



**DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE EXCREÇÃO URINÁRIA EM VMÀ EM INDIVÍDUOS NORMAIS E EM PORTADORES DE DOENÇA HIPERTENSIVA ARTERIAL ESSENCIAL. ESTUDO COMPARATIVO COM NÍVEIS OBTIDOS EM PACIENTES COM NEOPLASIAS DO TECIDO CROMAFÍNICO**

*WILIAN NICOLAU, EMIKO MURAMOTO, LÍCIO MARQUES DE ASSIS, RÔMULO R. PIERONI e ANTONIO B. ULHÔA CINTRA*

**PUBLICAÇÃO IEA N.º 188**  
Setembro — 1969

**INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA**  
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)  
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"  
SÃO PAULO — BRASIL

DETERMINAÇÃO DOS VALÔRES DE EXCREÇÃO URINÁRIA EM V M A EM  
INDIVÍDUOS NORMAIS E EM PORTADORES DE DOENÇA HIPERTENSIVA  
ARTERIAL ESSENCIAL. ESTUDO COMPARATIVO COM NÍVEIS OBTIDOS  
EM PACIENTES COM NEOPLASIAS DO TECIDO CROMAFÍNICO\*

Wilian Nicolau, Emiko Muramoto, Lício Marques de Assis,  
Rômulo R. Pieroni e Antonio B. Ulhôa Cintra

Divisão de Radiobiologia  
Instituto de Energia Atômica  
São Paulo - Brasil

Publicação IEA Nº 188  
Setembro - 1969

---

\* Separata da REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, Vol. 15, nº 6, Junho - 1969.

Comissão Nacional de Energia Nuclear

Presidente: Prof.Dr. Hervásio Guimarães de Carvalho

Universidade de São Paulo

Reitor: Prof.Dr. Miguel Reale

Instituto de Energia Atômica

Diretor: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Técnico-Científico do IEA

Prof.Dr. José Moura Gonçalves	}	pela USP
Prof.Dr. José Augusto Martins		
Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco		pela CNEN
Prof.Dr. Theodoro H.I. de Arruda Souto		

Divisões Didático-Científicas

Divisão de Física Nuclear -  
Chefe: Prof.Dr. José Goldenberg

Divisão de Radioquímica -  
Chefe: Prof.Dr. Fausto Walter de Lima

Divisão de Radiobiologia -  
Chefe: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Divisão de Metalurgia Nuclear -  
Chefe: Prof.Dr. Tharcísio D.S. Santos

Divisão de Engenharia Química  
Chefe: Lic. Alcídio Abrão

Divisão de Engenharia Nuclear -  
Chefe: Engº Pedro Bento de Camargo

Divisão de Operação e Manutenção de Reatores -  
Chefe: Engº Azor Camargo Penteado Filho

Divisão de Física de Reatores -  
Chefe: Prof.Dr. Paulo Saraiva de Toledo

Divisão de Ensino e Formação -  
Chefe: Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco

DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE EXCREÇÃO URINÁRIA EM VMA EM  
INDIVÍDUOS NORMAIS E EM PORTADORES DE DOENÇA HIPERTENSIVA  
ARTERIAL ESSENCIAL. ESTUDO COMPARATIVO COM NÍVEIS OBTIDOS  
EM PACIENTES COM NEOPLASIAS DO TECIDO CROMAFÍNICO<sup>1</sup>

Wiliam Nicolau\*, Emiko Muramoto\*\*, Lício Marques de Assis\*,  
Rômulo R. Pieroni\*\*\*, Antonio B. Ulhôa Cintra\*\*\*\*

SUMÁRIO

Foi realizada a determinação do VMA em indivíduos normais e em portadores de doença hipertensiva arterial essencial com a técnica cromatográfica monodimensional, não sendo encontradas diferenças significantes nos dois grupos. Os dados, entretanto, não autorizaram a concluir que o sistema nervoso simpático não tenha o seu papel na etiopatogenia da doença hipertensiva essencial. Nos casos de feocromocitoma, os valores sempre se situaram, pelo menos, três desvios-padrões acima da média obtida nos indivíduos normais.

