

University of Groningen

## Determinations of catecholamines and catecholamine (precursor) metabolites in biological fluids and their clinical applications

Muskiet, Frits Alvin Jan

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1979

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Muskiet, F. A. J. (1979). *Determinations of catecholamines and catecholamine (precursor) metabolites in biological fluids and their clinical applications*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een studie betreffende de klinische bruikbaarheid van bepalingen van catecholaminen, catecholamine metabolieten en catecholamine-voorloper metabolieten in urine, liquor cerebrospinalis, vruchtwater en serum beschreven. Er werd gebruik gemaakt van gaschromatografie met vlamionisatie en massaspectrometrische detectie in combinatie met relatief eenvoudige opwerkprocedures zoals verdelings chromatografie (extractie met organische oplossingen) en adsorptie chromatografie. Voor de massafragmentografische bepalingen werden gedeutereerde analoga als interne standaarden gebruikt.

In de introductie wordt algemene informatie over catecholaminen zoals de fysiologische rol, biosynthese, opslag, afbraak, rol in ziekten en bepalingen in biologische monsters gegeven. Het metabolisme van catecholaminen en de pathologische achtergronden van neuroblastoma, phaeochromocytoma en de ziekte van Parkinson worden gedetailleerder behandeld.

In de hieronder aangegeven secties van hoofdstuk I worden gaschromatografische en massafragmentografische methoden voor bepalingen van de volgende catecholaminen en catecholamine (voorloper) metabolieten in urine beschreven:

3-methoxy-4-hydroxyfenylpyrodruivenzuur	(VPA)*	3
3-methoxy-4-hydroxyfenylmelkzuur	(VLA)	1, 2
3,4-dihydroxyfenylazijnzuur	(DOPAC)	1, 2, 6
homovanillinezuur	(HVA)	1, 5, 6
iso-homovanillinezuur	(iso-HVA)	5
3,4-dihydroxyfenylethanol	(DOPET)	2
3-methoxy-4-hydroxyfenylethanol	(MOPET)	1, 2
dopamine	(DA)	4
3-methoxy tyramine	(3MT)	4
norepinefrine	(NE)	4
normetanefrine	(NM)	4
3,4-dihydroxyfenylamandelzuur	(DOMA)	3
vanilamandelzuur	(VMA)	1, 5
iso-vanilamandelzuur	(iso-VMA)	5
3,4-dihydroxyfenylethyleen glycol	(DOPEG)	1, 3
3-methoxy-4-hydroxyfenylethyleen glycol	(MOPEG)	1, 5
4-methoxy-3-hydroxyfenylethyleen glycol	(iso-MOPEG)	5
epinefrine	(E)	4
metanefrine	(M)	4

Voor elke stof werden leeftijdsafhankelijke normaalwaarden bepaald in verhouding tot de creatinine uitscheiding. De concentraties in urine worden behandeld met betrekking tot elkaar, de normale afbraakroutes en de totale catecholamine omzetting. De pathologische excretie niveau's die we verkregen van patiënten met neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, phaeochromocytoma, met L-3,4-dihydroxyfenylalanine (L-DOPA, met of zonder perifere decarboxylase remmer) behandeld parkinsonisme en cardiogene shock behandeld met dopamine worden besproken met het oog op hun (mogelijke) rol in de diagnose en het vervolgen van de patiënt. Noch in de urine van normale, gezonde personen, noch in de urine van patiënten konden 3,4-dihydroxyfenylpyrodruivenzuur en 3,4-dihydroxyfenylmelkzuur worden geïdentificeerd (sectie no 3). Er werd speciale aandacht geschonken aan de met glucuronidase en sulfatase hydrolyseerbare conjugaten van DOPAC en HVA, terwijl de herkomst van verhoogde vanillinezuur excretie in urine werd onderzocht (sectie no 5). Correlaties tussen gaschromatografische en electroforetische-colorimetrische methoden voor de bepaling van VMA (sectie no 1) en tussen gaschromatografische en massafragmentografische methoden voor de bepaling van HVA en VMA (sectie no 5) worden beschreven en besproken.

\* Afkortingen zijn gebaseerd op de Engelse naamgeving.

In hoofdstuk II beschrijven we de identificatie en kwantificering van MOPET in liquor cerebrospinalis en rattehersenen (sectie no 1), VLA in de liquor cerebrospinalis en VPA in de urine van met L-DOPA behandelde Parkinson patiënten (sectie no 2). Het kwantitatieve belang van MOPET als een eindprodukt van centraal en perifeer dopamine metabolisme en de betekenis van een alternatieve metabole route van tijdens parkinsonisme toegediend L-DOPA worden besproken. In dit hoofdstuk geven we tevens een routine massafragmentografische methode aan voor de simultane bepaling van ongeconjugerd HVA, VMA en MOPEG in liquor cerebrospinalis (sectie no 1) en de correlatie daarvan met een fluorimetrische methode voor HVA en een andere massafragmentografische methode voor HVA en MOPEG (sectie no 3).

In hoofdstuk III wordt een massafragmentografische bepaling van ongeconjugerd en totaal HVA, VMA en MOPEG in vruchtwater beschreven. Er worden gegevens omtrent zwangerschapsduur afhankelijke referentiewaarden, uitgedrukt per milliliter en in verhouding tot creatinine, vermeld. We bespreken de herkomst van deze metabolieten in de 15 - 17de week en bij de bevalling, evenals het (mogelijke) klinische nut van deze metingen voor de diagnose van congenitale neuroblastoma, phaeochromocytoma bij de moeder, sluitingsdefecten van de neurale buis en intrauteriene groei achterstanden (secties nos 1 en 2).

In hoofdstuk IV wordt een massafragmentografische methode voor de simultane bepaling van ongeconjugerd HVA, VMA en MOPEG in serum beschreven. We vermelden referentiewaarden en resultaten verkregen van patiënten met neuroblastoma, phaeochromocytoma, met L-DOPA behandeld parkinsonisme en nierfunctiestoornissen. Het klinische nut van de bepaling van deze stoffen werd onderzocht met betrekking tot referentiewaarden en gegevens van de uitscheiding in urine.

In hoofdstuk V wordt de synthese van gedeutereerde analoga van catecholaminen en catecholamine (voorloper) metabolieten, die van nut kunnen zijn voor de ontwikkeling van massafragmentografische bepalingen en metabole studies, besproken. De methoden bevatten eenvoudige uitwisselingsreacties in  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$  of reducties met  $\text{LiAlD}_4$ . Er wordt enig commentaar gegeven op de voor de kwaliteit van de gemarkeerde analoga definiëerbare eisen, teneinde accurate massafragmentografische metingen te verkrijgen.

In het aanhangsel worden de ziektegeschiedenissen beschreven van 16 pediatrie patiënten met histologisch bevestigde diagnoses van neuroblastoma, ganglioneuroblastoma en ganglioneuroma. Deze patiënten werden in de periode van 1974 - 1979 op de afdeling Oncologie van de Kinderkliniek gezien. Het ziekteverloop wordt geïllustreerd met grafieken en tabellen die de urine uitscheidingsniveau's van catecholamine (voorloper) metabolieten tijdens het vervolgen van de patiënt laten zien. De discussie betreft de rol van de bepalingen van deze stoffen in urine en liquor cerebrospinalis in de diagnose en het vervolgen van deze patiënten. Er wordt een mogelijke correlatie tussen urine uitscheidingspatronen en de histologische differentiatiegraad van de tumor cellen gesuggereerd.