



## Katecholamine (Urin)

**Präanalytik** Ein Tag vor der Sammelperiode keine Bananen oder Käse essen. Wenn klinisch möglich, 8 Tage vor Sammelperiode Antihypertensiva absetzen, bis 3 Tage vor Test keine Röntgen-Kontrastmittel verwenden.

**Testparameter** Gesamtkatecholamine  
Adrenalin  
Noradrenalin  
3-Methoxytyramin  
Dopamin  
Homovanillinsäure  
Metanephrine (gesamt)  
Normetanephrin  
Metanephrin  
Vanillinmandelsäure

**Material** Urin, 10 mL aus 24-Std.-Sammelurin. Urinvolumen bitte angeben.  
15 mL konzentrierte HCl in das Sammelgefäß vorlegen (pH 2 - 3).

### Referenzbereich

	<b>[µg/24 Std.]</b>
Gesamtkatecholamine	< 115
Adrenalin	< 20
Noradrenalin	< 100
Dopamin	65 - 563
Metanephrine (gesamt)	< 900
Normetanephrin	< 450
Metanephrin	< 350
	<b>[mg/24 Std.]</b>
Homovanillinsäure	2 - 7,4
Vanillinmandelsäure	< 7

**Methode** HPLC

**Qualitätskontrolle** Zertifikat

**Anforderungsschein** Download und Analysenposition

Download und Analysenposition

**Auskünfte** Klinische Chemie und Toxikologie

**Indikationen** Phäochromozytom, Erkrankungen mit Phäochromozytomkoinzidenz (Neurofibromatose Recklinghausen), Morbus Lindau-Hippel, Sturge-Weber-Syndrom, tuberöse Sklerose, multiple endokrine Neoplasien (MEN Typ 2, MEN Typ 3), medulläres Schilddrüsenkarzinom, Hyperparathyreoidismus, orofaziale Neurome). Neuroblastom, Ganglioneurom, arterielle Hypertonie.

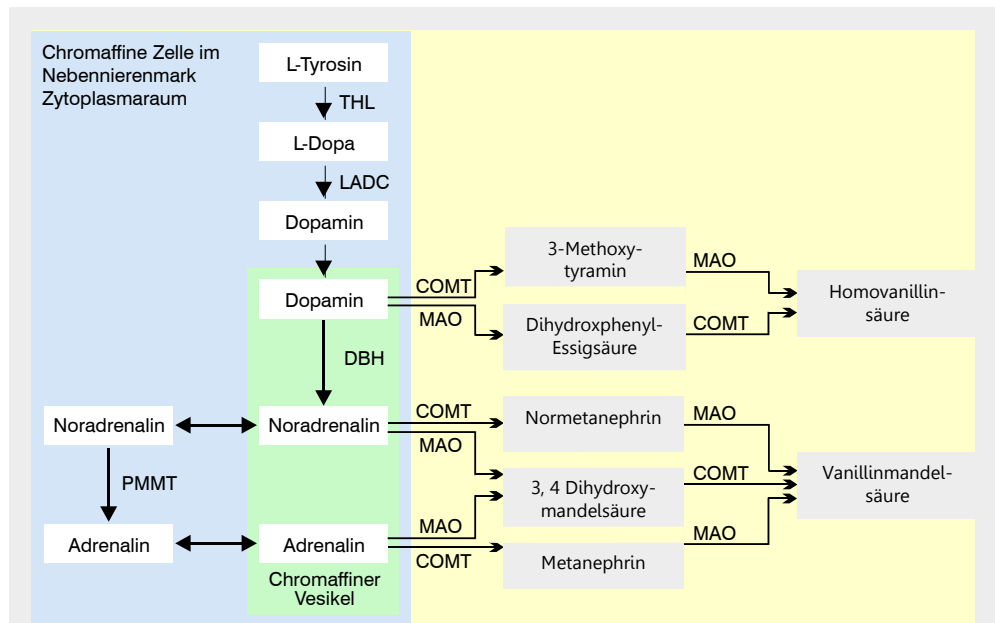
## Katecholamine (Urin)

### Erhöhte Werte

Außer bei den oben aufgeführten Erkrankungen auch bei arterieller Hypertonie, Morbus Cushing, Aortenisthmusstenose, Nierenarterienstenose, akutem Myokardinfarkt, körperlicher Belastung, Stresssituation, Hypothermie.