O estudo da excreção urinária de ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA) em indivíduos normais e em portadores de doença hipertensiva arterial essencial (DHAE) foi realizado em duas etapas. Uma, de que trata o presente trabalho e em que é estudada a excreção de 24 horas dos dois grupos, mantidos intactos quanto à administração de drogas; outra, que será publicada em outro artigo, em que os indivíduos são submetidos a uma prova de hipoglicemia provocada pela administração de insulina.

A fim de permitir uma análise comparativa, são apresentados também os valores obtidos em 11 casos de pacientes comprovada

---

1. Détermination des valeurs de l'excrétion urinaire de VMA chez des individus normaux et chez des individus souffrant d'une hypertension artérielle. Étude comparative en fonction des niveaux relevés chez des patients porteurs de néoplasies du tissu chromaffine. Determination of the values of renal excretion of VMA in normal individuals and in patients suffering from essential arterial hypertension. Comparative studies with levels obtained in patients with neoplasia of the chromaffinic tissue. Apresentado para public. em .... 14/3/69; aprovado em 7/5/69.

\* Med. do Hosp. das Clínicas da Univ. de São Paulo e do Inst. de Energia Atômica de São Paulo.

\*\* Farm. e Aux. de Pesq. do Inst. de Energia Atômica de São Paulo.

\*\*\* Chefe da Div. de Radiobiol. do Instituto de Energia Atômica de São Paulo

\*\*\*\* Prof. de Med. da Univ. de São Paulo.

mente possuidores de neoplasias do tecido cromafínico.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 19 indivíduos adultos de ambos os sexos, sem distinção de côr, considerados normais pelos parâmetros clínicos, para serem comparados a outro grupo de pacientes em que houvesse na anamnese comemorativos de DHAE. Na seleção dêste segundo grupo servimo-nos do critério clínico e laboratorial e em nenhum dêles foram encontrados estigmas de síndrome de Cushing, doença renal crônica, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário ou coarctação da aorta.

Dos 11 pacientes com tumores do tecido cromafínico, 7 eram portadores de feocromocitoma, 3 de neuroblastoma e 1 de ganglioneurolblastoma. Os dados referentes a êstes pacientes encontram-se nas tabelas II e III.

### RESULTADOS

O método para a dosagem urinária do VMA, baseado na técnica de cromatografia monodimensional, foi padronizado por Nicolau e cols. (14).

Os valores obtidos para os dois grupos estão representados na tabela I. A análise estatística<sup>(1)</sup> dos resultados mostrou para o grupo normal uma média de 3,56 mg de excreção urinária de VMA com um desvio padrão de  $\pm$  1,55 mg e um erro padrão de 0,35 mg.

O grupo da DHAE apresentou uma média de 3,66 mg, com um desvio e um erro padrão de  $\pm$  1,34 mg e 0,31 mg, respectivamente. A distribuição dos valores mostrou ser normal quando se tomam os logaritmos respectivos. Pela análise de variância simples, verificou-se que os dois grupos não diferiam significativamente.

Nos indivíduos portadores de feocromocitoma (tabela II), verificou-se que todos eram de côr branca, suas idades variaram de

27 a 48 anos, com uma média de 40,5 anos  $\pm$  7,17; quatro eram do sexo feminino. Dentre os sete, dois apresentaram pressões arteriais estáveis em níveis altos. As alterações do metabolismo de hidratos de carbono foram verificadas em seis, quer pela glicemia de jejum ou através de curvas glicêmicas. Em um dêles (A.A.R.), esta dosagem não foi realizada. O retroperitônio evidenciou a presença do tumor pré-operatõriamente em 6 pacientes.

No paciente C.P.L., a evidência radiográfica do tumor só pôde ser conseguida pela aortografia.

Em 5 casos, a patologia estava instalada na supra-renal D e apenas em 2 na esquerda. Dois pacientes apresentaram sinais de malignidade.

A média de VMA urinário foi de 28,57, variando de 12,1 a 50 mg nas 24 horas.

Os dados relativos aos neuroblastomas e ganglioneuromas encontram-se na tabela III. O número pequeno de casos não permitiu análise estatística.

## DISCUSSÃO

Seria de se esperar que se tentassem relacionar os níveis de excreção de catecolaminas (CA) e seus metabólitos com estados patológicos outros que não o feocromocitoma, em que a pressão arterial estivesse alterada.

Dêsse ponto de vista, uma das primeiras correlações sugeridas foi dada pelo trabalho de Luft e von Euler<sup>(11)</sup>, no qual êstes autores demonstraram uma menor excreção de norepinefrina (NE) em pacientes com hipotensão postural por bloqueio do sistema nervoso simpático.

