestimmt, ob der Träger eine klinische Symptomatik aufweist. Da einige Membranproteine der Erythrozyten in Komplexen vorkommen, können auch Antigene anderer Blutgruppensysteme fehlen, die ursächlich nicht betroffen sind (► [Kell-Blutgruppensystem](#), ► [Kx-Blutgruppensystem](#)).

Literatur

Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

NUMA

► [Nucleus matrix antigen](#)

NuMA-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Spindelapparat](#)

Nummer, serielle

► [Tagesnummer](#)

Nummernkreis

O. Colhoun

Englischer Begriff number set

Definition Festlegung eines Zahlenbereichs für die Identifikationsnummern der Laboraufträge (► [Laborauftrag](#)) bestimmter Laborbereiche.

Beschreibung Nach Laborbereichen oder Probenmaterialien (s. ► [Probe](#)) getrennt werden überschneidungsfrei die Ziffernfolgen für die Auftrags-Identifikationsnummern festgelegt (z. B. 300001–499999 für Aufträge klinisch-chemischer Analysen, 500000–699999 für immunhämatologische Aufträge etc.). Die Nummernkreise stehen damit exklusiv diesen Laborbereichen zur Verfügung und erlauben dem ► [Labor-EDV-System](#) die Steuerung der Probenverteilung.

Nutzerrechte

► [Benutzerzugriffsrechte](#)

Nützlichkeit

► [Usefulness](#)

Nylander-Probe

► [Nylander-Test](#)

Nylander-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Glukosenachweis nach Nylander](#); [Nylander-Probe](#)

Englischer Begriff Nylander's test

Definition Heute obsoleter, da unspezifische Reduktionsprobe (► [Reduktionsproben](#)) zum qualitativen Nachweis von Glukose im Urin.

Beschreibung Der von dem schwedischen Chemiker C. W. Nylander (1835–1907) entwickelte Methode liegt folgende Reaktion zugrunde: ► [Glukose](#) reduziert in der Hitze eine alkalische Wismutoxid-Nitratlösung zu schwarzem, metallischem Wismut. Nach Zugabe von Nylander-Reagenz (Wismutnitrat in alkalischer Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung) entsteht innerhalb von 4 Minuten in siedendem Wasserbad bei Gegenwart von Glukose und stark reduzierenden Substanzen eine Braun- bis Schwarzfärbung (= feinsuspendiertes metallisches Wismut). Wegen erheblicher ► [Unspezifität](#) durch Interferenz reduzierender Nichtzuckersubstanzen heute obsolet.

Literatur

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