### Pathophysiologie

Der chemisch nicht präzise Ausdruck biogene Amine bezeichnet bestimmte Neurotransmitter wie Katecholamine und Serotonin. Histamin, ein Imidazol wird oft ebenfalls den biogenen Aminen zugerechnet, obwohl es biochemisch nicht zu den Katecholaminen oder Indolaminen gehört. Die Katecholamintransmitter Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin werden aus der essenziellen Aminosäure Tyrosin in einem gemeinsamen Stoffwechselweg synthetisiert (siehe Abbildung 1), der fünf Enzyme enthält: Tyrosinhydroxylase, aromatische Aminosäuren-Decarboxylase, Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, Pteridinreductase und die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase. Katecholamine besitzen einen 3,4-dihydroxylierten Benzolring als sogenannten Katecholaminkern.



**Abbildung 1:** Synthese und Abbau der Katecholamine

COMT, Katecholomethyltransferase; MAO, Monoaminoxidase; THL, Tyrosin-Hydroxylase; LADC, L-Aminosäuredecarboxylase; DOPA, 3,4-Dihydroxyphenylalanin; DBH, Dopamin- $\beta$ -hydroxylase; PMMT, Phenylethanolamin-N-Methyltransferase

H.-P. Seelig, Karlsruhe

Die Tyrosinhydroxylase, eine Oxidase, wandelt Tyrosin in L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) um. Dieses Enzym ist der geschwindigkeitsbestimmende Faktor der Synthese von Dopamin und Noradrenalin. L-DOPA wird im nächsten Schritt decarboxyliert, sodass Dopamin und CO<sub>2</sub> erhalten werden. Das dritte Enzym in der Reihenfolge, die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, wandelt Dopamin zu Noradrenalin um. Im Gegensatz zu allen anderen Enzymen in diesem biosynthetischen Weg ist die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase membranassoziiert. Sie ist fest an die innere Membran der aminergen Vesikel (chromaffinen Vesikel) gebunden. Daher wird allein Noradrenalin innerhalb der Vesikel synthetisiert. Die chromaffinen Vesikel (früher chromaffine Granula) sind mit einem Durchmesser von 280 nm wesentlich größer als die neuronalen Vesikel der



## Katecholamine (Urin)

Neuronentermini. Sie enthalten Katecholamine, ATP,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , Neuropeptide, Chromogranin A und die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase. Alle diese Komponenten werden bei der Exozytose der Vesikel in den synaptischen Spalt freigesetzt. Die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase methyliert Noradrenalin zu Adrenalin unter Vermittlung von S-Adenosyl-Methylthionin als Methyl donor. Da diese Transferase im Zytoplasma liegt, muss zur Synthese von Adrenalin sein unmittelbarer Vorläufer, das Noradrenalin, aus den chromogenen Vesikeln in das Zytoplasma übertreten. Soll Adrenalin an der Synapse freigesetzt werden, muss es erst wieder in die chromaffinen Vesikel aufgenommen werden.

Nur Adrenalin-bildende Zellen exprimieren die gesamte Enzymkaskade. Neuronen, die Noradrenalin benutzen, exprimieren keine Methyltransferase und Neuronen, die Dopamin freisetzen, exprimieren keine Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase. In dieser Weise kann während der Entwicklung die Expression der Gene, welche die katecholaminsynthetisierenden Enzyme kodieren, unabhängig voneinander reguliert werden.

Noradrenalin dient im Zentralnervensystem als Transmitter von Neuronen im Locus coeruleus, die mit zahlreichen komplexen modulatorischen Funktionen ausgestattet sind und Projektionen in den Cortex, das Cerebellum und die Medulla aufweisen. Im peripheren Nervensystem findet sich Noradrenalin als Transmitter in den postganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems.

Das in den synaptischen Spalt sezernierte Noradrenalin wird auf verschiedenen Wegen inaktiviert. Der überwiegende Anteil wird vor der Bindung an die Rezeptoren der Effektorzellen wieder in die Neuronentermini und von dort in die Vesikel in chemisch unveränderter Form aufgenommen (reuptake); dies gilt auch für Serotonin und andere Neurotransmitter. Ein kleinerer Teil wird im Zytoplasma durch die mitochondriale Monoaminoxidase in 3,4-Dihydroxymandelsäure umgewandelt. Das in die Blutbahn abgegebene Noradrenalin wird zu Normetanephrin metabolisiert (Katechol-O-Methyltransferase). Der weitere Abbau von Normetanephrin und der 3,4-Dihydroxymandelsäure führt zur Vanillinmandelsäure, dem Hauptabbauprodukt des Katecholaminstoffwechsels. Im Urin finden sich nur 1 - 3 % des freigesetzten Noradrenalins und Adrenalins in freier Form vor. Ein gewisser Anteil wird als Glucuronsäure- und Sulfatester konjugiert, der Hauptteil in Form der Metabolite Metanephrin, Normetanephrin, Vanillinmandelsäure und 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykol ausgeschieden.