Na DHAE, vários autores têm estudado a excreção urinária de VMA. Os achados são, contudo, contraditórios. Os níveis altos encontrados por von Studnitz<sup>(20)</sup> contrastam com os dados de outros

TABELA I

Valôres da excreção diária de VMA em indivíduos normais e em portadores de doença hipertensiva arterial essencial (DHAE)

N O R M A I S		D H A E	
Nº	V M A mg/24h	Nº	V M A mg/24h
1	7,3	1	4,1
2	<b>2,1</b>	2	<b>5,2</b>
3	2,5	3	6,3
4	6,2	4	3,8
5	1,9	5	3,6
6	3,7	6	4,0
7	3,8	7	4,4
8	3,2	8	3,8
9	2,2	9	6,7
10	2,6 <sup>5</sup>	10	2,6
11	2,4	11	3,0
12	6,0	12	1,3
13	4,3	13	3,2
14	3,4	14	2,2
15	5,1	15	2,6
16	3,4	16	3,5
17	2,1	17	2,3
18	2,6	18	3,4
19	2,8	19	3,7
M	3,56	M	3,66
s	1,55	s	1,34
e	0,35	e	0,31

investigadores. Para Brunjes e cols.<sup>(2)</sup>, os calores urinários de VMA na DHAE são menores que nos indivíduos normais. A maioria dos trabalhos<sup>(8,12,18,19)</sup>, entretanto, não relata diferenças significantes entre os dois grupos estudados.

Aos mesmos resultados chegaram Dotti e cols.<sup>(6)</sup>, que verificaram diferenças de excreção urinária de VMA somente em indivíduos do sexo masculino, portadores de moléstia cardíaca coronária-

na. Nestes, o VMA era maior que no grupo de indivíduos normais e nos portadores de DHAE de ambos os sexos.

Nos resultados por nós apresentados verifica-se que não houve diferenças entre os dois grupos. Estes dados não autorizam concluir que o sistema nervoso simpático não tenha o seu papel na etiopatogenia da doença.

A excreção de CA ou seus metabólitos pode sofrer a influência de diversos fatores, fisiológicos e patológicos. Assim, a cinética compartimental mostra que, após a sua liberação, uma grande parte das CA é captada pelas terminações nervosas<sup>(10,24)</sup>. O bloqueio desta captação em condições patológicas ou pela administração de drogas poderia aumentar os níveis excretórios de VMA, sem que isto representasse hiperatividade do sistema nervoso simpático. Em ratos, levados a estados hipertensivos pela administração de acetato de desoxicorticosterona e dieta rica em sal, De Champlain e cols.<sup>(5)</sup> demonstraram uma menor captação de epinefrina radioativa em diversos órgãos como baço, coração, intestinos, músculo esquelético e rim. Inversamente, uma maior secreção de CA, acompanhada por sua vez de maior estocagem ou reciclamento entre os vários compartimentos, poderia não alterar a excreção de VMA, apesar de uma hiperatividade do sistema nervoso simpático.

Aos mesmos resultados finais já expostos poderiam nos levar as variações da atividade das enzimas catabolizantes COMT e MAO. Esta atividade enzimática foi, contudo, investigada<sup>(17)</sup> nos casos de DHAE, sem que se pudesse evidenciar sua diminuição, o que poderia explicar uma maior exposição do organismo às formas ativas das aminas simpáticas.

Deve-se levar também em consideração as possíveis alterações de depuração renal, quando se tem conhecimento que frequentemente, nos casos de DHAE, se encontram alterações naquele órgão, ainda que von Studnitz<sup>(20)</sup> não tenha achado diferenças de excreção de VMA nos casos de insuficiência renal.

Na suposição de que todos êstes mecanismos de interferên-  
cia aqui aventados não influenciasssem os níveis de CA e seus meta-  
bólitos excretados, é que os nossos dados de excreção urinária fô-  
sem representação fiel da secreção simpática, restaria ainda a hi-  
pótese de uma maior sensibilidade dos hipertensos à ação das ami-  
nas pressoras, como sugerem os trabalhos de Doyle e Fraser<sup>(7)</sup>.

