

¹Warszawa

²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Dopamina — aspekty patofizjologiczne i kliniczne

Pathophysiological and clinical aspects of dopamine

Summary

This article summarizes the recent views on the role of dopamine in the pathophysiology of essential hypertension, experimental hypertension and pheochromocytoma. The studies on antiproliferative action of dopamine on VSMC (vascular smooth muscle cell) are mentioned. The authors discuss the potential role of dopamine and its metabolites as a marker of malignant hypertension and paraganglioma, especially in patients with SDHB (succinate dehydrogenase complex subunit B) gene mutations. The clinical implication of specific D₁ agonist fenoldopam is also discussed.

key words: dopamine, dopaminergic receptors, experimental hypertension, malignant hypertension, paraganglioma, fenoldopam

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 1, pages 37–41

Dopamina od kilku dziesięcioleci budzi duże zainteresowanie wielu ośrodków badawczych. Wiąże się to z jej właściwościami fizjologicznymi i rolą w patofizjologii układu krążenia.

Dopamina jest bezpośrednim prekursorem noradrenaliny. Powstaje z dihydroksyfenyloalaniny (DOPA), a następnie przy udziale enzymu beta-hydroksylazy ulega przemianie do noradrenaliny. Głównymi metabolitami dopaminy są 3 metoksytyramina i kwas homowanilinowy. Dihydroksyfenyloalanina ulega przemianie enzymatycznej do kwasu homowanilinowego [1].

Uważa się, że dopamina jest wytwarzana głównie w nerkach w cewce bliższej na drodze dekarboksyla-

cji DOPA, która jest pobierana ze krwi. Wytwarzana jest także na zakończeniach nerwowych. Podkreśla się bogate unerwienie dopaminergiczne niektórych struktur mózgu. W badaniach eksperymentalnych dowiedziono, że pobudzenie włókien dopaminergicznych w obrębie mózgu powoduje wzrost ciśnienia tętniczego i przyspieszenie czynności serca. Z kolei ośrodkowo podana dopamina prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego i bradykardii. Szczepańska-Sadowska i wsp. w monografii *Układ nerwowy a choroby układu sercowo-naczyniowego* piszą: „Ze względu na bogate unerwienie dopaminergiczne wielu struktur mózgu odgrywających często przeciwną rolę w regulacji układu krążenia, udział układu dopaminergicznego w regulacji ciśnienia tętniczego i pracy serca jest równie złożony jak układu adrenergicznego” [2].

W świetle współczesnych poglądów rozróżnia się 2 główne typy obwodowych receptorów dopaminergicznych D₁ i D₂. Wyniki badań molekularnych pozwoliły scharakteryzować 5 głównych podtypów: receptory D₁ obejmujące receptory D₁ i D₅ oraz receptory D₂ zawierające receptory D₂, D₃ i D₄. Receptory dopaminergiczne są obecne w ścianie naczynia, w sercu, nerkach, ośrodkowym układzie nerwowym, w przysadce i nadnerczach [3].

W obrębie nerek dopamina, poprzez zahamowanie Na⁺-K⁺-ATP-azy i wymiany Na⁺-/K⁺, wzmacnia wydalanie sodu z moczem. Zwiększa przepływ krwi przez nerki i przesączanie kłębuszkowe, działa naczyniorozszerzająco, hamuje sekrecję aldosteronu, a jej wpływ na sekrecję reniny jest zróżnicowany. W zależności od warunków eksperymentalnych powoduje obniżenie bądź wzrost aktywności tego enzymu.

Warto w tym miejscu odnotować interesujące spostrzeżenie, że u pacjentów z chorobą Parkinsona nie obserwuje się fizjologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie nocy. Zdaniem Szczepańskiej-

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksander Prejbisz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (22) 34-34-343, faks: (22) 34-34-517



Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428-5851

-Sadowskiej i wsp. może to „pośrednio wskazywać na udział mezolimbicznego układu dopaminergicznego w regulacji okołodobowego rytmu zmian ciśnienia krwi” [2].