Die Bestimmung der Katecholamine und ihrer Abbauprodukte dient in erster Linie dem Nachweis von Tumoren des sympatho-adrenalen Systems (Phäochromozytom). Neben diesen Katecholamin-produzierenden Tumoren können auch Tumore mit ähnlichem embryogenetischen Ursprung wie Neuroblastome und Ganglioneurone Katecholamine produzieren. Die klinischen Symptome Katecholamin-produzierender Tumore variieren in Abhängigkeit von dem jeweiligen Katecholaminmuster und der Dynamik und der Menge der Transmittersekretion. Das Leitsymptom hormonaktiver, adrener oder extra-adrener Phäochromozytome ist die arterielle Hypertonie.

Phäochromozytome entwickeln sich aus den chromaffinen Zellen. Die außerhalb des Nebennierenmarks auftretenden Tumore werden auch als Paraganglien bezeichnet.

Familiäre Tumore sind häufig multipel und ektopisch und bei Kindern häufiger als die sporadischen Tumoren. Die familiären Phäochromozytome können mit zwei ver-



## Katecholamine (Urin)

schiedenen Formen der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) assoziiert sein. Bei der MEN-Typ 2 (oder 2a), dem Sipple-Syndrom handelt es sich um die Kombination medulläres Schilddrüsenkarzinom, Hyperparathyreoidismus und Phäochromozytom. Bei der MEN-Typ 3 (oder 2b) werden neben dem Phäochromozytom, Ganglioneurome der Zunge, der Augenlider und des Intestinaltraktes, Symptome der Akromegalie, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und in seltenen Fällen ein Hyperparathyreoidismus beobachtet.

Bei Verdacht auf ein Phäochromozytom genügt die Bestimmung eines Analyten, wie z. B. die Ausscheidung von Vanillinmandelsäure im Urin. Ist die Vanillinmandelsäureausscheidung erhöht, sollte zur Bestätigung in der gleichen Urinprobe die Noradrenalin und Adrenalin-Konzentration bestimmt werden. Durch die Bestimmung von Adrenalin sowie von Noradrenalin ist eine Aussage über die Lokalisation des Tumors möglich. Eine erhöhte simultane Noradrenalin- und Adrenalin-Ausscheidung spricht für einen Tumor im Nebennierenmark, eine normale Adrenalin-Ausscheidung spricht für einen extramedullären Tumor. Es gibt jedoch auch Phäochromozytome, die ausschließlich Adrenalin produzieren.

Der positive prädiktive Wert für ein Phäochromozytom bei Hochdruck und einmalig bestimmter erhöhter Vanillinmandelsäureausscheidung beträgt 0,49. Der negative prädiktive Wert bei normaler Vanillinmandelsäureausscheidung 0,984 (YOUNG et al., 1989). Ziemlich sicher ist somit der Ausschluss der Verdachtsdiagnose. Der niedere positive prädiktive Wert erfordert jedoch weitere Bestätigungsteste.

Für die Neuroblastomdiagnostik ist die Bestimmung der Vanillinmandelsäure und / oder Homovanillinsäure vorzuziehen. Beim Neuroblastomscreening hat die gleichzeitige Bestimmung der Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäureausscheidung eine diagnostische Sensitivität von 0,925 bei einer Spezifität von 1,00 (TÜCHMAN et al., 1987). Bei dem Neuroblastom, dem dritthäufigsten Tumor bei Kindern, findet sich in der Regel eine erhöhte Ausscheidung von Dopa, Dopamin, Noradrenalin, Normetanephrin, Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure. Die Bestimmung der Vanillinmandelsäureausscheidung im Urin ist als Erstuntersuchungsmethode ausreichend. Allerdings schließt ein negativer Befund ein Neuroblastom nicht aus.

Bei Melanoblastom werden erhöhte Ausscheidungen von Dopa, Dopamin und Homovanillinsäure im Urin beobachtet.

H.-P. Seelig