Todos os casos de feocromocitomas comprovados apresenta-  
ram VMA acima dos valores dos indivíduos normais e portadores de  
DHAE. Verifica-se pela tabela II que, considerados isoladamente,  
todo e qualquer valor de VMA em feocromocitoma se situou, pelo me-  
nos, três desvios-padrões acima da média obtida nos indivíduos nor-  
mais.

Têm sido referidos na literatura valores falsamente posi-  
tivos e negativos de VMA. Shepo e cols.<sup>(16)</sup>, em estudo de 189 ca-  
sos de indivíduos não portadores de feocromocitoma, encontraram 2  
com valores falsos positivos pela dosagem do VMA, 20 falsos posi-  
tivos pela dosagem da metanefrina (MN) e 40 falsos positivos pela  
de CA. Os pacientes que possuíam aumento concomitante de CA e MN  
tinham recebido E ou um inibidor de MAO que reduz a formação do  
VMA, com aumento concomitante da amina pressora intacta e de seu  
produto metilado.

No mesmo trabalho, os autores encontraram 6 falsos nega-  
tivos em 28 casos de feocromocitoma pela dosagem de VMA e apenas  
1 caso com 14 pela dosagem de MN.

Segundo Crout e cols.<sup>(3)</sup>, em 90% ou mais dos casos o diag-  
nóstico pôde ser claramente estabelecido com uma única determina-  
ção na urina da NE + E ou da MN + nor-metanefrina ou do VMA.

As quantidades dos metabólitos encontradas nas urinas nos  
casos de feocromocitoma variam de acôrdo com o grau de metaboliza-  
ção que apresenta o próprio tumor. Assim, os tumores menores ten-  
dem a secretar menor quantidade de VMA em relação à secreção de  
NE + E, ao passo que os tumores maiores apresentam uma secreção

mais elevada de VMA. Nestes últimos, a NE + E seriam metabolizadas em grande parte na massa tumoral<sup>(4)</sup>.

TABELA II  
FEOCROMOCITOMA

Paciente	Idade anos	Cbr.	Sexo	P.A.* mm de Hg TIPO	Pulso	Glicemia mg/100ml	Glicosúria g/24 h	Provas			RX	Achado cirúrgico	Anatomo- patológica	VMA mg/24 h		
								Gblo	Fento- lamina	Hista- mina						
A.M.P.	46	br.	f.	180/100 Instável	100	194	—	—	+	+	+	Tumoração encapsulada supra-renal direita	Feocro- mocitoma		34,0	
M.R.P.	27	br.	f.	190/130 Estável	108	152	15				+	Tumoração supra-renal direita. Metástases ganglionares	Feocro- mocitoma maligna		15,0	
C.S.G.	44	br.	m.	240/115 Instável	160	260	—	—	—	—	+	Tumoração encapsulada supra-renal esquerda	Feocro- mocitoma	20,6 25,7 46,5	30,9***	
T.A.	43	br.	m.	180/110 Instável	128	242	18,1				+	Tumoração encapsulada supra-renal esquerda	Feocro- mocitoma		50,0	
M.A.B.M.	36	br.	f.	270/180 Instável	88	120 (IGTT +)	—	—	—	—	+	Tumoração encapsulada supra-renal direita	Feocro- mocitoma Sinais de maligni- dade		26,1	
A.A.R.	40	br.	m.	280/180 Estável	120	8	—				+	Tumoração encapsulada supra-renal direita	Feocro- mocitoma		32,0	
G.P.L.	48	br.	f.	220/110 Instável	96	172	—	—	+		—**	Tumoração encapsulada supra-renal direita	Feocro- mocitoma	12 8,7 16,8 11,0	12,1***	
Médio	40,5 + 7,17															28,57

RX — Retropneumoperitôneo  
\* — Máxima pressão arterial observada  
\*\* — Aortografia revelou tumoração supra-renal D  
\*\*\* — Médio

Os tumores funcionantes da linha neural simpática que possuem células aparentadas aos feocromócitos foram considerados, por muito tempo, não secretantes.

Mason e cols.<sup>(13)</sup> descreveram, em 1957, o primeiro caso de neuroblastoma, no qual encontraram quantidades aumentadas de .. aminas pressoras. Desde então, muitos casos têm sido relatados e os neuroblastomas e ganglioneuromas passaram a ser classificados como tumores funcionantes neurais.