Wyniki badań nad rolą dopaminy w patogenezie nadciśnienia tętniczego nie dostarczyły jednoznacznych wyników [4]. Należy odnotować badania przeprowadzone w końcu lat 60. ubiegłego stulecia, w których wykazano obniżone wydalanie dopaminy z moczem u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [5].

W późniejszych badaniach wykazano, że zmniejszone wydalanie dopaminy z moczem stwierdza się u chorych z nadciśnieniem niskoreninowym [6, 7]. Patomechanizm obniżonego wydalania dopaminy z moczem u chorych z nadciśnieniem pierwotnym nie jest w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że może być za to odpowiedzialny defekt dekarboksylacji DOPA do dopaminy. Z kolei inni autorzy sądzą, że jest upośledzone zarówno pobieranie DOPA z krwi przez komórki cewki bliższej nerki, jak i jej przemiana do dopaminy [8, 9]. Może o tym świadczyć zwiększone wydalanie DOPA oraz obniżone wydalanie dopaminy z moczem u chorych z nadciśnieniem pierwotnym sodowrażliwym w warunkach zwiększonego dowozu sodu w diecie [10].

Ciekawa jest obserwacja, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym granicznym, uważanym za wczesny okres nadciśnienia tętniczego pierwotnego, stwierdza się podwyższone stężenie dopaminy we krwi i zwiększone jej wydalanie z moczem [11–13].

Donoszono też, że w okresie utrwalonego nadciśnienia aktywność układu adrenergicznego ulega obniżeniu [14]. Warto też odnotować, że obserwowano zmniejszoną aktywność dopaminergiczną u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia [15].

Ważnych informacji odnośnie udziału dopaminy w rozwoju nadciśnienia tętniczego dostarczyły badania doświadczalne. U szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym (SHR, *spontaneously hypertensive rat*) obserwowano zwiększenie gęstości receptorów dla dopaminy. Może to wskazywać na zaburzenie czynności układu dopaminergicznego w tej postaci doświadczalnego nadciśnienia tętniczego. W innych badaniach wykazano, że u szczurów SHR wydalanie dopaminy było podwyższone. Podanie agonisty receptora D_1 — fenoldopamu — powodowało u tych zwierząt zmniejszenie diurezy i natriurezy w porównaniu ze zwierzętami z prawidłowym ciśnieniem. Wyniki tych badań mogą wskazywać na zaburzoną funkcję receptorów dopaminergicznych w obrębie nerek [16, 17].

Badania kliniczne i doświadczalne dostarczają dowodów, że w rozwoju nadciśnienia tętniczego rolę może odgrywać zaburzony nerkowy układ dopaminergiczny. W tym kontekście są interesujące badania przeprowadzone u myszy modelu *knock-out* pozbawionych enzymu katechol-metyltransferazy — enzymu unieczynniającego dopaminę, co powodowało wzrost stężenia dopaminy. U zwierząt wywoływano nadciśnienie tętnicze poprzez podanie dezoksykortykosteronu (DOCA) i soli. U zwierząt *knock-out* wzrost ciśnienia tętniczego był znacznie mniej wyrażony w porównaniu ze zwierzętami dzikiego szczepu z grupy kontrolnej z nadciśnieniem wywołanym podaniem DOCA i soli. Badania te sugerują, że wzmożona aktywność układu dopaminergicznego hamuje rozwój nadciśnienia tętniczego w badanym modelu nadciśnienia doświadczalnego [18]. Interesujące są również badania, w których wykazano związek z polimorfizmem enzymu beta-hydroksylazy dopaminowej (DBH) z wysokością ciśnienia tętniczego u ludzi [19].

Warto też odnotować wyniki badań na myszach z inaktywowanym genem *Drdd2* dla receptora dopaminy D_2 . U tych zwierząt obserwowano wystąpienie nadciśnienia tętniczego i przyspieszenie akcji serca. Wyrażono pogląd, że wyniki przytoczonych badań mogą dowodzić, że w działaniu dopaminy przeważa efekt hipotensyjny poprzez wpływ na receptory D_2 . Trzeba też dodać, że u myszy *knock-out* pozbawionych receptora dopaminy D rozwija się nadciśnienie renino-zależne [3].

