

Aus der Medizinischen Universitäts- und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

(Schwerpunkt: Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie,
Nephrologie und Klinische Chemie)

**Untersuchung zu dem Einfluss
verschiedener klinischer Parameter auf die
Urinkatecholaminausscheidung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Blaschka, Friedemann Arwed

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Müssig

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Haap

Tag der Disputation: 06.07.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
2 Grundlagen.....	5
2.1 Katecholamine.....	5
2.1.1 Definition.....	5
2.1.2 Biosynthese	5
2.1.3 Wirkort der Katecholamine	8
2.1.4 Bedeutung der Katecholamine in der Klinik.....	8
2.2 Adrenalin.....	9
2.2.1 Definition.....	9
2.2.2 Wirkung	10
2.3 Noradrenalin	10
2.4 Dopamin	12
2.4.1 Definition.....	12
2.4.2 Zentrale Wirkungen von Dopamin	13
2.4.3 Dopaminrezeptoren	13
2.4.4 Periphere Wirkungen von Dopamin.....	13
2.5 Katecholamin-produzierende Tumore.....	14
2.5.1 Definition.....	14
2.5.2 Epidemiologie	15
2.5.3 Pathophysiologie	15
2.5.4 Klinisches Bild.....	17
2.5.5 Diagnostik.....	18
2.5.6 Therapie	22
2.5.7 Prognose und Nachsorge	24
3 Patienten und Untersuchungsmethoden.....	25
3.1 Patienten.....	25

3.2	Untersuchungsmethoden.....	26
3.2.1	Einleitung.....	26
3.2.2	Chromatographische Trennverfahren.....	26
3.2.3	Hochdruckflüssigkeitschromatographie bei der Messung.....	28
3.3	Statistische Methoden.....	29
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Patientencharakteristika.....	31
4.2	Einfluss klinischer Parameter auf die Ausscheidung der Urinkatecholamine und ihrer Metabolite.....	35
4.2.1	Adrenalinausscheidung.....	35
4.2.2	Dopaminausscheidung.....	36
4.2.3	Noradrenalinausscheidung.....	37
4.2.4	Homovanillinsäureausscheidung.....	38
4.2.5	Metanephrinausscheidung.....	39
4.2.6	Normetanephrinausscheidung.....	40
4.2.7	Vanillinmandelsäureausscheidung.....	41
5	Diskussion.....	42
6	Folgerungen für die klinische Praxis.....	51
7	Zusammenfassung.....	53
	Literaturverzeichnis.....	55
	Erklärungen zum Eigenanteil.....	64
	Danksagung.....	65
	Curriculum vitae.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 Chemische Eigenschaften von Adrenalin	9
Tabelle 2.2 Physikalische Eigenschaften von Adrenalin	10
Tabelle 2.3 Chemische Eigenschaften von Noradrenalin	11
Tabelle 2.4 Physikalische Eigenschaften von Noradrenalin	11
Tabelle 2.5 Chemische Eigenschaften von Dopamin	12
Tabelle 2.6 Physikalische Eigenschaften von Dopamin	12
Tabelle 2.7 Häufigkeit der Symptome beim Phäochromozytom	18
Tabelle 2.8 Sensitivität und Spezifität der biochemischen Nachweisverfahren	20
Tabelle 2.9 Medikamente, die mit der Bestimmung der Katecholamine interferieren können	20
Tabelle 2.10 Sensitivität u. Spezifität der bildgebenden Nachweisverfahren beim Phäochromozytom	22
Tabelle 4.1 Patientencharakteristika	32
Tabelle 4.2 Applizierte Antihypertensiva	32
Tabelle 4.3 Laborparameter	32
Tabelle 4.4 Konzentration der Urinkatecholamine und ihrer Metaboliten	33
Tabelle 4.5 Konzentration der Urinkatecholamine und ihrer Metaboliten bei Frauen und Männern	34
Tabelle 4.6 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Adrenalinausscheidung	35
Tabelle 4.7 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Dopaminausscheidung	36
Tabelle 4.8 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Noradrenalinausscheidung	37
Tabelle 4.9 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Homovanillinsäureausscheidung	38
Tabelle 4.10 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Metanephринаusscheidung	39

Tabelle 4.11 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Normetanephринаusscheidung.....	40
Tabelle 4.12 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Vanillinmandelsäureausscheidung	41

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1 Katecholaminsynthese	7
-------------------------------------	---

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
cAMP	zyklisches Aminomonophosphat
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetylsäure (engl. 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid)
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie (engl. high performance liquid chromatography)
IGF	insulinähnlicher Wachstumsfaktor (engl. Insulin-like Growth Factor)
J-MIBG	Jod-Methyljodobenzylguanidin
L-DOPA	Dihydroxyphenylalanin
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
NFI	Neurofibromatose Typ I
RET	Rearranged during Transfection-Protoonkogen
RPT-Zellen	renale proximale Tubulus-Zellen
SDHA	Succinat-Dehydrogenase Untereinheit A
SDHAF2	Succinat-Dehydrogenase Untereinheit A Faktor 2
SDHB	Succinat-Dehydrogenase Untereinheit B
SDHC	Succinat-Dehydrogenase Untereinheit C
SDHD	Succinat-Dehydrogenase Untereinheit D
SDH5	Succinat-Dehydrogenase Spezies S288c
VHL-Gen	Von-Hippel-Lindau-Gen
VHLS	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin spielen im menschlichen Körper als Hormone und Neurotransmitter eine bedeutende Rolle. Im Jahr 1901 wurde Adrenalin erstmals von J. Takamine isoliert (Yamashima, 2003). Dies ermöglichte H. D. Dakin im Jahr 1905 die Strukturaufklärung.

Die im Urin, Blutplasma oder Gewebe gemessenen Katecholamine stammen aus der Niere, dem Nebennierenmark, der Grenzstrangkette und aus dem Gehirn. In der Grenzstrangkette wird Adrenalin gebildet. Im Nebennierenmark wird vor allem Adrenalin gebildet und nur zu einem kleinen Teil Noradrenalin (Huppelsberg und Walter, 2005). Weiterhin kommt es im Gehirn zu einer Katecholamin-Freisetzung z.B. von Noradrenalin im Hippocampus (Yeghiayan et al., 2001) und Dopamin im Corpus striatum (Fernstrom and Fernstrom, 2007). Dopamin wird zudem in der Niere synthetisiert (Chugh et al., 2013). L-3,4 Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA), der direkte Vorläufer von Dopamin, wird aus Tyrosin durch das Enzym Tyrosin-Hydroxylase synthetisiert. Dieses stammt aus den Neuralzellen. Durch tubuläre Filtration gelangt L-DOPA in die renalen proximalen Tubulus (RPT)-Zellen. Die dort lokalisierte Aromatische Säuredecarboxylase wandelt L-DOPA in Dopamin um (Chugh et al., 2013). RPT-Zellen exprimieren im Gegensatz zu Neuralzellen keine Dopamin-Hydroxylase. Aus diesem Grunde kann das in der Niere gebildete Dopamin nicht in Noradrenalin umgewandelt werden (Asghar et al., 2011, Felder and Jose, 2006, Zeng and Jose, 2011).

Die unter Ruhebedingungen gemessene Plasmakonzentration von Adrenalin liegt bei 0,01 bis 0,8 nmol/l und die von Noradrenalin bei 0,015 bis 3,5 nmol/l. Dopamin wird von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks gemeinsam mit Adrenalin und Noradrenalin sezerniert. Es finden sich jedoch im Plasma nur Spuren. Die NoradrenalinKonzentration im Plasma steigt durch eine Sympathikusaktivierung, z.B. durch Stressfaktoren, stärker an als die AdrenalinKonzentration (Gebert und Thomas, 1992).

Biosynthese, Wirkort und Bedeutung der Katecholamine sowie Erkrankungen, die mit einer vermehrten Katecholaminausschüttung einhergehen, werden in Kapitel 2 vorgestellt.

Die Bestimmung der Katecholamine und ihrer Abbauprodukte (Metaboliten) Homovanillinsäure, Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure spielt eine wesentliche Rolle in der Diagnostik von Katecholamin-produzierenden Tumoren wie Phäochromozytom oder Paragangliom (Unger et al., 2006, Eisenhofer et al., 2002). So ist in folgenden Situationen die Bestimmung der Katecholamine erforderlich, um einen Katecholamin-produzierenden Tumor auszuschließen:

- bei krisenhaftem Bluthochdruck und der Symptom-Trias bestehend aus Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Herzrasen
- bei „therapieresistentem“ Bluthochdruck trotz Einnahme mehrerer Antihypertensiva
- bei Personen (auch normotensiven) aus Familien mit hereditärem Phäochromozytom bzw. nachgewiesenen Genmutationen, wie z.B. Multiple Endokrine Neoplasie (MEN), Neurofibromatose Typ I (NFI) oder Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS).

Auf die Katecholamin-produzierenden Tumoren wird in Kapitel 2 näher eingegangen.

Die Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin gelten als Indikator für die Aktivität des sympathischen Nervensystems (Folkow, 1984). Darüber hinaus gelten sie auch als Parameter für andere Erkrankungen, zum Beispiel kongestive Herzinsuffizienz (Cohn et al., 1984), koronare Herzkrankheit (Goldstein, 1984), Diabetes mellitus (Christensen, 1979), Arteriosklerose (Goldstein, 1984) und akutes Asthma bronchiale (Ind et al., 1985). Die Bestimmung der Katecholaminsekretion ist nicht nur bei pathologischen Zuständen relevant, sie liefert auch bei wissenschaftlichen Fragestellungen wie zum Beispiel in der Sportmedizin (Weicker, 1988, Pluto and Burger, 1988) oder in der Stressforschung (Halter et al., 1984, Hjemdahl et al., 1984) wichtige Erkenntnisse.

Als besonders geeignete Verfahren zum Nachweis einer pathologischen Katecholaminproduktion bieten sich die Bestimmung der Metanephrine im Plasma sowie die Bestimmung der Katecholamine und deren Metabolite im 24-Stunden-Sammelurin an.

In der Diagnostik endokriner Erkrankungen werden im 24-Stunden-Sammelurin diejenigen Hormone bestimmt, die pulsatil freigesetzt werden oder einer Tagesrhythmik unterliegen. Allerdings können diese Analysen durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden.

So spielt z.B. das Geschlecht eine wesentliche Rolle (Gerlo et al., 1991, Lakatua et al., 1987). Weitere Einflussfaktoren stellen Alter (Gerlo et al., 1991, Descovich et al., 1974, Moyer et al., 1979, Jenner et al., 1987a), Körpergewicht (Paffenbarger et al., 1986, Smedes et al., 1982, Macdonald und Lake, 1985, Saprunova, 1980, Young et al., 1992, Lee et al., 2001, Linnoila et al., 1988, Reynolds et al., 1981, Horky et al., 1975, Moyer et al., 1979, Jenner et al., 1987a), Energieaufnahme mit der Nahrung (Young et al., 1992), Rauchen (Olsson et al., 1991), Jahreszeit (Lakatua et al., 1987) sowie Wohnort und Lebensweise (Jenner et al. 1987b) dar. Allerdings kommen die zuvor genannten Arbeiten zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Gründe dafür können darin liegen, dass sich diese Arbeiten deutlich hinsichtlich ihres Studiendesigns, vor allem was Stichprobenzusammensetzung und -größe sowie Verwendung von Ausschlusskriterien betrifft, unterscheiden. Ein weiterer möglicher, jedoch wenig untersuchter Einflussfaktor ist die Urinmenge (Kawano et al., 1990). So konnten frühere Arbeiten einen Einfluss der Urinmenge auf die Ausscheidung von Cortison und Cortisol nachweisen (Müssig et al., 2009, Mericq und Cutler, 1998).

In der vorliegenden Arbeit wurde unter Anwendung strenger Ausschlusskriterien bei einer Fallzahl von 591 männlichen und weiblichen Patienten jeglicher Gewichts- und Altersklassen der Urin auf Katecholamine und Katecholaminabbauprodukte untersucht. Es wurde der Fragestellung nachgegangen, ob zwischen der Katecholaminexkretion und der Urinmenge sowie weiteren Parametern wie

Alter, Geschlecht, Körpergewicht bzw. Body-Mass-Index (BMI) und Blutdruck Zusammenhänge bestehen.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden die medizinischen Grundlagen für die Untersuchungen dargestellt.

2.1 Katecholamine

In diesem Abschnitt werden die Katecholamine im Allgemeinen beschrieben.

2.1.1 Definition

Als Katecholamine werden körpereigene und künstliche Stoffe bezeichnet, die einen anregenden Effekt auf das Herz-Kreislauf-System haben, an Stressreaktionen jeglicher Art beteiligt sind und die Cortisol-Ausschüttung beeinflussen.

Alle Katecholamine zählen zu den Sympathomimetika und sind als Phenylethylamine chemisch ähnlich aufgebaut.

Folgende Substanzen sind die Hauptvertreter der Gruppe der Katecholamine:

Körpereigene Katecholamine:

- Adrenalin (syn. Epinephrin)
- Noradrenalin (syn. Norepinephrin)
- Dopamin

Künstliche Katecholamine:

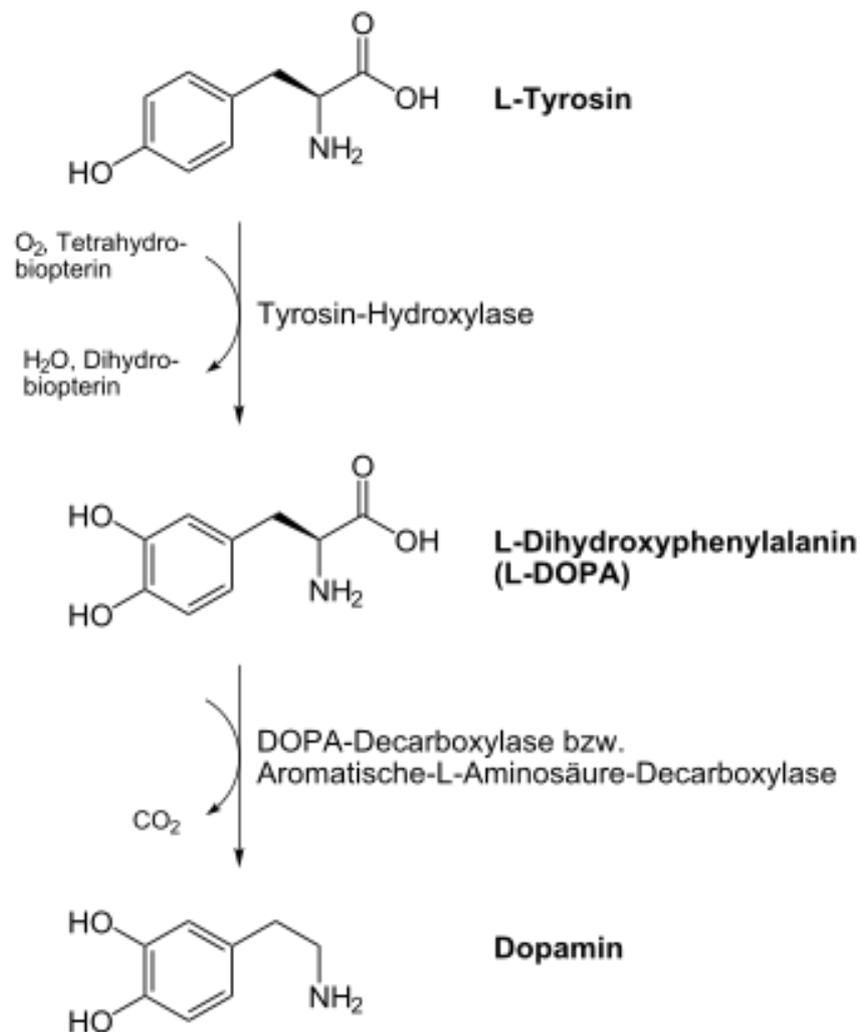
- Dobutamin
- Isoprenalin
- Dopexamin

2.1.2 Biosynthese

Die Synthese der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin erfolgt im zentralen Nervensystem (ZNS), in den sympathischen Nerven und Ganglien sowie in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Ausgangssubstrat der Katecholaminsynthese ist Tyrosin.