Além do VMA aumentado na urina, pode-se encontrar nestes casos diversos outros metabólitos provenientes da dopamina<sup>(9)</sup>, principalmente o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (HVA). Estes úl-

timos compostos raramente têm sido encontrados aumentados no feocromocitoma e esse achado, quando presente, tem sido relacionado à malignidade do tumor<sup>(15)</sup>.

Em um grupo de 25 pacientes com neuroblastoma, ..... von Studnitz<sup>(21)</sup> encontrou 17 com níveis urinários aumentados de HVA, ao passo que o VMA estava alterado em 24 dos indivíduos.

TABELA III

## NEUROBLASTOMAS E GANGLIONEUROBLASTOMAS

Paciente	Idade anos	Côr	Sexo	Achado cirúrgico	Anatomopatológico	VMA mg/24 h
M.M.D.	2	br.	f.	Tumoração supra-renal Metástases-linfáticas	Neuroblastoma	125,0
A.E.F.	5	br.	m.	Metástases linfáticas disseminadas	Neuroblastoma	29,4
T.M.M.P.	1	br.	f.	Metástases linfáticas disseminadas	Ganglioneuroblastoma	11,1
H.O.	8	br.	m.	Metástases disseminadas	Neuroblastoma	8,5

Outras substâncias podem estar incrementadas na urina nos casos de neuroblastomas e ganglioneuroblastomas<sup>(22)</sup>, tais como a própria DOPA, a 3-metoxi-4-hidroxifenilalanina<sup>(23)</sup>, o ácido 3,4-dihidroxifenilacético<sup>(22)</sup>, o 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, o ácido 3-metoxi-4-hidroxibenzóico e a N-metilmetanefrina.

É de se concluir que a dosagem do VMA se constitui num excelente método auxiliar para o diagnóstico dos tumores funcionantes do tecido cromafínico. O fato de não terem sido encontrados resultados falsos positivos com o nosso método não nos autoriza a considerá-lo melhor que outros, visto que o número de casos não é suficiente para permitir tal conclusão.

Em raros casos, no decorrer das inúmeras dosagens que foram realizadas nos últimos 5 anos, foram encontrados valores limí-

trofes. A repetição destes exames, submetendo o paciente a melhores condições de preparo, revelava uma normalidade dos níveis excretórios de VMA. Em nenhum destes pacientes, em seguimento nos diversos ambulatórios da la. Clínica Médica, foi evidenciada patologia do tecido cromafínico, até o momento.

#### RÉSUMÉ

Détermination des valeurs de l'excrétion urinaire de VMA chez des individus normaux et chez des individus souffrant d'une hypertension artérielle. Étude comparative en fonction des niveaux relevés chez des patients porteurs de néoplasies du tissu chromaffine.

On a évalué le VMA d'individus normaux et de personnes souffrant d'hypertension artérielle essentielle, en employant la technique chromatographique monodimensionnelle. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes. Les données, cependant, ne permettent pas d'affirmer que le système nerveux sympathique n'intervient pas dans l'étiopathogénie de l'hypertension essentielle. Dans les cas de phéochromocytome les valeurs se situent toujours à au moins trois "écarts-types" de la moyenne représentée par les individus normaux.

#### SUMMARY

Determination of the values of renal excretion of VMA in normal individuals and in patients suffering from essential arterial hypertension. Comparative studies with levels obtained in patients with neoplasia of the chromaffinic tissue.

The renal excretion of VMA in 24 hours is determined in normal, in hipertensive individuals and in patients with pheochromocytoma and neuroblastoma. No significant difference was found between the normals and the patients with essential hypertension. The results, however, did not exclude the possibility of a participation of the sympathetic system in the pathogeny of arterial hypertension. The values of VMA found in pheochromocytoma and neuroblastoma were at least three standard deviations above the average value shown by the normal individual.

#### REFERÊNCIAS

1. Berstein, L. & Weatherall, M.: Statistics for medical and other biological students, E. and S. Livingstone Ltd., Edinburg and London, 1952.
2. Brunjes, S., Haywood, L.J. & Maroneles, R.E.: Controlled study of antihypertensive response to MAO inhibitor. Urinary excretion of catecholamines and their metabolites. Ann. New York Acad. Sc., 107: 983, 1963.
3. Crout, J.R., Pisano, J.J. & Sjoerdsma, A.: Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma, Amer. Heart. J. 61: 375, 1961.