Szczególnie interesujące są badania, które ukazały nowe właściwości biologiczne dopaminy. Trzeba tu wymienić badania doświadczalne, w których wykazano, że dopamina wywiera działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich ściany naczyń [20, 21]. Inni badacze wykazali, że pobudzenie receptorów adrenergicznych α_1 zwiększa proliferację komórek mięśni gładkich. Fenoldopam — agonista receptora D_1 — hamował efekt proliferacyjny pobudzenia adrenergicznego.

Zeng i wsp. w ostatnio opublikowanej pracy zamierzali zweryfikować hipotezę postulującą, że receptory dopaminergiczne D_1 mogą wywierać działanie hamujące na proliferację komórek mięśni gładkich ściany naczyń pod wpływem insuliny. Proliferacja komórek mięśni gładkich odgrywa ważną rolę w procesach kurczliwości ściany naczyń. Z tego względu zdaniem autorów przytoczonej pracy — działanie antyproliferacyjne dopaminy może odgrywać ważną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego [22].

Wyrażono opinię, że opracowanie leków wybiórczo aktywujących podtypy receptorów dopaminergicznych mogą zapobiec rozwojowi przerostu ściany

naczynia. Omówione badania wskazują na właściwości dopaminy wykraczające poza ich wpływ na hemodynamikę nerek i ciśnienie tętnicze.

Dopamina z racji swoich właściwości fizjologicznych odgrywa ważną rolę w patofizjologii nadciśnienia wywołanego nadmiernym wytwarzaniem katecholamin przez guz chromochłonny. W piśmiennictwie opisano sporadyczne przypadki guza chromochłonnego wytwarzającego dopaminę i DOPA, przebiegające z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [23].

Na przestrzeni ostatnich lat trwają poszukiwania metod pozwalających na różnicowanie guza chromochłonnego złośliwego z łagodnym guzem. Dotychczasowe badania nie dostarczyły jednoznacznych wyników pozwalających na takie różnicowanie w przypadku nieobecności przerzutów.

W piśmiennictwie donoszono, że podwyższone stężenie DOPA i dopaminy we krwi i w moczu może przemawiać za złośliwym guzem chromochłonnym [24–26].

Warto w tym miejscu szerzej omówić wyniki badań opublikowanych w czasopiśmie *Blood Pressure* w 2001 roku [25]. Badaniami objęto 120 chorych z histopatologicznie potwierdzonym guzem chromochłonnym. Spośród nich wyodrębniono 2 grupy. Grupa pierwsza obejmowała chorych, u których stwierdzono podwyższone i prawidłowe wydalanie dopaminy z moczem. Grupa druga obejmowała chorych, u których wydalanie DOPA z moczem było prawidłowe i podwyższone. Zwiększone wydalanie dopaminy z moczem obserwowano u wszystkich chorych ze złośliwym guzem. Jednak zwiększone wydalanie dopaminy stwierdzano także u chorych z guzem chromochłonnym łagodnym. Wydalanie DOPA z moczem było prawidłowe u chorych z guzem złośliwym.

Uzyskane wyniki świadczą o ograniczonej przydatności diagnostycznej dopaminy i jej prekursora DOPA w diagnostyce złośliwego *pheochromocytoma*.

Eisenhofer, wybitny znawca problematyki katecholamin, uważa, że mimo braku swoistości wzrost stężenia DOPA i dopaminy u chorych z podwyższonymi wartościami katecholamin lub innymi objawami klinicznymi *pheochromocytoma* powinien wzbudzić podejrzenie złośliwego guza chromochłonnego [27].

Szeroko rozwijane w ostatnich latach badania genetyczne pogłębiły wiedzę o patofizjologii *pheochromocytoma* i *paraganglioma* [28–31].