Im nächsten Schritt entsteht L-DOPA durch Hydroxylierung des aromatischen Rings durch die Tyrosin-3-Monooxygenase. Coenzym bei dieser Reaktion ist Tetrahydrobiopterin. L-DOPA wird zu Dopamin decarboxyliert. Anschließend wird in der Nebenniere und in den adrenergen Neuronen Dopamin zu Noradrenalin hydroxyliert. Dies erfolgt durch die Dopamin- β -Monooxygenase unter dem Einfluss des Coenzym Ascorbat.

Schließlich wird über die N-Methylierung von Noradrenalin Adrenalin gebildet. Bei dieser abschließenden Reaktion dient S-Adenylmethionin als Coenzym. Die einzelnen Schritte der Katecholaminsynthese werden in Abb. 2.1 dargestellt (modifiziert nach Löffler, 2004).



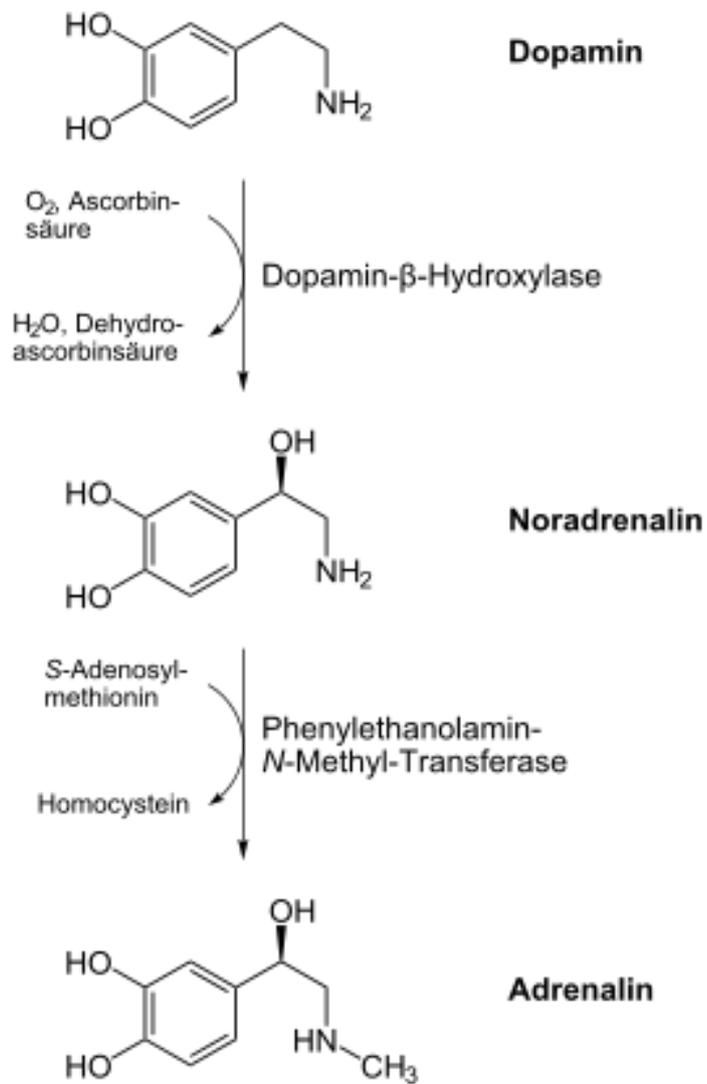


Abb. 2.1 Katecholaminsynthese

2.1.3 Wirkort der Katecholamine

Alle Katecholamine wirken G-Protein-vermittelt an adrenergen Rezeptoren, die in α (α_1 , α_2) - und β (β_1 , β_2 , β_3) -Rezeptoren unterschieden werden.

α_1 -Rezeptoren befinden sich in der glatten Muskulatur, z.B. in Gefäßen, Bronchiolen und Sphinkteren, während sich α_2 -Rezeptoren hauptsächlich in der präsynaptischen Membran der sympathischen Varikositäten befinden. Darüber hinaus sind α_2 -Rezeptoren auch im ZNS und an Gefäßen zu finden (Huppelsberg und Walter, 2005).

α_1 -Rezeptoren vermitteln an den oben genannten Orten eine Verengung durch Vasokonstriktion, wohingegen durch Aktivierung von α_2 -Rezeptoren Lipolyse und Insulinsekretion gehemmt werden. Es kommt im Sinne einer negativen Rückkopplung zu einer Hemmung der weiteren Noradrenalin-Freisetzung.

β_1 -Rezeptoren finden sich am Herzen, β_2 -Rezeptoren an der glatten Muskulatur von Gefäßen und Bronchiolen und β_3 -Rezeptoren im Fettgewebe. Während die Aktivierung von β_1 -Rezeptoren zu einer Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens führt, sorgen β_2 -Rezeptoren für eine Erschlaffung (Dilatation) der glatten Muskulatur. β_3 -Rezeptoren vermitteln eine Steigerung der Lipolyse (Huppelsberg und Walter, 2005).

2.1.4 Bedeutung der Katecholamine in der Klinik

Katecholamine stellen wichtige Medikamente in der Notfall- und Intensivmedizin dar. Bei ihrer dauerhaften Gabe ist eine gleichmäßige Infusionsrate wichtig, anderenfalls drohen Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen. Da Katecholamine in höherer Dosierung ein starkes arrhythmogenes Potential aufweisen (Tarditi and Hollenberg, 2006), ist bei ihrer Applikation zwingend auf eine engmaschige Herz-Kreislauf-Überwachung zu achten.

2.2 Adrenalin

In diesem Abschnitt wird das Katecholamin Adrenalin beschrieben.

2.2.1 Definition

Das im Nebennierenmark und in der Grenzstrangkette gebildete Hormon Adrenalin wird hauptsächlich bei Stress, Muskeltätigkeit, Sauerstoffmangel und im Prämenstruum ausgeschüttet und bewirkt Zittern, Schwäche, kalten Schweiß, Herzrasen und Angstgefühl.

Die chemischen bzw. physikalischen Eigenschaften von Adrenalin werden in den Tabellen 2.1 und 2.2 dargestellt.

Tabelle 2.1 Chemische Eigenschaften von Adrenalin

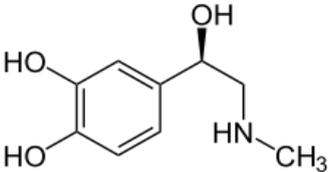
Name:	Adrenalin
Summenformel:	C ₉ H ₁₃ NO ₃
Synonyme:	<ul style="list-style-type: none"> • (<i>R</i>)-(-)-Adrenalin • L-Adrenalin • (<i>R</i>)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2- (<i>N</i>-methylamino)ethanol • IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry): (<i>R</i>)-4-[1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzen-1,2-diol (ohne Stereochemie) • (<i>R</i>)-4-(1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl)brenzca-techin
Strukturformel:	

Tabelle 2.2 Physikalische Eigenschaften von Adrenalin

Aggregatzustand:	fest (kristallin)
Molmasse:	183,20 g·mol ⁻¹
Schmelzpunkt:	211–212 °C
Löslichkeit:	<ul style="list-style-type: none">• gut löslich in wässrigen Mineralsäuren und Alkalien• unlöslich in Chloroform, Ethanol, Diethylether, Aceton und Ölen• wenig löslich in Wasser

2.2.2 Wirkung

Infolge der sympathomimetischen Wirkung an den α_1 - und α_2 -Rezeptoren kommt es zu einer Erhöhung von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und arteriellem Blutdruck, zu einer Verminderung der Darmperistaltik, zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und Erweiterung der Bronchien sowie zu einer Erweiterung der Pupillen (Reuter, 2006). Aufgrund der insulinantagonistischen Wirkung werden die Glykogenreserven der Leber mobilisiert und es kommt zu einem Abbau von Muskelglykogen. Erhöhte Adrenalin-Spiegel finden sich bei Stress und beim Vorliegen eines Phäochromozytoms (Reuter, 2006).

2.3 Noradrenalin

Noradrenalin ist ein im Nebennierenmark gebildetes Hormon und ein im sympathischen Nervensystem gebildeter Neurotransmitter mit hauptsächlich Wirkung auf α - und β_2 -Rezeptoren. Als Hormon wirksam steigert Noradrenalin durch Vasokonstriktion den Blutdruck und regt die Uteruskontraktion an. Im Gegensatz zum Adrenalin hat es jedoch wenig Einfluss auf den Stoffwechsel (Reuter, 2006). In seiner Wirkung als Neurotransmitter entfaltet es an den postganglionären Synapsen die gleiche Wirkung wie Adrenalin.

Die chemischen bzw. physikalischen Eigenschaften von Nordrenalin werden in den Tabellen 2.3 und 2.4 dargestellt.

Tabelle 2.3 Chemische Eigenschaften von Noradrenalin

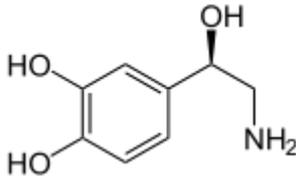
Name:	Noradrenalin
Summenformel:	$C_8H_{11}NO_3$
Synonyme:	<ul style="list-style-type: none"> • L(-)-Noradrenalin • (R)-Noradrenalin • (L)-Arterenol • Levarterenol • Norepinephrin • (R)-2-Amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol • (4-(2-Amino-1-hydroxyethyl)resorcin
Strukturformel:	

Tabelle 2.4 Physikalische Eigenschaften von Noradrenalin

Aggregatzustand:	fest (kristallin)
Molmasse:	169,18 g·mol ⁻¹
Schmelzpunkt:	217–218 °C (Zersetzung)
Löslichkeit:	<ul style="list-style-type: none"> • in Wasser, Ethanol und Diethylether praktisch unlöslich • in Licht und Luft instabil

2.4 Dopamin

In diesem Abschnitt wird das Katecholamin Dopamin beschrieben.

2.4.1 Definition

Das auch in Ginster und Algen sowie in Früchten natürlich vorkommende Dopamin fungiert ebenso wie das Noradrenalin als Hormon und als Neurotransmitter. Es wirkt dabei sowohl auf das periphere als auch auf das zentrale Nervensystem. Die Vermittlung seiner Effekte erfolgt im peripheren Nervensystem sowohl über spezielle dopaminerge Rezeptoren als auch über adrenerge α - und β -Rezeptoren.

Die chemischen bzw. physikalischen Eigenschaften von Dopamin werden in den Tabellen 2.5 und 2.6 dargestellt.

Tabelle 2.5 Chemische Eigenschaften von Dopamin

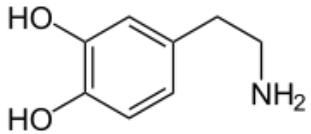
Name:	Dopamin
Summenformel:	$C_8H_{11}NO_2$
Synonyme:	<ul style="list-style-type: none"> • 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethylamin • 4-(2-Aminoethyl)brenzcatechin • 3-Hydroxytyramin • Intropin
Strukturformel:	

Tabelle 2.6 Physikalische Eigenschaften von Dopamin

Aggregatzustand:	fest
Molmasse:	$153,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Schmelzpunkt:	$128 \text{ }^\circ\text{C}$
Löslichkeit:	leicht löslich in Wasser 60 g/100 ml

2.4.2 Zentrale Wirkungen von Dopamin

Da Dopamin an den zentralen Synapsen der Basalganglien, des limbischen Systems und der Hypophyse als Neurotransmitter wirkt, ist es an der neuroendokrinen Funktion der Hypophyse, an der Willkürmotorik und an verschiedenen psychischen Prozessen beteiligt (Podolski, 2008).

2.4.3 Dopaminrezeptoren

Es gibt verschiedene Dopamin-Rezeptor-Typen (D1-D5), die in zwei Gruppen eingeteilt werden: Die erste Gruppe umfasst die Rezeptoren D1 und D5 und wird als D1-Gruppe bezeichnet, während die zweite Gruppe die Rezeptoren D2, D3 und D4 umfasst und als D2-Gruppe bezeichnet wird.

Die Rezeptoren der D1-Gruppe stimulieren über G-Proteine die Aktivität der Adenylatzyklase und erhöhen somit die Menge des intrazellulären zyklischen Aminomonophosphats (cAMP). Infolgedessen werden die cAMP-abhängigen Proteinkinasen und mit deren Hilfe die Ca^{2+} -Kanäle aktiviert (Sidhu et al., 1998, Neve et al., 2004).

Die Rezeptoren der D2-Gruppe inhibieren die Adenylatzyklase. Allerdings scheinen sie auch über einige andere Effektorsysteme, wie K^+ - und Ca^{2+} -Ionenkanäle, zu wirken (Neve et al., 2004, Obadiah et al., 1999).

2.4.4 Periphere Wirkungen von Dopamin

Im peripheren Nervensystem wirkt Dopamin über die Stimulation spezieller Dopaminrezeptoren sowie über die Aktivierung adrenerger α_1 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren.

Der Dopamin-Rezeptor wird nur bei sehr geringen Konzentrationen erregt. Wird die Dosis gesteigert, so werden zunächst zusätzliche adrenerge β -Rezeptoren ($\beta_1 > \beta_2$) stimuliert, bevor schließlich adrenerge α_1 -Rezeptoren gereizt werden. Durch eine dopamininduzierte Noradrenalinfreisetzung kommt es zu einer Anregung der α_1 -Rezeptoren, somit entspricht die Wirkung von hoch dosiertem Dopamin der eines indirekt wirkenden Sympathomimetikums (Goldberg, 1984).