4. Crout, J.R. & Sjoerdsma, A.: Turnover and metabolism of catecholamines in patients with pheochromocytoma, *J. clin. Invest.* 43: 94, 1964.
5. Champlain, J., Krakoff, R. & Axelrod, J.: Catecholamine metabolism in experimental hypertension in the rat, *Circulation Res.* 20: 136, 1967.
6. Dotti, L.B., Schilling, F. & Hashim, S.A.: Urinary excretion of vanillylmandelic acid (VMA) in normal subjects and patients with coronary heart disease. In 48th annual meeting of the Federation of American Societies for Experimental Biology. Chicago, 1964, *Fed. Proc.* 23: 566, 1964 (Abstract).
7. Doyle, A.E. & Fraser, J.R.E.: Vascular reactivity in hypertension, *Circulation Res.* 9: 755, 1961.
8. Gitlow, S.E., Mendlowitz, M., Khassis, S., Cohen, G. Sha, J.: The diagnosis of pheochromocytoma by determination of urinary 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid, *J. clin. Invest.* 39: 221, 1960.
9. Greenberg, R.E. & Gardner, L.I.: Catecholamine metabolism in a functional neural tumor, *J. clin. Invest.* 39: 1.729, 1960.
10. Kopin, I.J.: Storage and metabolism of catecholamines. Role of monoamine oxidase, *Pharmacol. Rev.* 16: 179, 1964.
11. Luft, R. & von Euler, V.S.: Two cases of postural hypotension showing deficiency in release of norepinephrine and epinephrine, *J. clin. Invest.* 32: 1.065, 1953.
12. Mahler, D.J. & Humoller, F.L.: A comparison of methods for determining catecholamines and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine, *Clin. Chem.* 8: 47, 1962.

13. Mason, G.A., Hart-Mercer, I., Millar, E.I., Strang, B. & Wynne, N.A.: Adrenaline - Secreting neuroblastomas in an infant, ... Lancet 2: 322, 1957.
14. Nicolau, W., Muramoto, E., Assis, L.M., Ulh a Cintra, A.B. & Pieroni, R.R.: Método de dosagem do ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mand lico na urina por técnica cromatogr fica monodimensional, Rev. Assoc. med. brasil. 15: 215, 1969.
15. Robinson, R., Smith, P. & Whittaker, S.R.F.: Secretion of catecholamines in malignant pheochromocytoma, Brit. med. J., 1: 1.422, 1964.
16. Shepo, S.G., Gertrude, T.M. Flock, E.V. & Maber, F.T.: Current experience in the diagnosis of pheochromocytoma, Circulation, 24: 473, 1966.
17. Sjoerdsma, A.: Relationships between alteration in amine metabolism and blood pressure, Circulation Res. 9: 734, 1961.
18. Sunderman, F.W. Jr., Cleveland, P.D., Law, N.C. & Sunderman, F.W.: A method for the determination of 3-metoxy-4-hydroxy-mandelic acid ("vanil-mandelic") for the diagnosis of pheochromocytoma, Am. J. clin. Path. 34: 293, 1960.
19. Theil, G.B. & Garcia, V.C.: The effect of intravenous histamine on the urinary excretion of epinephrine, norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in essential hypertension, Am. J. Med. Sci. 249: 654, 1965.
20. Von Studnitz, W.: Methodische und Klinische Untersuchungen  ber die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxymandels ure im Urin, Scand, J. clin. Lab. Invest. 12 (suppl. 48): 3, 1960.
21. Von Studnitz, W.:  ber die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxyphenyllessigs ure (Homovanillinsäure) beim Neuroblastoma und

andaren Neuralen Tumoren, Klin. Wschr. 3: 163, 1962.

22. Von Studnitz, W.: Metodische und Klinische Untersuchungen über die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure im Urin, Scand. J. clin. Lab. Invest. 12 (suppl. 48): 58, 1960.
23. Von Studnitz, W.: Occurrence, isolation and identification of 3-methoxy-4-hydroxyphenylalanine, Clin. Chim. Acta 6: 526, 1961.
24. Whitby, L.G., Axelrod, J. & Weil-Malherbe, H.: Fate of .....  
H<sup>3</sup>-norepinephrine in animals, J. Pharmacol. 132: 193, 1961.