Na uwagę zasługują retrospektywne badania Timmersa i wsp. Objęto nimi 29 chorych z *pheochromocytoma* i *paraganglioma* z mutacją genu *SDHB*. Na początku obserwacji u 28% chorych stwierdzono złośliwy charakter guza. U pozostałych chorych z wyjątkiem jednego pacjenta stwierdzono wystąpie-

nie przerzutów w odległej obserwacji. U 13 pacjentów obserwowano podwyższone wartości noradrenaliny i dopaminy w osoczu i w moczu. U 11 chorych wydalanie noradrenaliny z moczem było podwyższone, a w osoczu u 22 pacjentów. Wybiórczo podwyższone wydalanie dopaminy stwierdzono u 1 pacjenta, u którego nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego. U 2 chorych wydalanie katecholamin z moczem i ich stężenie w osoczu było prawidłowe. Autorzy konkludują, że chorych z *paraganglioma* i *pheochromocytoma* charakteryzowało podwyższone wytwarzanie noradrenaliny i/lub dopaminy. U 10 badanych osób nie stwierdzono zmian parametrów biochemicznych [32].

Warto w tym miejscu odnotować badania Eisenhofera i wsp. Autorzy stwierdzili wzmożone wytwarzanie dopaminy (*cosecretion*) u 50% pacjentów z podwyższonym wytwarzaniem noradrenaliny. Dotyczyło to głównie chorych z *paraganglioma* z wielogniskowymi zmianami lub z obecnością przerzutów [33].

Co zasługuje na szczególną uwagę, to fakt, że podwyższone wydalanie dopaminy może mieć znaczenie predykcyjne złośliwego charakteru guza u chorych z *paraganglioma* przed planowanym zabiegiem, u których nie wykryto przerzutów [34].

Podkreśla się rzadkie występowanie wybiórczo wzmożonego wytwarzania dopaminy u omawianych chorych. Głównie obserwuje się je u chorych z *paraganglioma* o lokalizacji pozanadnerczowej [33, 35, 36].

Wyrażana jest opinia, że oznaczanie w osoczu dopaminy lub jej metabolitu — metoksytyraminy, powinno być wykonane jedynie u tych chorych, u których istnieje podejrzenie *paraganglioma*, a wydalanie katecholamin i ich metabolitów jest prawidłowe [31].

Duże trudności diagnostyczne sprawiają chorzy, u których nie stwierdza się klinicznych objawów hiperkatecholaminemii. U tych chorych guzy nie wytwarzają katecholamin bądź tylko wybiórczo dopaminę, zaś rozpoznanie pozwala ustalić dopiero obecność przerzutów.

Na II Międzynarodowym Sympozjum poświęconym *pheochromocytoma*, który odbył się w 2008 roku w Cambridge, przedstawiono retrospektywne badania obejmujące 364 chorych z *pheochromocytoma* [37]. Spośród nich u 109 chorych stwierdzono złośliwy charakter guza. Grupę kontrolną stanowiło 856 osób, u których wykluczono rozpoznanie *pheochromocytoma*. Stężenie DOPA, dopaminy, noradrenaliny, adrenaliny i ich metabolitów było dwukrotnie wyższe u chorych z guzem złośliwym w porównaniu z pacjentami z łagodnym guzem chromochłonnym.

Wydalanie dopaminy z moczem było 2-krotnie wyższe u chorych ze złośliwym guzem niż u pacjentów z guzem łagodnym. Ważna była obserwacja, że stężenie dopaminy i metoksytyraminy w osoczu było 13–14-krotnie wyższe u chorych ze złośliwym *pheochromocytoma* w porównaniu z guzem łagodnym. Podwyższone ich wartości były związane z obecnością u tych chorych mutacji genu *SDHB*. Jak wiadomo, mutacja tego genu jest uznanym wynikiem ryzyka złośliwego guza. Autorzy konkludują, że oznaczanie katecholamin i ich metylowych pochodnych może dostarczyć ważnych informacji o prawdopodobnym złośliwym charakterze guza i ryzyku predyspozycji genetycznej u chorych z pozanadnerczowym guzem chromochłonnym. Oznaczanie dopaminy i metoksytyraminy może być przydatne do oceny rozległości procesu nowotworowego, postępu choroby i oceny skuteczności leczenia [37].