In den Nieren- und Mesenterialgefäßen kommt es durch die Stimulation zu deren Dilatation, was zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate führt. Da es gleichzeitig zu einer Aktivierung tubulärer Dopaminrezeptoren kommt, wird die Natriumrückresorption gehemmt, was wiederum zu einer Natriurese führt (Seri, 1990, Furukawa et al., 2002).

Am Herzen wirkt Dopamin über die Erregung von β -Rezeptoren positiv inotrop und führt durch die resultierende Steigerung des Herzzeitvolumens zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks. Herzfrequenz und Herzrhythmus werden dabei kaum beeinflusst. (Leier, 1986, Worthley et al., 1985).

2.5 Katecholamin-produzierende Tumore

In diesem Abschnitt werden Katecholamin-produzierende Tumore beschrieben.

2.5.1 Definition

Als Phäochromozytom wird ein von den neuroendokrinen Zellen des Nebennierenmarks ausgehender Tumor bezeichnet, welcher Katecholamine produziert. Die Bezeichnung Phäochromozytom bedeutet „dunkel-farbener Tumor“ und ist in dem Farbwechsel begründet, welcher entsteht, wenn das Tumorgewebe in Chromsäuresalz getaucht wird (Welander et al., 2011).

Eine erste Beschreibung dieses Krankheitsbildes lieferte der Pathologe Felix Fränkel bereits im Jahre 1886: „Patientin ist von regelmäßigem, ziemlich grazilen Körperbau, in der Ernährung etwas reduziert und von sehr blasser Farbe. Sie sieht angegriffen aus, klagt über einen Nebel vor den Augen, Kopfweh, Schwindel, Herzklopfen [...]. Anatomische Diagnose nach Autopsie: Faustgroße Geschwulst der linken, haselnussgroße der rechten Nebenniere [...]“ (Fränkel, 1886).

Geht der Tumor von extraadrenalen chromafinen Zellen aus, so liegt ein Paragangliom vor. Es werden benigne von malignen Phäochromozytomen unterschieden. Sichere Malignitätskriterien sind das lokal invasive Wachstum sowie

die Metastasierung an Orten, an denen sich ursprünglich kein chromafines Gewebe befand. Am häufigsten finden sich Metastasen in Knochen, Leber und Lungengewebe (Chrisoulidou et al., 2007).

2.5.2 Epidemiologie

Das Phäochromozytom tritt mit einer Inzidenz von einem Fall pro 50.000 Einwohnern und Jahr auf (van Heerden et al., 1982). Bei Personen mit Bluthochdruck beträgt die Prävalenz lediglich 0,1 bis 0,3% (Mundschenk et al., 2001). Die zu meist in der vierten bis fünften Lebensdekade auftretende Erkrankung betrifft Männer und Frauen in derselben Häufigkeit (O'Riordain et al., 1996, Favia et al., 1998, Goldstein et al., 1999).

Das Phäochromozytom kann sowohl sporadisch als auch familiär vorkommen, wobei das sporadische Auftreten mit 90% überwiegt (Mundschenk et al., 2001). Ein gehäuftes familiäres Vorkommen zeigt sich vor allem im Rahmen einer MEN Typ II, dem VHLS und der NFI (Neumann et al., 1993).

Die Inzidenz des malignen Phäochromozytoms wird auf 3-4 Fälle pro Mio. Einwohner und Jahr geschätzt (Mundschenk und Lehnert, 1998), dies entspricht einer Malignitätsrate von ca. 10% (Adjalle et al., 2009).

2.5.3 Pathophysiologie

Die hereditären Formen des Phäochromozytoms treten im Rahmen der MEN Typ IIa und IIb, des VHLS und im Rahmen der NFI auf (Donckier and Michel, 2010). Bei den familiären Formen sind Gendefekte bekannt. So sind für das VHLS verschiedene inaktivierende Mutationen des Von-Hippel-Lindau-Gens (*VHL*-Gen) ursächlich. Dies ist ein in der chromosomalen Region 3p25-26 lokalisiertes Tumorsuppressorgen (Mundschenk et al., 2001). Zu einem Tumorwachstum kommt es, wenn in den Zellen des Nebennierenmarks ein mutiertes Allel vorliegt, welches zu einem Funktionsverlust des *VHL*-Gens führt.

Die hereditären Formen des Phäochromozytoms werden autosomal-dominant vererbt.

Auch wenn die Pathophysiologie des sporadisch auftretenden Phäochromozytoms bisher noch weitgehend ungeklärt ist, wird aber von einer klonalen Entstehung dieser Tumore ausgegangen. In Folge einer noch unbekanntem Sequenz verschiedener Mutationen in einer einzelnen Zellreihe kommt es zu einem unkontrollierten Wachstum und zu einer malignen Entartung (Nawroth/Ziegler, 2001).

Auch bei einigen Fällen von sporadischen Phäochromozytomen scheinen das *VHL*-Gen sowie das *cullin-2*-Gen, ein anderes Tumorsuppressorgen, eine Rolle zu spielen (Duerr et al., 1999).

Zudem konnte in sporadischen Phäochromozytomen eine somatische Mutation des *RET*-Protoonkogens (Rearranged during Transfection-Protoonkogens) festgestellt werden (Beldjord et al., 1995). Keimbahnmutationen des selbigen Gens sind die Ursache für die MEN II.

Bei 24% aller sporadischen, nicht im Rahmen eines Syndroms auftretenden Phäochromozytomen ohne familiären Hintergrund, können Keimbahnmutationen auftreten: Dies sind zumeist Mutationen des *VHL*-Gens, jedoch können auch Mutationen des *RET*-Protoonkogens sowie der in diesem Zusammenhang neu identifizierten Gene Succinat-Dehydrogenase Untereinheit B (*SDHB*), Untereinheit C (*SDHC*) und Untereinheit D (*SDHD*) auftreten (Welander et al., 2011).

Die Succinat-Dehydrogenase ist ein mitochondrialer Enzym-Komplex, welcher aus den vier Untereinheiten Succinat-Dehydrogenase A-D (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) besteht. Das Enzym ist sowohl in den Tricarboxylsäurezyklus als auch in die atemabhängige Elektronentransferkette involviert (Welander et al., 2011)

Die nachgewiesenen Mutationen der zuvor genannten Gene (*VHL*-Gen, *RET*-Protoonkogen, *SDHB*-, *SDHC*- und *SDHD*-Gen) verursachen zum Teil eine Liganden-unabhängige konstitutionelle Aktivierung der Tyrosinkinaseaktivität. Dies kann beim Zusammentreffen mit einer weiteren Mutation zum Tumorwachstum führen. Aufgrund der variablen Penetranz der Erkrankung bei familiären Formen

des Phäochromozytoms ist davon auszugehen, dass eine weitere Mutation hinzukommen muss. Diese Hypothese wird als „Zwei-Treffer-Mutationsmodell“ bezeichnet (Knudson, 1971). Knudson stellte diese Hypothese auf der Grundlage seiner Beobachtung von 48 Fallbeschreibungen eines Retinoblastoms auf.

Mutationen oder Sequenzvarianten in Introns des p53-Gens sowie ein Verlust der Heterozygotie („loss of heterozygosity“) auf verschiedenen Chromosomenabschnitten (1p, 3p, 17p, 22q, 23p) wichtiger Gene stellen weitere genetische Befunde bei sporadischen Phäochromozytomen dar (Lehnert, 1997).

Auf Phäochromozytomen werden im Vergleich zur gesunden Nebenniere Erwachsener vermehrt Rezeptoren für die Wachstumsfaktoren Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 und (IGF)-2 ausgebildet (Ilvesmaki et al., 1993), deren Rolle allerdings noch unklar ist.

Bei der autosomal-dominant vererbten MEN II kommt es bei 60% der genetisch Betroffenen zu einem Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms und bei 50% der genetisch Betroffenen zum Auftreten eines Phäochromozytoms (Raue, 1997). Die Krankheit wird durch verschiedene Mutationen des *RET*-Protoonkogens auf Chromosom 10q11.2 verursacht (Komminoth, 1997).

2.5.4 Klinisches Bild

Bei Katecholamin-produzierenden Tumoren kommt es meistens zu einer schweren Hypertonie, die intermittierend oder als Dauerhypertonie auftritt und sich meist nur unzulänglich behandeln lässt. Kopfschmerzen, Schwitzen, Tachykardien, Tremor und innere Unruhe stellen weitere häufige Symptome dar.

Die wesentlichen Symptome sind in Tabelle 2.7 dargestellt (nach Mundschenk et al., 2001).

Tabelle 2.7 Häufigkeit der Symptome beim Phäochromozytom

Symptome	Häufigkeit (in %)
Hypertonie	90
- davon dauerhaft	50-60
- davon intermittierend	40-50
Kopfschmerzen	70-90
Schwitzen	60-70
Tachykardien	50-70
Tremor	40-50
Nervosität	35-40
Gewichtsverlust	30-60
Blässe	30-60
Pektanginöse Beschwerden	20-50
Übelkeit	15-40
Schwäche	5-20

2.5.5 Diagnostik

Biochemische Diagnostik

Die Diagnosesicherung bei Verdacht auf Phäochromozytom erfolgt mittels biochemischer Labordiagnostik:

Zunächst wird als Screeningverfahren die Bestimmung der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sowie deren Metabolite Metanephrin, Normetanephrin, Vanillilmandelsäure und Homovanillinsäure im 24-Stunden-Urin unter Ruhebedingungen zwei Mal durchgeführt. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei 90-95%, die Spezifität bei 60-80% (Lehnert, 1997). Das Ergebnis des Screeningtests ist positiv, wenn die Katecholamine mindestens um das Doppelte des oberen Referenzbereiches gesteigert sind. Bei pathologischen bzw. grenzwertigen Ergebnissen findet der Clonidin-Test Anwendung. Dieser Test beruht auf einer Suppression der Adrenalin- und vor allem Noradrenalin-Sekretion durch Stimulation der zentralen präsynaptischen α_2 -Rezeptoren. Hier erfolgt eine zweimalige Blutentnahme vor und drei Stunden nach der oralen Einnahme von 300 μ g

Clonidin. Bei fehlendem Abfall der Katecholamine in den Normbereich liegt ein pathologisches Testergebnis vor (Lehnert, 1997).

Ein weiteres Screeningverfahren bei Verdacht auf einen Katecholamin-sezernierenden Tumor stellt die Bestimmung der Katecholaminabbauprodukte (Metanephrine und Normetanephrine) im Plasma dar. Im Gegensatz zu den pulsatil freigesetzten Katecholaminen sind die Abbauprodukte im Plasma beim Vorliegen eines Phäochromozytoms gleichmäßig erhöht. Dieses Verfahren hat mit 95,8% die höchste Sensitivität und eine Spezifität von 79,4% (Unger et al., 2006).

Ein weiterer bei der Diagnostik eines Phäochromozytoms angewendeter Test ist der Glukagontest. Dieser Test findet zum Ausschluss einer bilateralen medullären Hyperplasie und bei MEN-Patienten Anwendung. Beim Glukagon-Test wird dem Patienten vor der Injektion von 1 mg Glukagon i.v. sowie 2, 5 und 10 Minuten nach der Injektion Plasma zur Messung der Blut-Katecholamine abgenommen. Sollte der Noradrenalin-Wert 2 Minuten nach Glukagon-Gabe um mindestens 300% angestiegen sein, so liegt ein pathologisches Testergebnis vor. Ebenso gilt ein Anstieg des Noradrenalins auf $\geq 2000 \mu\text{g/l}$ als pathologisch (Lehnert, 1997). Beim Phäochromozytom korreliert die Katecholamin-Ausschüttung mit der Tumorgroße (Guerrero et al., 2009). Der Glukagon-Test wird aufgrund seiner zum Teil schweren Nebenwirkungen, wie z.B. hypertonen Krisen, nur noch selten angewendet.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Bestimmung der Plasmametanephrine mit 95% die höchste Sensitivität und der Clonidin- bzw. Glucagon-Test mit 85-100% die höchste Spezifität besitzen (Lehnert, 1997, Unger et al., 2006). Sensitivität und Spezifität der biochemischen Nachweisverfahren werden in Tabelle 2.8 wiedergegeben (Lehnert, 1997, Unger et al., 2006).

Tabelle 2.8 Sensitivität und Spezifität der biochemischen Nachweisverfahren

Untersuchungsmethode	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
Plasmametanephrine	95	80
Plasmakatecholamine (basale Bestimmung)	20-80	60-90
Urinkatecholamine (24-Stunden-Urin)	90-95	60-80
Clonidin-Test	70-95	85-100
Glukagon-Test	50-80	90-100

Bei allen biochemischen Diagnostikverfahren ist zu beachten, dass der Patient Medikamente, die mit der Bestimmung der Katecholamine interferieren können, möglichst eine Woche vorher abgesetzt haben sollte (Lehnert, 1997).

Die wesentlichen Medikamente, die mit der Bestimmung der Katecholamine interferieren können, sind in Tabelle 2.9 dargestellt (nach Mundschenk et al., 2001).

Tabelle 2.9 Medikamente, die mit der Bestimmung der Katecholamine interferieren können

Erhöhte Katecholaminwerte bei Einnahme von	Erniedrigte Katecholaminwerte bei Einnahme von
Methyldopa	Reserpin
L-Dopa	Alpha-Methylparatyrosin
Theophyllin	
Tetrazyklinen	
Alkohol	
Clonidinentzug	

Des Weiteren sollte ab drei Tage vor der Untersuchung auf koffeinhaltige Getränke, Tee, Nikotin, Bananen, Käse, Mandeln, Nüsse, Schokolade, Eier, Vanille und Alkohol verzichtet werden.

Molekulargenetische Diagnostik

In Abhängigkeit des klinischen Befundes, einer genau zu erhebenden Familienanamnese, des Alters des Patienten und der Tumorlokalisation sollte eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen.

Abhängig vom untersuchten Kollektiv sind bei bis zu 25% der Phäochromozytom-Patienten Mutationen nachzuweisen, nicht nur im *RET*-Protoonkogen, sondern auch im *VHL*- und *NFI*-Gen sowie in den Genen der Succinat-Dehydrogenasen (SDH) *SDHA*-, *SDHB*-, *SDHC*-, *SDHD*-, *TMEM 127*- und Succinat-Dehydrogenase Spezies S288c/ Succinat-Dehydrogenase Untereinheit A Faktor 2 (*SDH5/SDHAF2*) (Amar et al., 2005, Welander et al., 2011, Zelinka et al., 2007). Mit Nachweis einer spezifischen Mutation können Mutationsträger eindeutig identifiziert werden. Dies dient der Vermeidung von aufwendigen jährlichen Kontrolluntersuchungen bei Nichtbetroffenen (Mundschenk et al., 2001).

Lokalisationsdiagnostik

Ist die klinische Diagnose durch die zuvor genannten biochemischen Verfahren gesichert, so erfolgt die Lokalisationsdiagnostik mittels folgender bildgebender Verfahren (Lehnert, 1997):

- Sonographie
- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- J-Methyljodobenzylguanidin (J-MIBG)-Szintigraphie
- Octreotid-Szintigraphie

Besondere Bedeutung kommt der J-MIBG-Szintigraphie zu, da mit diesem Verfahren extraadrenale Tumore, bilaterale Phäochromozytome und Metastasierungen eines malignen Phäochromozytoms am besten erfasst werden können. Zur Darstellung der exakten anatomischen Lage und Beziehungen sollte anschließend eine CT oder eine MRT durchgeführt werden (Lehnert, 1997).

Die Sonographie ist in ihrer Sensitivität und Spezifität stark vom Untersucher abhängig und insbesondere Paragangliome können dieser Bildgebung entgehen (Lehnert, 1997).

Tabelle 2.10 zeigt die Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Untersuchungsmethoden (Unger et al., 2006).

Tabelle 2.10 Sensitivität u. Spezifität der bildgebenden Nachweisverfahren beim Phäochromozytom

Untersuchungsmethode	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
Sonographie	75-95	70-90
CT/MRT	90-100	75-90
J-MIBG-Szintigraphie	85-90	95-100

2.5.6 Therapie

Primär sollte eine chirurgische, möglichst laparoskopische Entfernung des Tumors angestrebt werden. Allerdings ist diese Operation erst dann möglich, wenn zuvor eine ausreichend lange und suffiziente medikamentöse Therapie mit α -Blockern erfolgt ist. Diese Therapie dient der Behandlung und Prävention hypertensiver Krisen, der präoperativen Blutdruckkontrolle sowie der postoperativen Verhinderung eines drastischen Blutdruckabfalls durch Hypovolämie bzw. infolge desensibilisierter adrenerger Rezeptoren (Mundschenk et al., 2001).

Erste Wahl bei der medikamentösen Therapie ist der irreversible nicht selektive α -Rezeptor-Antagonist Phenoxybenzamin, welcher die Katecholamin-induzierte Vasokonstriktion aufhebt und eine Vasodilatation der Arteriolen und Venen verursacht. Allerdings können bei dieser Therapie Nebenwirkungen wie Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Miosis oder gastrointestinale Beschwerden auftreten. Als Alternative kann auch Prazosin verwendet werden. Die Gabe von β -Rezeptorenblockern ist nur selten indiziert: Sie dürfen etwa nur zur Therapie und Prävention von Arrhythmien verwendet werden. Zuvor sollte allerdings eine wirksame α -Rezeptorblockade erfolgt sein, da ansonsten das Risiko eines paradoxen Blutdruckanstieges besteht (Mundschenk et al., 2001).

Liegt ein inoperables bzw. malignes Phäochromozytom vor, so kann als weiteres Medikament α -Methylparatyrosin eingesetzt werden, welches über eine Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase zu einem Abfall der Katecholaminsynthese und somit zu einer Normalisierung der Blutdruckwerte führt. Um intraoperative Blutdruckspitzen zu verhindern, können Phentolamin oder Nitroprussid-Natrium i.v. appliziert werden.

Aufgrund der plötzlich verminderten Katecholaminsekretion infolge der Entfernung des Tumors mit Ausschaltung der venösen Drainage kommt es häufig zu einer Hypotonie. Diese sollte mit einer schnellen Auffüllung des Plasmavolumens durch physiologische Kochsalzlösungen und kolloidale Lösungen behandelt werden (Mundschenk et al., 2001).

Nicht immer kann die Behandlung des malignen Phäochromozytoms in kurativer Absicht erfolgen. Aber auch in diesen Fällen wird durch verschiedene Methoden versucht, die Tumormasse zu reduzieren, um somit die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Die Reduktion des Tumorgewebes erfolgt mittels operativer, radiotherapeutischer und chemotherapeutischer Maßnahmen sowie mittels medikamentöser Blockade der endokrinen Aktivität des inoperablen Tumors oder der vorhandenen Metastasen (Mundschenk et al., 2001).

Die operative Entfernung des Tumors stellt den ersten Schritt der Behandlung dar, gefolgt von der adjuvanten ^{123}J -MIBG-Therapie. Sollte aufgrund fehlender oder inadäquater Speicherung des Radionuklids diese Therapieform zu keinen Erfolgen führen, so ist eine Chemotherapie zu diskutieren, bei welcher vor allem Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazin eingesetzt werden (Adjalle et al., 2009). Bei dieser Chemotherapie ist mit einer Ansprechrate von ca. 50% zu rechnen (Tanabe et al., 2013).

Eine weitere palliative Therapie stellt die Behandlung mit dem Somatostatin-Analogen [DOTA-Tyr(3)]-Octreotid (DOTATOC), wobei DOTA = tetraazacyclododecane tetraacetic acid und TOC = d-Phe-c(Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr(ol) dar. DOTATOC ist mit der radioaktiven Substanz ^{90}Y trium gekoppelt und bindet an die auf dem Tumor häufig exprimierten Somatostatin-Rezeptoren (Forrer et

al., 2008). Die Ansprechrate dieser Therapie liegt bei 6-46% (Giovacchini et al., 2012).

2.5.7 Prognose und Nachsorge

Die Prognose des Phäochromozytoms ist abhängig von der Dignität des Tumors: Bei einem benignen Tumor liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 95%, bei einem malignen Tumor bei ca. 45%, wobei die Klassifikation des Tumors und das postoperative Blutdruckverhalten entscheidend sind. In etwa 70% der Fälle normalisiert sich der Blutdruck (Lehnert, 1997).

Die Rezidivgefahr des sporadischen Phäochromozytoms, die Entwicklung eines malignen Phäochromozytoms, das familiär gehäufte Auftreten eines Phäochromozytoms sowie weiterhin erhöhte Blutdruckwerte machen eine systematische Nachsorge notwendig. Postoperativ erfolgt diese in einem Abstand von 3-6 Monaten im ersten Jahr und danach mindestens jährlich. Im Rahmen der Nachsorge wird eine Blutdruckkontrolle, eine Messung der Katecholamine im 24-Stunden-Urin sowie eine Abdomensonographie durchgeführt (Lehnert, 1997).

3 Patienten und Untersuchungsmethoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von 2005 bis 2008 wurde bei 3069 Patienten in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen zu diagnostischen Zwecken der Urin auf Katecholamine und Katecholaminabbauprodukte untersucht. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, für die ein vollständiger Datensatz vorlag und die keines der unten aufgeführten Ausschlusskriterien erfüllten.

Dabei wurde Urin über einen Zeitraum von 24 Stunden gesammelt und die Konzentration von Adrenalin, Dopamin, Noradrenalin, Homovanillinsäure, Metanephrin, Normetanephrin sowie Vanillinmandelsäure mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC) quantifiziert.

Indikation für die Urin-Untersuchung war meist der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie bzw. der Verdacht auf ein Phäochromozytom bzw. Paragangliom. Zusätzlich zu den Katecholaminbestimmungen im Urin wurde bei allen Patienten der BMI in kg/m^2 berechnet sowie Alter und Geschlecht erfasst.

Um die Schwere der möglicherweise bestehenden begleitenden Erkrankungen bei den Patienten einschätzen zu können, wurden bei allen Patienten die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz sowie die Laborwerte Hämoglobin (Hb in g/dl), Kreatinin (mg/dl), C-reaktives Protein (CRP in mg/l), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT in U/l), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT in U/l) und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT in U/l) erfasst. Des Weiteren wurde bei den Patienten festgestellt, ob ein Phäochromozytom bekannt war und ob kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) bzw. eine arterielle Hypertonie bereits diagnostiziert worden waren.

Da akute und chronische Erkrankungen Einfluss auf die Katecholaminsekretion haben können, wurden Patienten mit folgenden Laborwerten von der Studie ausgeschlossen: Kreatinin $> 1,5$ mg/dl, CRP > 5 mg/l, Hb < 8 g/dl, GOT > 100 U/l, GPT > 70 U/l, γ -GT > 120 U/l. Patienten, bei denen ein Phäochromozytom bereits diagnostiziert war, sowie solche, bei denen der dringende Verdacht auf ein

Phäochromozytom (Urinkatecholamine \geq doppelter oberer Referenzbereich) vorlag, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die Medikamente einnahmen, welche mit der Katecholaminbestimmung interferieren können (siehe Tabelle 2.9), wurden ebenfalls nicht mit in die Studie aufgenommen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien blieben 591 Patienten übrig.

3.2 Untersuchungsmethoden

3.2.1 Einleitung

Eine zuverlässige und schnelle Methode für die Bestimmung der Katecholamine und ihrer Metabolite Vanillinmandelsäure, 3,4-Dihydroxyphenylacetylsäure (DOPAC), Homovanillinsäure und Vanillinsäure stellt die HPLC dar.

3.2.2 Chromatographische Trennverfahren

Die Chromatographie gründet sich auf zwei Prinzipien: zum einen auf der Verteilung zwischen nicht mischbaren Lösungsmitteln, zum anderen auf der Adsorption an ein Adsorbens, welche für verschiedene Substanzen unterschiedlich ist. Dabei kommt es prinzipiell immer zu einer Anreicherung an Phasengrenzflächen (Hallbach, 2001). Es werden Dünnschicht-, Gas-, Flüssigkeits-, Ionenaustausch- und Gelpermeationschromatographie unterschieden. In diesem Kapitel wird jedoch nur auf die für die Katecholamin-Quantifizierung relevante Flüssigkeitschromatographie näher eingegangen.

Prinzipiell werden für chromatographische Trennungen immer zwei Phasen benötigt: zum einen die mobile Phase, in der das zu trennende Stoffgemisch gelöst ist, zum anderen die stationäre Phase, in der die Auftrennung erfolgt. Es wird von einer Flüssigkeitschromatographie gesprochen, wenn die mobile Phase eine Lösung ist, hingegen von einer Gaschromatographie, wenn die zu trennende Substanz gasförmig vorliegt (Dörner, 2009).

Der einzelne Trenneffekt wird dadurch vervielfacht, dass eine größere Anzahl von Adsorptions- bzw. Desorptionsvorgängen hintereinandergeschaltet wird so-

wie dadurch, dass die Verteilungsschritte zwischen zwei unterschiedlichen Lösungsmitteln hintereinander geschaltet werden. Somit wird die vollständige Auftrennung von Stoffgemischen ermöglicht. Transportiert ein geeignetes Lösungsmittel eine kleine Menge des zu untersuchenden Substanzgemisches über eine längere Strecke der stationären Phase, so tritt diese Auftrennung ein. Die Substanzen werden getrennt und die Geschwindigkeit, mit welcher die Substanzen wandern, hängt von dem substanzcharakteristischen Ausmaß von Verteilung und Adsorption ab (Hallbach, 2001).

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Je nach verwendetem Arbeitsdruck werden die Verfahren in Niederdruckchromatographie, Mitteldruckchromatographie und HPLC unterteilt. Das Prinzip der Trennung besteht jeweils aus Verteilung, und/oder Absorption, Molekularsiebefekt oder Ionenaustausch.

Eine HPLC-Anlage besteht mindestens aus der Hochdruckpumpe, einem Probengeber oder manuellem Einspritzventil der Trennsäule und einem Detektor am Säulenausgang (Hallbach, 2001). Es wird mit einem Druck von 150-300 bar gearbeitet. Nur wenige Mikrometer große Partikel dienen als Trägermaterial (Dörner, 2009). Mit dem Injektor wird die Probe nach entsprechender Vorbehandlung in den Eluentenstrom vor der Trennsäule eingespritzt. Während der Analyse verteilt sich die Probe permanent zwischen dem Laufmittel und der lipophilen Oberfläche des Säulenfüllmaterials. Das Laufmittel wird normalerweise aus einem Gemisch von Wasser und Methanol oder Acetonitril gebildet. Die Probesubstanzen verlassen nach einer bestimmten Zeit, die für die jeweilige Substanz charakteristisch ist, die Trennsäule wieder. In dem sich nach der Säule befindenden Detektor ist es möglich, die Substanzen nachzuweisen; alternativ wird das Eluat in Fraktionen aufgefangen und anschließend weiteren Untersuchungen zugeführt. Es werden spezielle Photometer oder Fluorimeter verwendet, wobei die Durchflussküvetten der Fluorimeter nur ein Volumen von wenigen Mikrolitern besitzen. Für

spezielle Anwendungen werden Refraktometer, elektrochemische Detektoren und Durchfluss-Radioaktivitätsdetektoren verwendet (Hallbach, 2001).

3.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie bei der Messung

Durch die Entwicklung der HPLC mit elektrochemischer Detektion ist es nun möglich, die Katecholaminanalytik schnell und zuverlässig durchzuführen.

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin bzw. ihre Metaboliten Vanillinmandelsäure, DOPAC, Homovanillinsäure und Vanillinsäure werden vor der chromatographischen Trennung durch Vortrennung an einem Ionenaustauschermaterial aus der Urinmatrix abgetrennt. Zur Vorbereitung der Proben wird eine pH-Wert-Einstellung des verdünnten Urins durchgeführt. Des Weiteren wird die Probe auf die Ionenaustauschersäule aufgetragen und es werden zudem zwei Waschschriffe mit Wasser vorgenommen. Eine sichere und zuverlässige hochdruckflüssigkeitschromatographische Quantifizierung wird durch eine ausgewählte HPLC-Säule in Kombination mit einer für das Trennproblem optimierten mobilen Phase erreicht. So können pro Tag von einem Patienten bis zu 100 Urinproben analysiert werden (ChromSystems, 2005).

Die Amperometrie mit einem konstanten Arbeitspotential ist das elektrochemische Messprinzip, das in der Flüssigkeitschromatographie am häufigsten Verwendung findet. Bei herkömmlichen amperometrischen Detektoren wird eine Drei-Elektroden-Messzelle verwendet. Diese besteht aus einer Arbeitselektrode, einer Referenzelektrode und einer Gegenelektrode.

Zwischen Referenzelektrode und Arbeitselektrode wird das Potential angelegt, das für die Oxidations- bzw. Reduktionsreaktion benötigt wird. Das Potential wird durch die Gegenelektrode aufrechterhalten. Sie verhindert darüber hinaus, dass es an der Referenzelektrode zu einem Stromfluss kommt. Die Durchflusszelle wird dann oxidiert bzw. reduziert, wenn sie von einer elektrochemischen Substanz durchströmt wird. Eine Elektronenabgabe bzw. Elektronenaufnahme wird durch den oxidativen bzw. reduktiven Umsatz dieser Substanz hervorgerufen, dabei fließt elektrischer Strom, der von einem Messgerät erfasst, elektrisch verstärkt und als Peak dargestellt wird.

Die elektrochemische Detektion besticht durch eine hohe Empfindlichkeit sowie durch eine hohe Selektivität. Dies ist auf der Tatsache begründet, dass einem Redoxprozess bei einem bestimmten Arbeitspotential nur eine beschränkte Anzahl von chemischen Strukturen und funktionellen Gruppen zugänglich ist (ChromSystems, 2005).