W praktyce klinicznej znalazł zastosowanie selektywny agonista receptora D_1 — fenoldopam. Oznacza się on dużą skutecznością hipotensyjną u chorych wymagających szybkiego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Fenoldopam wywiera działanie naczyniorozszerzające, szczególnie wyrażone w krążeniu nerkowym. Dużą zaletą tego leku jest to, że zwiększa przepływ nerkowy, przesączenie kłębuszkowe i wywiera działanie natriuretyczne i kaliuretyczne. Skuteczność fenoldopamu jest porównywalna z działaniem nitroprusydku sodu.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tego leku w połączeniu z β -adrenolitykiem, co może spowodować wystąpienie hipotonii. Fenoldopam powoduje nieznaczny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, w związku z czym lek ten jest przeciwwskazany u chorych z jaskrą.

Kończąc, można wyrazić przekonanie, że dalsze badania, zwłaszcza na poziomie molekularnym, pozwolą bliżej określić rolę dopaminy w złożonej patogeniezie nadciśnienia tętniczego i jej przydatność w diagnostyce *pheochromocytoma*.

Streszczenie

W artykule podsumowano najnowsze doniesienia dotyczące roli dopaminy w patofizjologii nadciśnienia tętniczego pierwotnego, eksperymentalnego modelu nadciśnienia tętniczego oraz guza chromochłonnego. Zwrócono uwagę na antyproliferacyjne działanie dopaminy na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Przytoczono dyskusję dotyczącą potencjalnej roli dopaminy i jej metabolitów jako

substancji wskaźnikowych dla złośliwego nadciśnienia tętniczego i *paraganglioma*, szczególnie u pacjentów z mutacją *SDHB*. Omówiono kliniczne znaczenie selektywnego agonisty receptora D_1 — fenoldopamu.

słowa kluczowe: dopamina, receptory dopaminergiczne, eksperymentalny model nadciśnienia tętniczego, złośliwe nadciśnienie tętnicze, *paraganglioma*, fenoldopam

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 1, strony 37–41

Piśmiennictwo

- Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M., Januszewicz A. Guz chromochłonny. PZWL, Warszawa 2000.
- Szczepańska-Sadowska E., Wsól A., Kowalewski S. Neurotransmitery, neuropeptydy i inne związki regulujące pracę serca i ciśnienie tętnicze. Układ nerwowy a choroby układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
- Bereck K.H., Carey R.M. Adrenergic and dopaminergic receptors and actions. W: Izzo J.L., Sica D.A., Black H.R. (red.). Hypertension primer. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2008.
- Januszewicz W., Sitkiewicz D., Januszewicz A., Kabat M. Czy dopamina odgrywa rolę w patogeniezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 61–67.
- Anton A.H., Greer M., Sayre D.F., Williams C.M. Dihydroxyphenylalanine secretion in a malignant pheochromocytoma. *Am. J. Med.* 1967; 42: 469–475.
- Shikuma R., Yoshimura M., Kambra S. i wsp. Dopaminergic modulation of salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Life Sci.* 1986; 38: 915–921.
- Yoshimura M., Ikegaki I., Nishimura M., Takahashi H. Role of dopaminergic mechanisms in the kidney for the pathogenesis of hypertension. *J. Auton. Pharmacol.* 1990;10: S67–72.
- Kuchel O., Shigetomi S. Defective dopamine generation from dihydroxyphenylalanine in stable essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 634–638.
- Clark B.A., Rosa R.M., Eptein F.H., Young J.B., Landsberg L. Altered dopaminergic responses in hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 589–594.
- Gill J.R.J., Grossman E., Goldstein D.S. High rate of urinary dopa excretion and low urinary dopamine: dopa ratio in salt sensitive hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 614–621.
- Bar-Andziak E. Dopamina w granicznym i utrwalonym pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna, Warszawa 1989.
- Kuchel O. Peripheral dopamine in essential hypertension. An early defense against hypertension failing during its progression? *Am. J. Hypertens.* 1990; 3: S104–S107.
- Satio I. Increased urinary dopamine excretion in young patients with essential hypertension. *Clin. Exper. Hypertens.* 1994; 16: 29–39.
- Kuchel O. Peripheral dopamine in hypertension and associated conditions. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 605–615.
- Saito I., Takeshita E., Saruta T., Nagano S., Sekihara T. Urinary dopamine in normotensive subject with and without a family history of hypertension. *J. Hypertens.* 1986; 4: 57–60.
- Felder R.A., Seikaly M.G., Cody P., Eisner G.M., Jose P.A. Attenuated renal response to dopaminergic drugs in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15: 560–569.