Die Messungen erfolgten mittels des HPLC-Systems des Herstellers ChromSystems Instruments & Chemicals GmbH (Gräfelfing/Deutschland).

3.3 Statistische Methoden

Für die Untersuchungen sind statistische Methoden erforderlich, die aufzeigen, ob es einen Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variable und mehreren unabhängigen Variablen gibt. In der Praxis wird dies in den meisten Fällen mit einer Regressionsanalyse durchgeführt. Da es nicht nur eine unabhängige Variable gibt, reicht die einfache Regression nicht aus. Deshalb wird die schrittweise multiple Regressionsanalyse verwendet. Ausgehend von der einfachen Regression werden die unabhängigen Variablen schrittweise in das Modell einbezogen. Durch eine Regressionsanalyse können die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable?
- Wie stark ist der Zusammenhang zwischen den einzelnen unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable?
- Wie verändert sich die abhängige Variable bei einer Änderung einer unabhängigen Variablen, wenn sich die anderen unabhängigen Variablen nicht verändern?
- Können Daten der abhängigen Variablen durch die Werte der unabhängigen Variablen näherungsweise berechnet oder vorhergesagt werden?

Das multiple Regressionsmodell beinhaltet für jede der n unabhängigen Variablen einen Regressionskoeffizienten:

$$y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n + \varepsilon_i$$

Dabei sind:

y	Schätzwert der abhängigen Variablen
x_k	unabhängige Variable Nummer k
β_k	Regressionskoeffizient der unabhängigen Variablen Nummer k
ε_i	Fehler des Stichprobenwerts Nummer i

Bei der schrittweisen Regression werden die unabhängigen Variablen sequenziell in das Modell aufgenommen. Die Variable, die am stärksten mit der abhängigen Variablen korreliert, wird zuerst zum Modell hinzugefügt. Sukzessive werden nach der gleichen Regel die verbleibenden Variablen hinzugefügt. Dies wird solange wiederholt, bis sich die Modellgüte nicht weiter signifikant erhöht oder alle unabhängigen Variablen ins Modell aufgenommen worden sind. Dabei erfolgt die Berechnung des Regressionsmodells in den meisten Fällen mit Hilfe der kleinsten Quadrate-Schätzung, also der Minimierung der Summe aller Fehlerquadrate. Abschließend wird mit einem F –Test bzw. einem t –Test die Signifikanz des gesamten Modells und der Regressionskoeffizienten geprüft. Detaillierte Ausführungen zur Regressionsanalyse sind in Werken von Fahrmeier (2009) und Schlittgen (2013) zu finden.

Regressionsanalysen werden in der Praxis mit Statistik-Software-Paketen durchgeführt. Diese liefern alle gewünschten Größen. Danach können Aussagen über Abhängigkeiten gemacht werden und Schätzungen für die abhängige Variable durchgeführt werden.

Alle Variablen außer dem Geschlecht wurden vor der Regressionsanalyse logarithmiert. Dabei wurden p -Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Software JMP der Firma SAS Institute (Cary, USA) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Tabelle 4.1 beschreibt die Charakteristika der 591 untersuchten Patienten, von denen 57 % weiblich und 43 % männlich waren. Das Alter der Patienten lag zwischen 13 und 87 Jahren und im Mittel bei 50 Jahren. Die Urinausscheidung pro 24 Stunden lag zwischen 500 ml und 11950 ml bei einem Mittelwert von 2186 ml. Der BMI ist eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße. Der mittlere BMI der untersuchten Patienten betrug $27,6 \text{ kg/m}^2$ ($17,2\text{-}55,0 \text{ kg/m}^2$). Die Herzfrequenz in Ruhe lag zwischen 45 und 152 Schlägen pro Minute, wobei der Mittelwert 73 Schläge pro Minute betrug. 78 % der Patienten litten unter einer arteriellen Hypertonie. Der systolische Blutdruck lag im Mittel bei $153 \pm 30 \text{ mm Hg}$, der diastolische Blutdruck bei $90 \pm 15 \text{ mm Hg}$.

70 % der Patienten nahmen ein oder mehrere Antihypertensiva ein. Im Durchschnitt nahm jeder Patient $1,6 (\pm 1,6)$ Antihypertensiva ein. Die am häufigsten eingenommenen Medikamente stellten ACE-Hemmer (Hemmstoffe des Angiotensin-konvertierenden Enzyms) dar, während α -Blocker und AT_1 -Rezeptor-Antagonisten (Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten) am seltensten zur Therapie verwendet wurden (siehe Tabelle 4.2).

Bei 12 % der Patienten wurde bereits ein kardiovaskuläres Ereignis wie Myokardinfarkt oder Apoplex diagnostiziert.

In Tabelle 4.3 sind die Messwerte der Laborparameter Hb, Kreatinin, CRP, GOT, GPT sowie γ -GT dargestellt. Diese lagen im Mittel im Normbereich, da Patienten mit auffälligen Werten von der Studie ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4.1 Patientencharakteristika

Parameter	
Alter (Jahre)	50 ± 16
Geschlecht (weiblich / männlich)	337 / 254 (57% / 43%)
Blutdruck systolisch (mm Hg)	153 ± 30
Blutdruck diastolisch (mm Hg)	90 ± 15
BMI (kg/m ²)	27,6 ± 5,5
Urinmenge (ml/24h)	2186 ± 906
Herzfrequenz (Schläge/min)	73 ± 13
Arterielle Hypertonie	458 (78 %)
Kardiovaskuläre Ereignisse	72 (12 %)

Dargestellt sind der Mittelwert mit Standardabweichung oder die Anzahl und der prozentuale Anteil an der Gesamtpopulation.

Tabelle 4.2 Applizierte Antihypertensiva

Parameter	
Keine Antihypertensiva	179 (30 %)
Antihypertensiva	412 (70 %)
1 Antihypertensivum	146 (25 %)
2 Antihypertensiva	104 (18 %)
3 Antihypertensiva	77 (13 %)
4 Antihypertensiva	43 (7 %)
5 Antihypertensiva	32 (5 %)
6 Antihypertensiva	10 (2 %)
ACE-Hemmer	255 (43 %)
α-Blocker	86 (15 %)
β-Blocker	220 (37 %)
Diuretika	138 (23 %)
Calcium-Antagonisten	183 (31 %)
AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	93 (16 %)

Dargestellt sind die Anzahl der mit Antihypertensiva behandelten Patienten und der prozentuale Anteil an der Gesamtpopulation.

Tabelle 4.3 Laborparameter

Laborparameter		Referenzwerte
Hb (g/dl)	14,3 ± 1,4	Männer: 14-18 Frauen: 12-16
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,2	Männer: ≤ 1,1 Frauen: ≤ 0,8
CRP (mg/dl)	0,4 ± 0,6	< 0,5
GOT (U/l)	24,6 ± 8,0	Männer: < 50 Frauen: < 35
GPT (U/l)	28,0 ± 13,8	Männer: < 50 Frauen: < 35
γ-GT (U/l)	29,3 ± 20,4	Männer: < 60 Frauen: < 40

Dargestellt ist der Mittelwert mit Standardabweichung.

In Tabelle 4.4 sind die Urinkatecholamine und ihre Metaboliten dargestellt, die im Mittel im Normbereich lagen.

Tabelle 4.4 Konzentration der Urinkatecholamine und ihrer Metaboliten

Parameter		Referenzwerte
Urinmenge (ml/24h)	2185,8 ± 906,3	
Adrenalin (µg/24h)	3,6 ± 4,2	< 20
Dopamin (pmol/24h)	245,6 ± 107,0	200-550
Noradrenalin (µg/24h)	47,7 ± 23,2	12-85
Homovanillinsäure (mg/24h)	5,0 ± 2,1	< 6,9
Metanephrin (µg/24h)	100,3 ± 51,9	< 340
Normetanephrin (µg/24h)	283,6 ± 126,0	< 444
Vanillinmandelsäure (mg/24h)	4,3 ± 1,5	< 6,6

Dargestellt ist der Mittelwert mit Standardabweichung.

In der Tabelle 4.5 wird die Ausscheidung der Katecholamine und ihrer Metaboliten nach Geschlechtern getrennt dargestellt. Es bestanden für alle Parameter mit Ausnahme der Urinmenge Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern: Bei Männern wurden für sämtliche Katecholamine bzw. Metaboliten höhere Werte gemessen als bei Frauen.

Tabelle 4.5 Konzentration der Urinkatecholamine und ihrer Metaboliten bei Frauen und Männern

Parameter	Frauen	Männer	Signifikanz
Urinmenge (ml/24h)	2217 ± 977	2145 ± 803	0,4135
Adrenalin (µg/24h)	2,7 ± 3,1	4,9 ± 4,7	< 0,0001
Dopamin (pmol/l)	213,8 ± 89,7	281,9 ± 117,9	< 0,0001
Noradrenalin (µg/24h)	41,6 ± 17,7	54,8 ± 25,9	< 0,0001
Homovanillinsäure (mg/24h)	4,6 ± 1,9	5,7 ± 2,6	0,0006
Metanephrin (µg/24h)	85,4 ± 40,5	118,9 ± 60,6	< 0,0001
Normetanephrin (µg/24h)	263,3 ± 111,6	310,1 ± 144,0	0,0004
Vanillinmandelsäure (mg/24h)	3,8 ± 1,3	4,6 ± 1,6	< 0,0001

Dargestellt ist der Mittelwert mit Standardabweichung.

4.2 Einfluss klinischer Parameter auf die Ausscheidung der Urinkatecholamine und ihrer Metabolite

Die Tabellen 4.6 bis 4.12 zeigen die schrittweisen Regressionsanalysen für die Urinausscheidung pro 24 Stunden der Katecholamine Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin sowie für deren Metabolite Homovanillinsäure, Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure als abhängige Variablen. Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, BMI und Urinmenge pro 24 Stunden wurden als unabhängige Variablen getestet.

4.2.1 Adrenalinausscheidung

Bei der in Tabelle 4.6 dargestellten schrittweisen Regressionsanalyse zu der Adrenalinausscheidung zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Alter und Adrenalinausscheidung. Ebenfalls korrelierten BMI und Urinmenge negativ mit der Adrenalinausscheidung, wohingegen der diastolische Blutdruck positiv mit der Adrenalinexkretion korrelierte. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen Geschlecht und Adrenalinausscheidung festgestellt werden mit höheren Werten für Männer. Zwischen systolischem Blutdruck und Adrenalinexkretion konnte kein Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,340$).

Tabelle 4.6 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Adrenalinausscheidung

Parameter	Schätzwert	Quadratsumme	F	Signifikanz
Alter	-0,189	4,044	4,984	0,026
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,234	48,607	59,903	< 0,0001
Blutdruck syst.		0,739	0,911	0,340
Blutdruck diast.	0,611	9,490	11,696	0,001
BMI	-0,348	3,765	4,640	0,032
Urinmenge/24h	-0,307	15,799	19,471	< 0,0001
$R^2 = 0,106$ $R^2_{\text{adjusted}} = 0,101$ $C_p = 5,911$ w = weiblich m = männlich				

4.2.2 Dopaminausscheidung

In Tabelle 4.7 ist die schrittweise Regressionsanalyse zu der Dopaminausscheidung als abhängige Variable dargestellt.

Das Alter korrelierte negativ mit der Dopaminausscheidung, während diastolischer Blutdruck, BMI und Urinmenge positiv korrelierten. Für den Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und Dopaminexkretion zeigte sich ein Trend für eine negative Korrelation ($p = 0,088$). Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen Geschlecht und Dopaminausscheidung festgestellt werden mit höheren Werten für Männer.

Tabelle 4.7 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Dopaminausscheidung

Parameter	Schätzwert	Quadratsumme	F	Signifikanz
Alter	-0,457	22,782	130,636	< 0,0001
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,107	10,152	58,215	< 0,0001
Blutdruck syst.	-0,120	0,508	2,912	0,088
Blutdruck diast.	0,333	1,974	11,320	0,001
BMI	0,422	5,615	32,197	< 0,0001
Urinmenge/24h	0,088	1,268	7,271	0,007
$R^2 = 0,228$ $R^2_{\text{adjusted}} = 0,223$ $C_p = 7$ w = weiblich m = männlich				

4.2.3 Noradrenalinausscheidung

Die in Tabelle 4.8 dargestellte schrittweise Regressionsanalyse zu der Noradrenalinausscheidung als abhängige Variable zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck sowie BMI und Noradrenalinausscheidung. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen Geschlecht und Noradrenalinausscheidung festgestellt werden mit höheren Werten für Männer. Bei den weiteren unabhängigen Variablen Alter, systolischer Blutdruck und Urinmenge dagegen zeigte sich kein Zusammenhang mit der Noradrenalinausscheidung (alle $p > 0,05$).

Tabelle 4.8 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Noradrenalinausscheidung

Parameter	Schätzwert	Quadratsumme	F	Signifikanz
Alter		0,220	1,033	0,310
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,097	8,231	38,733	< 0,0001
Blutdruck syst.		0,101	0,475	0,491
Blutdruck diast.	0,409	4,151	19,536	< 0,0001
BMI	0,268	2,198	10,345	0,001
Urinmenge/24h		0,205	0,966	0,326
R ² = 0,084 R ² _{adjusted} = 0,081 Cp = 2,947 w = weiblich m = männlich				

4.2.4 Homovanillinsäureausscheidung

Tabelle 4.9 zeigt die schrittweise Regressionsanalyse zu der Homovanillinsäureausscheidung als abhängige Variable. Hier ergeben sich ein negativer Zusammenhang mit dem Alter und ein positiver Zusammenhang mit dem BMI sowie der Urinmenge. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen Geschlecht und Homovanillinsäureausscheidung festgestellt werden mit höheren Werten für Männer. Bei den weiteren unabhängigen Variablen systolischer und diastolischer Blutdruck fand sich keine Korrelation mit der Homovanillinsäureausscheidung (beide $p > 0,05$).

Tabelle 4.9 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Homovanillinsäureausscheidung

Parameter	Schätzwert	Quadratsumme	F	Signifikanz
Alter	-0,163	1,305	9,218	0,003
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,079	2,252	15,915	< 0,0001
Blutdruck syst.		0,029	0,205	0,651
Blutdruck diast.		0,000	0,007	0,931
BMI	0,332	1,571	11,097	0,001
Urinmenge/24h	0,231	3,956	27,955	< 0,0001
R ² = 0,135 R ² _{adjusted} = 0,126 Cp = 3,296 w = weiblich m = männlich				

4.2.5 Metanephrinausscheidung

Bei der in Tabelle 4.10 dargestellten schrittweisen Regressionsanalyse zu der Metanephrinausscheidung zeigten sich eine negative Korrelation mit dem Alter und eine positive Korrelation mit der Urinmenge. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen Geschlecht und Metanephrinausscheidung festgestellt werden mit höheren Werten für Männer. Für den Zusammenhang zwischen Metanephrinausscheidung und BMI bestand ein Trend für eine negative Korrelation ($p = 0,058$). Bei den unabhängigen Variablen systolischer und diastolischer Blutdruck fand sich kein Zusammenhang mit der Metanephrinausscheidung (beide $p > 0,05$).