17. Chen C. J., Lokhandwala M. F. An impairment of tubular DA-1 receptor function as the causative factor for diminished natriuresis to volume expansion in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exper. Hypertens.* 1992; A14: 615–628.
18. Yao B., Harris R.C., Zhang M.Z. Intrarenal dopamine attenuates deoxycorticosterone acetate/high salt-induced blood pressure elevation in part through activation of a medullary cyclooxygenase 2 pathway. *Hypertension* 2009; 54: 1077–1083.
19. Chen Y., Wen G., Rao F. i wsp. Human dopamine beta-hydroxylase (DBH) regulatory polymorphism that influences enzymatic activity, autonomic function, and blood pressure. *J. Hypertens.* 2010; 28: 76–86.
20. Yasunari K., Kohno M., Kano H. i wsp. Dopamine as a novel antimigration and antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells through dopamine D1-like receptors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3164–3173.
21. Yasunari K., Kohno M., Kano H. i wsp. Dopamine as a novel antioxidative agent for rat vascular smooth muscle cells through dopamine D1-like receptors. *Circulation* 2000; 101: 2302–2308.
22. Zeng C., Wang D., Yang Z. i wsp. Dopamine D1 receptor augmentation of D3 receptor action in rat aortic or mesenteric vascular smooth muscles. *Hypertension* 2004; 43: 673–679.
23. Yasunari K., Kohno M., Yoshikawa J. A dopamine secreting pheochromocytoma. *Am. J. Med.* 1999; 106: 599–600 (list).
24. Goldstein D.S., Stull R., Eisenhofer S. i wsp. Plasma 3,4-dihydroxyphenylalanine (dopa) and catecholamines in neuroblastoma or pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 887–889.
25. Januszewicz W., Wocial B., Januszewicz A., Gryglas P., Prejbisz A. Dopamine and dopa urinary excretion in patients with pheochromocytoma — diagnostic implications. *Blood Press.* 2001; 10: 212–216.
26. van der Harst E., de Herder W.W., de Krijger R.R. i wsp. The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 147: 85–94.
27. Eisenhofer G., Lenders J.W., Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Front. Horm. Res.* 2004; 31: 76–106.
28. Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. i wsp. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1459–1466.
29. Neumann H.P., Pawlu C., Peczkowska M. i wsp. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292: 943–951.
30. Amar L., Bertherat J., Baudin E. i wsp. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8812–8818.
31. Peczkowska M., Cascon A., Prejbisz A. i wsp. Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4: 111–115.
32. Timmers H.J., Pacak K., Huynh T.T. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4826–4832.
33. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Sullivan P. i wsp. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2068–2075.
34. John H., Ziegler W.H., Hauri D., Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999; 53: 679–683.
35. Proye C., Fossati P., Fontaine P. i wsp. Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion. *Surgery* 1986; 100: 1154–1162.
36. Koch C.A., Rodbard J.S., Brouwers F.M., Eisenhofer G., Pacak K. Hypotension in a woman with a metastatic dopamine-secreting carotid body tumor. *Endocr. Pract.* 2003; 9: 310–314.
37. Eisenhofer G., Lenders J.W., Timmers H. i wsp. Biochemical profiling of chromaffin cell tumors: guide for genotyping and prediction of malignancy. *J. Hum. Hypertens.* 2008; 22 (supl.): S3.