Tabelle 4.10 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Metanephrinausscheidung

Parameter	Schätzwert	Quadratsumme	F	Signifikanz
Alter	-0,136	1,630	5,150	0,024
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,172	20,140	63,616	< 0,0001
Blutdruck syst.		0,312	0,986	0,321
Blutdruck diast.		0,258	0,815	0,367
BMI	-0,214	1,141	3,605	0,058
Urinmenge/24h	0,328	12,947	40,895	< 0,0001
$R^2 = 0,129$ $R^2_{\text{adjusted}} = 0,124$ $C_p = 4,180$ w = weiblich m = männlich				

4.2.6 Normetanephринаusscheidung

Tabelle 4.11 zeigt die schrittweise Regressionsanalyse zu der Normetanephринаusscheidung als abhängige Variable.

Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit dem Alter, dem BMI sowie der Urinmenge. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen Geschlecht und Normetanephринаusscheidung festgestellt werden mit höheren Werten für Männer. Beim systolischen und diastolischen Blutdruck als weitere unabhängige Variable fand sich kein Zusammenhang mit der Normetanephринаusscheidung ($p > 0,05$).

Tabelle 4.11 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Normetanephринаusscheidung

Parameter	Schätzwert	Quadratsumme	F	Signifikanz
Alter	0,176	2,714	13,980	< 0,0001
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,067	3,0	15,451	< 0,0001
Blutdruck syst.		0,017	0,088	0,767
Blutdruck diast.	0,153	0,473	2,434	0,119
BMI	0,491	5,795	29,851	< 0,0001
Urinmenge/24h	0,154	2,871	14,786	< 0,0001
$R^2 = 0,114$ $R^2_{\text{adjusted}} = 0,108$ $C_p = 5,088$ w = weiblich m = männlich				

4.2.7 Vanillinmandelsäureausscheidung

Die in Tabelle 4.12 dargestellte schrittweise Regressionsanalyse für die Vanillinmandelsäureausscheidung als abhängige Variable zeigte einen positiven Zusammenhang mit dem BMI sowie mit der Urinmenge. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen Geschlecht und Vanillinmandelsäureausscheidung festgestellt werden mit höheren Werten für Männer. Bei den weiteren unabhängigen Variablen Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck dagegen ergab sich kein Zusammenhang mit der Vanillinmandelsäureausscheidung (alle $p > 0,05$).

Tabelle 4.12 Regressionsanalyse zu dem Einfluss auf die Vanillinmandelsäureausscheidung

Parameter	Schätzwert	Quadratsumme	F	Signifikanz
Alter	0,051	0,180	1,431	0,232
Geschlecht (w=0, m=1)	-0,087	4,308	34,273	< 0,0001
Blutdruck syst.	0,124	0,300	2,389	0,123
Blutdruck diast.		0,050	0,396	0,530
BMI	0,171	0,614	4,881	0,028
Urinmenge/24h	0,069	0,530	4,215	0,041
$R^2 = 0,078$ $R^2_{\text{adjusted}} = 0,070$ $C_p = 5,396$ w = weiblich m = männlich				

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde an 591 Patienten der Einfluss der klinischen Parameter Alter, Geschlecht, BMI, Blutdruck und Urinmenge auf die Urinkatecholaminausscheidung untersucht.

Im Gegensatz zu früheren Arbeiten (u.a. Kawano et al., 1990, Gerlo et al., 1991, Lakatua et al., 1987, Amano et al., 2012, Ernsberger et al., 1998, Young et al., 1992, Linnoila et al., 1988, Correy and Tuck, 1999) wurden dabei nicht nur die Katecholamine Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin im 24-Stunden-Urin bestimmt, sondern auch deren Metabolite Homovanillinsäure, Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure.

Bezüglich der Ausscheidung der Katecholamine und ihrer Metaboliten nach Geschlechtern getrennt zeigten sich für alle Parameter mit Ausnahme der Urinmenge Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern. Bei Männern wurden für sämtliche Katecholamine bzw. Metaboliten höhere Werte gemessen als bei Frauen.

Die schrittweisen Regressionsanalysen zu der Urinausscheidung pro 24 Stunden der Katecholamine sowie zu deren Metaboliten als abhängige Variablen erbrachten folgende Ergebnisse:

Das Alter korrelierte negativ mit der Exkretion von Adrenalin, Dopamin, Homovanillinsäure und Metanephrin und positiv mit der Ausscheidung von Normetanephrin, während keine Korrelation mit der Noradrenalinexkretion und der Exkretion von Vanillinmandelsäure nachgewiesen werden konnte.

Bezüglich des BMI zeigte sich eine negative Korrelation mit der Ausscheidung von Adrenalin und Metanephrin, für die restlichen Katecholamine bzw. Metaboliten konnte eine positive Korrelation gezeigt werden.

Bei den Blutdruckwerten zeigten sich beim systolischen Blutdruck eine negative Korrelation mit der Dopaminausscheidung, während für die restlichen Katecholamine bzw. Metaboliten keine Korrelationen nachgewiesen werden konnten. Be-

züglich des diastolischen Blutdrucks dagegen zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit der Ausscheidung von Adrenalin, Dopamin, Noradrenalin, für die restlichen Metaboliten konnte keine Korrelation festgestellt werden.

Die Urinmenge korrelierte positiv mit der Exkretion von Dopamin, Homovanillinsäure, Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure sowie negativ mit der Adrenalinausscheidung. Zwischen der Urinmenge und der Noradrenalinexkretion konnte hingegen kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit bezüglich der Korrelation zwischen Urinmenge und Katecholaminexkretion stimmt mit der Arbeit von Kawano et al. überein, wonach die 24-Stunden-Urinausscheidung positiv mit der Urin-Dopamin-Ausscheidung korrelierte (Kawano et al., 1990). Bezüglich der Korrelation zwischen der Urinmenge und der Exkretion von Adrenalin und Noradrenalin kamen die Arbeiten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die vorliegende Arbeit fand eine negative Korrelation zwischen der Urinmenge und der Adrenalinexkretion und keinen Zusammenhang zwischen der Urinmenge und der Noradrenalinexkretion. Kawano et al. konstatierten keine Korrelation zwischen Urinmenge und Adrenalin- bzw. Noradrenalinexkretion. Die sich unterscheidenden Ergebnisse könnten in dem unterschiedlichen Patientengut begründet liegen. Kawano et al. untersuchten 20 Patienten mit normalem sowie grenzwertig erhöhtem und 10 Patienten mit leicht erhöhtem Blutdruck. Die Patienten waren alle mittleren Alters. In der vorliegenden Arbeit wurden 1000 Proben von 591 Patienten ohne Alterseinschränkung untersucht. Von diesen Patienten waren 78% an arterieller Hypertonie erkrankt, 90% der Patienten mit arterieller Hypertonie waren medikamentös eingestellt.

Faucheux et al. kamen zu dem Ergebnis, dass keines der Katecholamine mit der Urinausscheidung korrelierte, allerdings betrug die Stichprobengröße nur 13 Personen (Faucheux et al., 1976). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurden zudem keine Ausschlusskriterien berücksichtigt.

Pestana et al. konstatierten eine verminderte Dopaminausscheidung bei Niereninsuffizienz. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass chronische Parenchymkrankungen mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit einer reduzierten Aktivität ihres renalen dopaminergen Systems einhergehen. Die Ursache dafür ist der fortschreitende Verlust von Tubulus-Einheiten, welche die Fähigkeit haben, Dopamin aus L-DOPA zu synthetisieren (Pestana et al., 1998).

Roberts et al. 1999 konstatierten, dass eine verminderte Nierenfunktion einen deutlichen Effekt auf die Katecholaminausscheidung haben kann. Dopamin und Noradrenalin korrelierten positiv mit der Kreatinin-Clearance. Adrenalin war bei Nierenerkrankung zwar ebenfalls vermindert, zeigte aber keine Korrelation mit der Kreatinin-Clearance (Roberts et al., 1999). In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz ausgeschlossen. Dennoch zeigten sich, in Übereinstimmung mit Roberts et al., Korrelationen zwischen Serum-Kreatinin und der Katecholaminausscheidung, wenn Serum-Kreatinin als unabhängiger Parameter in die schrittweise Regressionsanalyse mit aufgenommen wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse von Gerlo et al. (1991) und Lakatua et al. (1987) bestätigt, wonach die Ausscheidung aller drei Katecholamine bei Männern signifikant größer war als bei Frauen ($p < 0,0001$). Nach dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung gilt dies jedoch nicht nur für die drei Katecholamine Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin, sondern auch für ihre Metaboliten Homovanillinsäure, Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure. Die Metaboliten waren von Gerlo et al. (1991) bzw. Lakatua et al. (1987) nicht untersucht worden. Die Stichprobengröße war bei Gerlo et al. mit 956 Patienten größer, jedoch waren die Ausschlusskriterien weniger streng: Es fand kein Ausschluss von Patienten mit Phäochromozytom statt, als Merkmal für die Schwere der Erkrankung der Patienten galt nur das Kriterium der Intensivpflichtigkeit. In der vorliegenden Arbeit dagegen wurden hierfür die Laborparameter Hb, Kreatinin, CRP, GOT, GPT und γ -GT herangezogen. Die Stichprobengröße bei Lakatua et al. 1987 betrug 340 Patienten. Es wurden 87 Jungen und 106

Mädchen mit dem Durchschnittsalter von $11 \pm 1,5$ Jahren sowie 147 Männer und Frauen mit dem Durchschnittsalter von 77 ± 8 Jahren untersucht, Ausschlusskriterien wurden keine berücksichtigt.

Dalmaz et al. stellten 1982 eine geringere Adrenalin-Ausscheidung im Urin bei Frauen als bei Männern fest. Als mögliche Ursache hierfür sahen sie das zunehmende Ausmaß der Katecholamin-Inaktivierung durch Katechol-O-Methyltransferase (Dalmaz and Peyrin, 1982).

Während die altersabhängige Zunahme der Katecholaminausscheidung bei Kindern von mehreren Untersuchungen dokumentiert wurde (Dalmaz et al., 1979, Moyer et al., 1979, Premel-Cabic et al., 1986), gibt es wenige Arbeiten bezüglich selbiger Fragestellung bei Erwachsenen (Gerlo et al., 1991, Moyer et al., 1979, Descovich et al., 1974). In Bezug auf eine mögliche Korrelation zwischen Alter und Katecholaminexkretion wurden die Ergebnisse von Armando et al. (1995), Gerlo et al. (1991) und Descovich et al. (1974) bestätigt: Adrenalin- und Dopaminausscheidung sanken auch in der vorliegenden Arbeit mit zunehmendem Alter, während es bei der Noradrenalinausscheidung keine Altersabhängigkeit gab. Bei den Metaboliten zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine negative Korrelation zwischen Alter und Homovanillinsäure- sowie der Metanephrinexkretion, während sich bei der Normetanephrinexkretion ein positiver und bei der Vanillinmandelsäureexkretion kein Zusammenhang mit dem Alter fand.

Das im Urin ausgeschiedene Dopamin wird vorrangig durch Decarboxylierung von L-DOPA im Plasma in der Niere gebildet (Brown and Allison, 1981, Chugh et al., 2013). Bei Ratten wurde eine altersabhängige Zunahme der renalen Dopamin-Gewebespiegel beschrieben, was mit einer zunehmenden Synthese erklärt wurde (Armando et al., 1995, Vieira-Coelho et al., 1999). Die Ursache für die höhere renale Dopaminproduktion im Alter ist nicht bekannt. Sie stellt aber möglicherweise einen Rückkopplungsmechanismus dar, der vor einer abnehmenden Funktion der alternden Niere schützen soll (Choudhury and Levi, 2011). Trotz der erhöhten Dopamin-Gewebespiegel ist die Dopaminausscheidung bei älteren Ratten reduziert (Armando et al., 1995). Dieses Ergebnis ist im Einklang mit der in

der vorliegenden Arbeit zeigten reduzierten Dopaminausscheidung beim älteren Menschen.

Bei Patienten mit chronischem Nierenparenchymschaden korreliert die tägliche Urinausscheidung von L-DOPA, freiem Dopamin sowie den Dopaminmetaboliten negativ mit dem Grad der Nierenfunktionsschädigung (Pestana et al., 2001).

Die vorliegende Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass keine Altersabhängigkeit der Noradrenalinausscheidung vorliegt. Dies ist im Einklang mit dem Ergebnis von Armando et al., dass die Noradrenalin-Ausscheidung bei 3 Monate alten und 12 Monate alten Ratten ähnlich ist (Armando et al., 1995).

Im Gegensatz zu Neuralzellen exprimieren renale proximale Tubulus (RPT)-Zellen keine Dopamin-Hydroxylase, folglich wird Dopamin in der Niere nicht in Noradrenalin umgewandelt (Asghar et al., 2011, Felder and Jose, 2006, Zeng and Jose, 2011). Somit wird in der Niere kein Noradrenalin gebildet und eine im Alter abnehmende Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Noradrenalinexkretion.

Eine mit zunehmendem Alter verringerte Synthese aller Katecholamine stellten dagegen Amano et al. in den Nebennieren von Mäusen fest. Zusätzlich fanden sie abnehmende mRNA-Expressionswerte der für die Katecholaminsynthese notwendigen Enzyme Tyrosin-Hydroxylase, Dopa-Decarboxylase, Dopamin-Beta-Hydroxylase und Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (Amano et al., 2012). Möglicherweise liegt die Ursache für die konstant bleibende Noradrenalinausscheidung im Alter darin, dass Noradrenalin nur zu einem kleinen Teil im Nebennierenmark gebildet wird.

Was eine mögliche Korrelation zwischen dem Blutdruck und der Katecholaminausscheidung betrifft, zeigten Ernsberger et al., dass die systolischen und diastolischen Werte proportional zur Katecholaminausscheidung sind: Hohe Blutdruckwerte gingen mit vermehrter Katecholaminexkretion einher, niedrige Blutdruckwerte mit einer verminderten Katecholaminexkretion (Ernsberger et al., 1998). Es wurden jedoch nur die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin untersucht.

In einer Pilot-Studie kam Coulson zu dem Ergebnis, dass die Normetanephrin-Ausscheidung im Urin positiv mit dem systolischen Blutdruck korrelierte, während die Metanephrin-Ausscheidung in Urin keine Korrelation zeigte (Coulson, 2014). In dieser Studie wurden jedoch nur 20 Patienten untersucht. Coulson stellte die Hypothese auf, dass die Aktivität des sympathischen Nervensystems die systolische Blutdruck-Variabilität beeinflussen könnte.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine positive Korrelation von allen drei Katecholaminen mit dem diastolischen Blutdruck. Es zeigte sich keine Korrelation der Adrenalinausscheidung und der Noradrenalinausscheidung mit dem systolischen Blutdruck, während eine negative Korrelation mit der Dopaminausscheidung bestand. Bezüglich der Metaboliten zeigten sich keine Korrelationen mit dem Blutdruck.

Die Diskrepanz in Bezug auf den Blutdruck zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und vorhergehenden Arbeiten liegt möglicherweise darin begründet, dass in der vorliegenden Studie 69,1% der Patienten mindestens ein Antihypertensivum einnahmen und der Zusammenhang deshalb möglicherweise verschleiert wurde.

Bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen BMI und Aktivitätsgrad des sympathischen Nervensystems bzw. Katecholaminausscheidung kamen vorhergehende klinische Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen: Einige Studien zeigten eine positive Korrelation (Paffenbarger et al., 1986, Smedes et al., 1982, Macdonald and Lake, 1985, Saprunova, 1980, Young et al., 1992, Lee et al., 2001), andere zeigten eine entgegengesetzte Korrelation (Linnoila et al., 1988, Reynolds et al., 1981) und wiederum andere Studien zeigten keine Korrelation (Horky et al., 1975, Moyer et al., 1979, Jenner et al., 1987a). Die vorliegende Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass die Noradrenalin- sowie die Dopaminexkretion positiv und die Adrenalinexkretion negativ mit dem BMI korrelieren. Mit Ausnahme von Metanephrin, für das sich ein Trend für eine negative Korrelation zeigte ($p=0,058$), bestand bei allen Metaboliten ein eindeutig positiver Zusammenhang mit dem BMI. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich der

Korrelationen von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin mit dem BMI bestätigten die Ergebnisse von Young et al. Diese Arbeit untersuchte die Beziehung der Katecholamine mit dem Körpergewicht bei Menschen mittleren und höheren Alters (Young et al., 1992).

Weiterhin lässt sich das Ergebnis der vorliegenden Arbeit teilweise mit den Ergebnissen früherer Arbeiten vereinbaren, wonach eine Gewichtsreduktion im Rahmen von Diäten wesentlichen Einfluss auf die Katecholaminexkretion hat (Ernsberger et al., 1998, Johnston et al., 1984). Johnston et al. untersuchten den Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure sowie den Noradrenalin-Metaboliten Vanillinmandelsäure bei 12 anorektischen und 6 normalgewichtigen Personen. Die Autoren fanden bezüglich der Ausscheidung von Homovanillinsäure gleiche Ergebnisse bei den anorektischen und bei den normalgewichtigen Personen. Die Exkretion von Vanillinmandelsäure war bei den anorektischen Personen reduziert (Johnston et al., 1984). Im Gegensatz dazu bestand in der vorliegenden Arbeit mit Ausnahme von Metanephrin, für das sich ein Trend für eine negative Korrelation zeigte, bei allen Metaboliten ein eindeutig positiver Zusammenhang mit dem BMI. Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise damit erklären, dass die Stichprobengröße bei Johnston et al. nur 18 Personen ohne Berücksichtigung von Ausschlusskriterien betrug und dass in der vorliegenden Arbeit anorektische Personen nicht gesondert untersucht wurden.

Ernsberger et al. zeigte an übergewichtigen, hypertensiven Ratten, dass eine Gewichtsabnahme positiv mit der Exkretion aller Katecholamine korreliert (Ernsberger et al., 1998).

Zur Erklärung der erhöhten Katecholaminexkretion bei adipösen Menschen gibt es mehrere Ansätze: Einerseits führt Hyperinsulinämie zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems (Krieger and Landsberg, 1988), andererseits haben erhöhte Leptinspiegel denselben Effekt. Leptin wird bei Übergewicht vermehrt von den Fettzellen ausgeschüttet und hemmt die Appetit stimulierenden Hormone, wobei es mit der Zeit zu einer Resistenz der Leptinrezeptoren kommen kann. Des Weiteren zeigten Untersuchungen zu der Nordrenalinausscheidung

bei adipösen Menschen eine regionale Überaktivität in den Nieren (Corry and Tuck, 1999).

Im folgenden Abschnitt wird zusammenfassend dargestellt, in welchen Punkten die vorliegende Arbeit bisherige Untersuchungen erweitert bzw. ergänzt und welche Faktoren in dieser Arbeit nicht erfasst wurden, aber in weiterführenden Studien berücksichtigt werden können.

Es wurden mehr Ausschlusskriterien als in vorhergehenden Arbeiten berücksichtigt, damit konnten andere Einflussfaktoren auf die Katecholaminausscheidung, wie akute und chronische Erkrankungen, eliminiert werden.

Weiterhin beinhaltet die vorliegende Arbeit die Untersuchung sowohl der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin als auch deren Metabolite anhand derselben Stichprobe. Vorhergehende Arbeiten dagegen untersuchten zu meist weniger Variablen.

Zudem waren in der Stichprobe sämtliche Altersklassen von 13 bis 87 Jahren vertreten, was eine bessere Aussage zur Korrelation der Katecholaminausscheidung mit dem Alter ermöglichte. Dies war in vorhergehenden Studien meist nicht der Fall.

Die von den vorliegenden Arbeiten abweichenden Ergebnisse vorhergehender Studien können wie folgt erklärt werden: Zum einen unterscheiden sich die Stichproben der einzelnen Studien deutlich, da nur zum Teil Ausschlusskriterien angewendet wurden. Zum anderen variieren die Stichproben hinsichtlich ihrer Größe. Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Messung der Aktivität des sympathischen Nervensystems: Die Messungen der Noradrenalinwerte in Plasma und Urin als Indizes für die Aktivität des sympathischen Nervensystems sind nur wenig sensitiv, da Noradrenalin kein zirkulierendes Hormon ist, sondern lokal von sympathischen Nervenendigungen freigesetzt wird. Somit können moderate Veränderungen in der Aktivität des sympathischen Nervensystems evtl. nicht im Plasma oder Urin nachgewiesen werden (Troisi et al., 1991).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, nicht ausgeschlossen, wodurch eine Korrelation der Blutdruckwerte mit der Katecholaminausscheidung möglicherweise verschleiert wurde.

Jenner et al. beschrieben unterschiedliche Katecholaminwerte bei verschiedenen Völkern (Jenner et al., 1987a), dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da die Herkunft der Patienten aus den vorliegenden Daten nicht hervorging. Allerdings war die Mehrzahl der Patienten europäischen Ursprungs.

6 Folgerungen für die klinische Praxis

Für die klinische Praxis ist es wichtig, dass bei der Beurteilung der Katecholamin- und Metabolitenausscheidung die in Kapitel 5 ausführlich beschriebenen Ergebnisse berücksichtigt werden.

Für die Katecholaminausscheidung sollte beachtet werden:

- Die Katecholaminausscheidung ist bei Männern höher als bei Frauen.
- Die Adrenalin- und Dopaminausscheidung fallen mit zunehmendem Alter.
- Bezüglich der Noradrenalinausscheidung gibt es keine Abhängigkeit vom Alter.
- Die Urin-Dopamin-Ausscheidung steigt mit zunehmender 24-Stunden-Urinausscheidung.
- Die Urin-Adrenalin-Ausscheidung fällt mit zunehmender 24-Stunden-Urinausscheidung.
- Bei der Noradrenalin-Ausscheidung gibt es keine Abhängigkeit von der 24-Stunden-Urinausscheidung.
- Alle drei Katecholamine korrelieren positiv mit dem diastolischen Blutdruck.
- Die Ausscheidung von Adrenalin fällt mit zunehmendem BMI.
- Die Ausscheidung von Dopamin und Noradrenalin steigt mit zunehmendem BMI.

Für die Metabolitenausscheidung sollte beachtet werden:

- Die Metabolitenausscheidung ist bei Männern höher als bei Frauen.
- Die Ausscheidung von Homovanillinsäure und Metanephrin fällt mit zunehmendem Alter.
- Die Ausscheidung von Normetanephrin nimmt mit zunehmendem Alter zu.
- Die Ausscheidung von Metanephrin fällt mit zunehmendem BMI.

- Die Ausscheidung der restlichen Metabolite nimmt mit zunehmendem BMI zu.
- Die Ausscheidung sämtlicher Metabolite steigt mit zunehmender 24-Stunden-Urinausscheidung an.

Ergeben sich bei der klinischen Praxis Auffälligkeiten bei der Bestimmung der Katecholaminausscheidung, sollte der behandelnde Arzt die beschriebenen Zusammenhänge in seiner Beurteilung berücksichtigen und entsprechende Schlüsse ziehen.

Außerdem ist aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Entwicklung geschlechts- und altersspezifischer Referenzbereiche zu erwägen.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde unter Anwendung strenger Ausschlusskriterien bei einer Fallzahl von 591 männlichen und weiblichen Patienten jeglicher Gewichts- und Altersklassen der Urin auf Katecholamine und Katecholaminabbauprodukte (Metaboliten) untersucht. Es wurde der Fragestellung nachgegangen, ob zwischen der Katecholaminexkretion und der Urinmenge sowie weiteren Parametern wie Alter, Geschlecht, BMI und Blutdruck Zusammenhänge bestehen. Die Bestimmung der Katecholamine und ihrer Metaboliten erfolgte mittels HPLC. Bei der Auswertung wurde die schrittweise multiple Regressionsanalyse verwendet. Die Regressionsanalysen wurden mit dem Statistik-Software-Paket JMP durchgeführt. Dabei wurden p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

- Bei Männern wurden für sämtliche Katecholamine bzw. Metaboliten höhere Werte gemessen als bei Frauen.
- Das Alter korrelierte negativ mit der Exkretion von Adrenalin, Dopamin, Homovanillinsäure und Metanephrin und positiv mit der Ausscheidung von Normetanephrin, während keine Korrelation mit der Noradrenalinexkretion und Extraktion von Vanillinmandelsäure nachgewiesen werden konnte.
- Bezüglich des BMI zeigte sich eine negative Korrelation mit der Ausscheidung von Adrenalin und Metanephrin, für die restlichen Katecholamine bzw. Metaboliten konnte eine positive Korrelation gezeigt werden.
- Bei den Blutdruckwerten zeigten sich beim systolischen Blutdruck eine negative Korrelation mit der Dopaminausscheidung, während für die restlichen Katecholamine bzw. Metaboliten keine Korrelation nachgewiesen werden konnte. Bezüglich des diastolischen Blutdrucks dagegen zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit der Ausscheidung von Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin, für die Metaboliten konnte keine Korrelation festgestellt werden.

- Die Urinmenge korrelierte positiv mit der Exkretion von Dopamin, Homovanillinsäure, Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure, und negativ mit der Adrenalinausscheidung. Zwischen der Urinmenge und der Noradrenalinexkretion konnte hingegen kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit, die eine sehr große Anzahl an Proben und gemessenen Parametern umfasste, konnten insbesondere für die Katecholamin-Metabolite neue Zusammenhänge beschrieben werden und die Ergebnisse vorhergehender Arbeiten zum Teil bestätigt werden. Unterschiede zu früheren Arbeiten ergaben sich am ehesten aufgrund der hinsichtlich ihrer Größe und Zusammensetzung sowie der Definition von Ausschlusskriterien unterschiedlichen Studienpopulationen.

Ergeben sich in der klinischen Praxis Auffälligkeiten bei der Bestimmung der Katecholaminausscheidung, sollte der behandelnde Arzt die beschriebenen Zusammenhänge in seiner Beurteilung berücksichtigen und entsprechende Schlüsse ziehen.

Außerdem ist aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Entwicklung geschlechts- und altersspezifischer Referenzbereiche zu erwägen.

Literaturverzeichnis

Adjalle R, Plouin PF, Pacak K and Lehnert H (2009) Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 41: 687-696.

Amano A, Tsunoda M, Aigaki T, Maruyama N and Ishigami A (2012) Age-related changes of dopamine, noradrenaline and adrenaline in adrenal glands of mice. *Geriatr Gerontol Int*.

Amar L, Bertherat J, Baudin, E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X and Gimenez-Roqueplo AP (2005) Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*: 23: 8812-8818.

Armando I, Nowicki S, Aguirre J and Barontini M (1995) A decreased tubular uptake of dopa results in defective renal dopamine production in aged rats. *Am J Physiol* 268: F1087-1092.

Asghar M, Tayebati SK, Lokhandwala MF and Hussain T (2011) Potential dopamine-1 receptor stimulation in hypertension management. *Curr Hypertens Rep* 13: 294-302.

Beldjord C, Desclaux-Arramond F, Raffin-Sanson M, Corvol JC, De Keyzer Y, Luton JP, Plouin PF and Bertagna X (1995) The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2063-2068.

Brown MJ and Allison DJ (1981) Renal conversion of plasma DOPA to urine dopamine. *Br J Clin Pharmacol* 12: 251-253.

Choudhury D and Levi M (2011) Kidney aging--inevitable or preventable? *Nat Rev Nephrol* 7: 706-717.

Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I and Grossman AB (2007) The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 14: 569-585.

Christensen, NJ (1979) Catecholamines and diabetes mellitus. *Diabetologia* 16: 211-524.

ChromSystems (2005) Arbeitsvorschrift für die HPLC-Bestimmung Katecholamine im Urin, http://www.medicin.uni-koeln.de/institute/kchemie/Diagnostik/Parameter/Testkits/Sonstiges/CS_Metanephrine.pdf: S 5 [Zugriff 05.07.2012].

Chugh G, Pokkunuri I and Asghar M (2013) Renal dopamine and angiotensin II receptor signaling in age-related hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 304: F1-F7.

Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB and Rector T (1984). Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-823.

Corry DB and Tuck ML (1999) Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity. *Curr Hypertens Rep* 1: 119-126.

Coulson JM (2014) The relationship between blood pressure variability and catecholamine metabolites: a pilot study. *J Hum Hypertens* 29: 50-52.

Dalmaz Y and Peyrin L (1982) Sex-differences in catecholamine metabolites in human urine during development and at adulthood. *J Neural Transm* 54: 193-207.

Dalmaz Y, Peyrin L, Sann L and Dutrige J (1979) Age-related changes in catecholamine metabolites of human urine from birth to adulthood. *J Neural Transm* 46: 153-174.

Descovich GC, Montalbetti N, Kuhl JF, Rimondi S, Halberg F and Ceredi C (1974) Age and catecholamine rhythms. *Chronobiologia* 1: 163-171.

Dörner K (2009) Allgemeine Klinische Chemie: 1-97 in Dörner K Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Donckier JE and Michel L (2010) Pheochromocytoma: state-of-the-art. *Acta Chir Belg* 110: 140-148.

Duerr EM, Gimm O, Neuberg DS, Kum JB, Clifford SC, Toledo SP, Maher ER, Dahia PL and Eng C (1999) Differences in allelic distribution of two polymorphisms in the VHL-associated gene CUL2 in pheochromocytoma patients without somatic CUL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3207-3211.

Eisenhofer G, Lenders JW and Pacak K (2002) Choice of biochemical test for diagnosis of pheochromocytoma: validation of plasma metanephrines. *Curr Hypertens Rep* 4: 250-255.

Ernsberger P, Koletsky RJ, Kilani A, Viswan G and Bedol D (1998) Effects of weight cycling on urinary catecholamines: sympathoadrenal role in refeeding hypertension. *J Hypertens* 16: 2001-2005.

Fahrmeir L, Kneib T und Lang S (2009) *Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen*, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Favia G, Lumachi F, Polistina F and D'amico DF (1998) Pheochromocytoma, a rare cause of hypertension: long-term follow-up of 55 surgically treated patients. *World J Surg* 22: 689-693, discussion 694.

Faucheaux B, Kuchel O, Cuhe JL, Messerli, FH, Buu, NT, Barbeau A and Genest J (1976) Circadian variations of the urinary excretion of catecholamines and electrolytes. *Endocr Res Commun* 1976 3(5): 257-272.

Felder RA and Jose PA (2006) Mechanisms of disease: the role of GRK4 in the etiology of essential hypertension and salt sensitivity. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 637-650.

Fernstrom JD and Fernstrom MH (2007) Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr* 137: 1539S-1547S, discussion 1548S.

Folkow B (1984) Plasma catecholamines as markers for sympatho-adrenal activity in man. Introductory remarks. *Acta Physiol Scand Suppl* 527: 7-9.

Forrer F, Riedweg I, Maecke HR and Mueller-Brand J (2008) Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 52: 334-340.

Fränkel F (1886) Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenden Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Cirkulationsapparat und Retinitis. *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1886 103: 244-263.

Furukawa S, Nagashima Y, Hoshi K, Hirao H, Tanaka R, Maruo K and Yamane Y (2002) Effects of dopamine infusion on cardiac and renal blood flows in dogs. *J Vet Med Sci* 64: 41-44.

Gebert G, Thomas C (1992) *Grundlagen der klinischen Medizin, Band 5: Endokrines System*, Schattauer, Stuttgart, New York.

Gerlo EA, Schoors DF and Dupont AG (1991) Age- and sex-related differences for the urinary excretion of norepinephrine, epinephrine, and dopamine in adults. *Clin Chem* 37: 875-878.

Giovacchini G, Nicolas G and Forrer F (2012) Peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *Anticancer Agents Med Chem* 12: 526-542.

Goldberg LI (1984) Dopamine receptors and hypertension. Physiologic and pharmacologic implications. *Am J Med* 77: 37-44.

Goldstein DS (1984) Plasma catecholamines in clinical studies of cardiovascular diseases. *Acta Physiol Scand Suppl* 527: 39-41.

Goldstein RE, O'Neill JA JR, Holcomb GW 3RD, Morgan WM 3RD, Neblett WW 3RD, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN and Scott HW JR (1999) Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 229: 755-64, discussion 764-766.

Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, Gosnell J, Clark OH and Duh QY (2009) Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 209: 727-732.

Hallbach J (2001) Verfahren zur Trennung von Substanzgemischen: 26-42 in Hallbach J *Klinische Chemie für den Einstieg*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Halter JB, Stratton JR and Pfeifer MA (1984) Plasma catecholamines and hemodynamic responses to stress states in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 527: 31-38.

Hjemdahl P, Freyschuss U, Juhlin-Dannfelt A and Linde B (1984) Differentiated sympathetic activation during mental stress evoked by the Stroop test. *Acta Physiol Scand Suppl* 527: 25-29.

Horky K, Marek J, Kopecka J and Gregorova I (1975) Influence of age on orthostatic changes in plasma renin activity and urinary catecholamines in man. *Physiol Bohemoslov* 24: 481-488.

Huppelsberg J und Walter K (2005) Vegetatives Nervensystem (VNS): 279-287 in Huppelsberg J und Walter K *Kurzlehrbuch Physiologie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Ilvesmaki V, Kahri AI, Miettinen PJ and Voutilainen R (1993) Insulin-like growth factors (IGFs) and their receptors in adrenal tumors: high IGF-II expression in functional adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 852-858.

Ind PW, Causon RC, Brown MJ and Barnes PJ (1985) Circulating catecholamines in acute asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290: 267-269.

Jenner DA, Harrison GA, Prior IA, Leonetti DL and Fujimoto WY (1987a) 24-h catecholamine excretion: relationships with age and weight. *Clin Chim Acta* 164: 17-25.

Jenner DA, Harrison GA, Prior IA, Leonetti DL, Fujimoto WY and Kabuto M (1987b) Inter-population comparisons of catecholamine excretion. *Ann Hum Biol* 14: 1-9.

Johnston JL, Leiter LA, Burrow GN, Garfinkel PE and Anderson GH (1984) Excretion of urinary catecholamine metabolites in anorexia nervosa: effect of body composition and energy intake. *Am J Clin Nutr* 40: 1001-1006.

Kawano Y, Kawasaki T, Kawazoe N, Abe I, Uezono K, Ueno M, Fukiyama K and Omae T (1990) Circadian variations of urinary dopamine, norepinephrine, epinephrine and sodium in normotensive and hypertensive subjects. *Nephron* 55(3): 277-22.

Knudson AG JR (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68: 820-823.

Komminoth P (1997) Multiple endocrine neoplasia type 1 and 2: from morphology to molecular pathology 1997. *Verh Dtsch Ges Pathol* 81: 125-138.

Krieger DR and Landsberg L (1988) Mechanisms in obesity-related hypertension: role of insulin and catecholamines. *Am J Hypertens* 1: 84-90.

Lakatua DJ, Nicolau GY, Bogdan C, Plinga L, Jachimowicz A, Sackett-Lundeen L, Petrescu E, Ungureanu E and Haus E (1987) Chronobiology of catecholamine excretion in different age groups. *Prog Clin Biol Res* 227B: 31-50.

Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B, Young RP, Thomas GN, Cockram CS, Chan TY and Chan JC (2001) Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism* 50: 135-143.

Lehnert H (1997) Nebennierenmark: 321-346 in Meng W und Ziegler R (Hrsg.) *Endokrinologie Grundlagen, Klinik, Praxis*, 2. Auflage, Gustav Fischer-Verlag, Jena.

Leier CV (1986) General overview and update of positive inotropic therapy. *Am J Med* 81: 40-45.

Linnoila M, Oliver J, Adinoff B and Potter W Z (1988) High correlations of norepinephrine, dopamine, and epinephrine and their major metabolite excretion rates. *Arch Gen Psychiatry* 45: 701-704.

Löffler G (2004) Das endokrine System: 466-532 in Löffler G *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Macdonald IA and Lake DM (1985) An improved technique for extracting catecholamines from body fluids. *J Neurosci Methods* 13: 239-248.

Mericq MV and Cutler GB JR (1998) High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 682-684.

Moyer TP, Jiang NS, Tyce GM and Sheps SG (1979) Analysis for urinary catecholamines by liquid chromatography with amperometric detection: methodology and clinical interpretation of results. *Clin Chem* 25: 256-263.

Mundschenk J, Dieterich KD, Kopf D, Höppner W, und Lehnert H (2001) Phäochromozytom: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Dt. Ärztebl.* 98: A 2502–2510.

Mundschenk, J and Lehnert, H (1998) Malignant pheochromocytoma. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106: 373-376.

Müssig K, Remer T, Fritsche A, Häring HU and Maser-Gluth C (2009) Urinary free cortisone, but not cortisol, is associated with urine volume in severe obesity. *Steroids* 74: 742-745.

Nawroth PP and Ziegler R (2001) *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, Volk B and Kirste G (1993) Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 329: 1531-1538.

Neve KA, Seamans JK and Trantham-Davidson H (2004) Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res* 24: 165-205.

O'Riordain DS, Young WF JR, Grant CS, Carney JA and van Heerden JA (1996) Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg* 20: 916-921, discussion 922.

Obadiah J, Avidor-Reiss T, Fishburn CS, Carmon S, Bayewitch M, Vogel Z, Fuchs S and Levavi-Sivan B (1999) Adenylyl cyclase interaction with the D2 dopamine receptor family; differential coupling to Gi, Gz, and Gs. *Cell Mol Neurobiol* 19: 653-664.

Olsson T, Viitanen M, Hagg E, Asplund K, Grankvist K, Eriksson S and Gustafson Y (1991) Catecholamine excretion in old age. *Aging (Milano)* 3: 263-268.

Paffenbarger RS JR, Hyde RT, Wing AL and Hsieh CC (1986) Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 314: 605-613.

- Pestana M, Jardim, H, Serrao P, Soares-da-Silva P and Guerra L (1998) Reduced urinary excretion of dopamine and metabolites in chronic renal parenchymal disease. *Kidney Blood Press Res.* 21(1): 59-65.
- Pestana M, Jardim H, Correia F, Vieira-Coelho MA and Soares-da-Silva P (2001) Renal dopaminergic mechanisms in renal parenchymal diseases and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 16 Suppl 1: 53-59.
- Pluto R and Burger P (1988) Normal values of catecholamines in blood plasma determined by high-performance liquid chromatography with amperometric detection. *Int J Sports Med* 9 Suppl 2: S75-78.
- Podolski, MM (2008) Inhibition der erythrozytären Apoptose durch Catecholamine. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen.
- Premel-Cabic A, Turcant A and Allain P (1986) Normal reference intervals for free catecholamines and their acid metabolites in 24-h urines from children, as determined by liquid chromatography with amperometric detection. *Clin Chem* 32: 1585-1587.
- Reynolds V, Jenner DA, Palmer CD and Harrison GA (1981) Catecholamine excretion rates in relation to life-styles in the male population of Otmoor, Oxfordshire. *Ann Hum Biol* 8: 197-209.
- Reuter P (2006) in Reuter, P (Hrsg): Springer klinisches Wörterbuch: 22, 2007/2008, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Roberts NB, Dutton J, McClelland P and Bone JM (1999) Urinary catecholamine excretion in relation to renal function. *Ann Clin Biochem*, Sep 36 (Pt 5): 587-591.
- Saprunova MM (1980) Daily catecholamine excretion in children suffering from constitutional, exogenous obesity. *Vopr Pitan*: 18-20.
- Schlittgen R (2013) Regressionsanalysen mit R, Oldenbourg, München, Wien.
- Seri I (1990) Dopamine and natriuresis. Mechanism of action and developmental aspects. *Am J Hypertens* 3: 82S-86S.
- Sidhu A, Kumar U, Uh M and Patel S (1998) Diminished expression of renal dopamine D1A receptors in the kidney inner medulla of the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 16: 601-608.
- Smedes F, Kraak JC and Poppe H (1982) Simple and fast solvent extraction system for selective and quantitative isolation of adrenaline, noradrenaline and dopamine from plasma and urine. *J Chromatogr* 231: 25-39.

Tanabe A, Naruse M, Nomura K, Tsuiki M, Tsumagari A and Ichihara A (2013) Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Cancer* 4: 103-110.

Tarditi DJ and Hollenberg SM (2006) Cardiac arrhythmias in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 27: 221-229.

Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB and Landsberg L (1991) Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 17: 669-677.

Unger N, Pitt C, Schmidt IL, Walz MK, Schmid KW, Philipp T, Mann K and Petersenn S (2006) Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 154: 409-417.

Van Heerden JA, Sheps SG, Hamberger B, Sheedy, PF 2ND, Poston, JG and Remine WH (1982) Pheochromocytoma: current status and changing trends. *Surgery* 91: 367-373.

Vieira-Coelho MA, Hussain T, Kansra V, Serrao MP, Guimaraes JT, Pestana M, Soares-da-Silva P and Lokhandwala MF (1999) Aging, high salt intake, and renal dopaminergic activity in Fischer 344 rats. *Hypertension* 34: 666-672.

Weicker H (1988) Determination of free and sulfoconjugated catecholamines in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *Int J Sports Med* 9 Suppl 2: S68-74.

Welander J, Soderkvist P and Gimm O (2011) Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 18: R253-276.

Worthley LI, Tyler P and Moran JL (1985) A comparison of dopamine, dobutamine and isoproterenol in the treatment of shock. *Intensive Care Med* 11: 13-19.

Yamashima T (2003) Jokichi Takamine (1854-1922), the samurai chemist, and his work on adrenalin. *J Med Biogr* 11: 95-102.

Yeghiayan SK, Luo S, Shukitt-Hale B and Lieberman HR (2001) Tyrosine improves behavioral and neurochemical deficits caused by cold exposure. *Physiol Behav* 72: 311-316.

Young JB, Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D and Landsberg L (1992) Relationship of catecholamine excretion to body size, obesity, and nutrient intake in middle-aged and elderly men. *Am J Clin Nutr* 56: 827-834.

Zelinka T, Eisenhofer G and Pacak K (2007) Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress* 10: 195-203.

Zeng C and Jose PA (2011) Dopamine receptors: important antihypertensive counterbalance against hypertensive factors. *Hypertension* 57: 11-17.

Erklärungen zum Eigenanteil

Herr Professor Dr. Karsten Müssig hat die Studie konzipiert. Er hat die Arbeit betreut und hat das Manuskript korrigiert. Weiterhin hat er die statistischen Auswertungen mit dem Statistik-Software-Paket JMP durchgeführt und die Daten zu Verfügung gestellt.

Die Laborwerte wurden vom Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt und in der Datenbank der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen abgelegt. Diese wurden dem Autor zur Verfügung gestellt. Er hat die Daten auf Vollständigkeit überprüft und mittels Ausschlusskriterien den Datensatz für seine Studie generiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung von Professor Dr. Karsten Müssig. Für seine Betreuung und Unterstützung möchte ich mich bei ihm sehr herzlich bedanken.

Curriculum vitae

Personalien

Name: Friedemann Arwed Blaschka
Geburtsdatum: 15.03.1981
Geburtsort: Freiburg i. Br.
Familienstand: verheiratet

Schulischer Werdegang

1988 - 2001 Freie Waldorfschule Esslingen
Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

2001 - 2002 Johanniter Esslingen im Bereich Mobile Soziale Dienste

Freiwilliges Soziales Jahr

2002 – 2003 Johanniter Esslingen im Bereich Rettungsdienst, im Rahmen dessen Ausbildung zum Rettungssanitäter
2003 - 2004 Katharinenhospital Stuttgart

Universitärer Werdegang

10/2005 - 05/2012 Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen
11.05.2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
31.07.2012 Erlangung der Ärztlichen Approbation

Beruflicher Werdegang

2004 - 2005 festangestellt beim DRK Stuttgart im Bereich Rettungsdienst als Rettungssanitäter

Ärztliche Tätigkeit:

11/2012 – 12/2016 Assistenzarzt Medizinische Klinik im Klinikum Landkreis Tuttlingen

12/2016 Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

seit 02/2017 Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin Praxis Engels/Klein/Härdtle/Dober in Tuttlingen