

Sección de Química Biológica del Instituto «Santiago Ramón
y Cajal (Prof. A. Santos Ruíz)

Aplicaciones de la polarografía al diagnóstico de los tumores malignos

A. SANTOS RUIZ Y J. LUCAS GALLEGO

Recibido para publicar el 1 de Julio de 1945

Las alteraciones histológicas se acompañan, según DIE-TRICH (1), de disfunciones metabólicas en las células y tejidos cancerosos y en los organismos de los enfermos de cáncer. Estas disfunciones están en relación con las alteraciones que experimentan, en los procesos cancerosos, el metabolismo de los principios inmediatos y de los catalizadores. Confirman este concepto las experiencias de LETTRE (2), pues si se modifican los medios nutricios de los cultivos de tejidos cancerosos, se obtienen variaciones en la estructura de los mismos, y las deducciones de SCHULEMANN (3) que dicen que en las células normales no hay aumento en su reproducción, ni varía su estructura, en tanto que el metabolismo de la célula no se haya modificado.

El estudio histológico de los tejidos permite acusar sus alteraciones, y por lo tanto llegar al diagnóstico del cáncer, pero en múltiples localizaciones no puede realizarse sin acudir a intervenciones cruentas, que en todo caso tienen el peligro de activar el crecimiento de las células cancerosas y facilitar la producción de metástasis.

El número de investigaciones verificadas en los centros científicos para conocer el metabolismo de la célula tumoral, sería imposible enumerar y en todos los sentidos se han dirigido las experiencias. Estos estudios han permitido conocer diferentes alteraciones físicas, químicas y biológicas, que han

servido de fundamento para el desarrollo de diferentes técnicas encaminadas al diagnóstico del cáncer y otros tumores malignos.

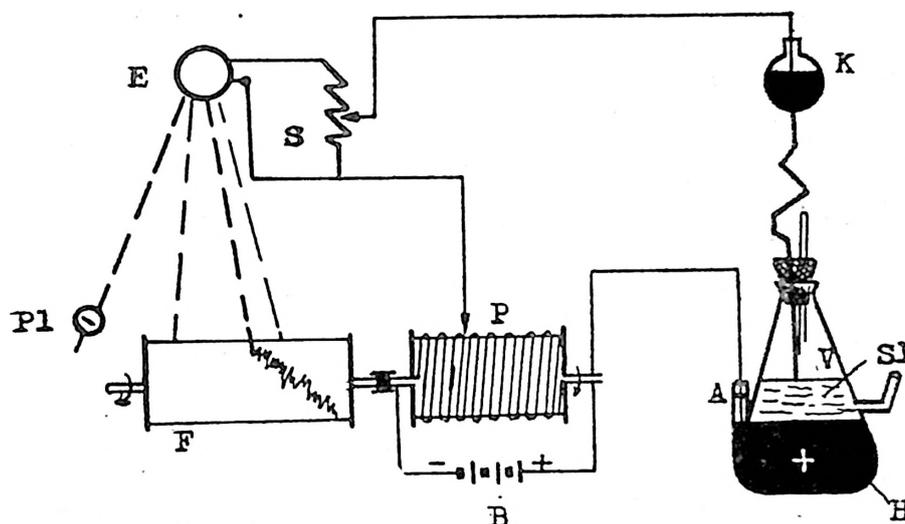
En trabajos anteriores, hemos expuesto las diferentes técnicas empleadas para el diagnóstico del cáncer (4) y los resultados obtenidos por nosotros, a este respecto, por la comprobación de las proteidasas defensivas eliminadas por la orina de los enfermos cancerosos (5), así como el valor de las alteraciones cualitativas y cuantitativas del glutatión en la sangre total y en el plasma de estos enfermos para el pronóstico del proceso (6).

En esta nota nos referimos a otro método diagnóstico que tiene por objeto analizar las curvas polarográficas obtenidas con el suero sanguíneo de los enfermos cancerosos por el polarógrafo del profesor HEYROVSKY. Dicha metódica tiene su fundamento en la disociación electrolítica, que se verifica en el suero sanguíneo diluído, por la acción de una corriente continua de bajo voltaje (2 v. a 4 v.), en la que actúan dos electrodos de mercurio, uno de gran superficie y por lo tanto de escasa densidad e impolarizable, que generalmente obra de ánodo y otro capilar, de gota a gota, de pequeña superficie y en su consecuencia de gran densidad y polarizable, que ejerce el papel de cátodo. Estos electrodos van conectados a un potenciómetro, uno de ellos fijo, el polarizable, y el otro por un cursor móvil, el de gotas. En el circuito del electrodo capilar hay un galvanómetro intercalado, en el que se acusan las variaciones de intensidad, debidas a la polarización y despolarización de los cationes al ser reducidos en el electrodo de gotas: variaciones que están en relación directa con el aflujo de cationes. La reducción se efectúa a diferente potencial para cada catión, lo que se observa en el potenciómetro que está alimentado por la corriente de bajo voltaje. Con el potenciómetro se mueve sincrónicamente un rodillo sobre el que está colocado un papel fotográfico que se impresiona por un rayo de luz reflejado en el espejo del galvanómetro. (Esquema núm. 1.) De esta forma, se obtienen unas curvas que llevadas a un sistema de coordenadas podemos analizar. En la línea de abcisas obtenemos el potencial de reducción del catión correspondiente y en el eje de ordenadas se representa la intensidad alcanzada en el galvanómetro, de donde se deduce la clase y la concen-

tración del ión reducido, si el electrodo de gotas hace de cátodo.

Para hacer más evidente los fenómenos de la polarización se emplean diferentes soluciones fondo, que facilitan su producción por las corrientes de difusión, que permiten separar los potenciales de los diferentes iones, con lo cual se acusa mejor su presencia. Estas soluciones han de reunir ciertas condiciones para cuyo estudio, así como para el conocimiento del método nos remitimos al trabajo de PORTILLO (7).

Los procesos electródicos que desde nuestro punto de vista tienen mayor importancia, son los de sobretensión de hidrógeno y los catalíticos. La acción catalítica de ciertas substan-



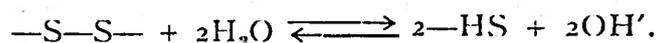
Esquema núm. 1.

cias, que provocan la reducción de los cationes por su presencia cuando dicho fenómeno se realiza con sobretensión y que tienen por objeto disminuir ésta, puede ejercerse por la propiedad que adquiere el electrodo con el depósito de los catalizadores, como sucede con el platino, que separa rápidamente el hidrógeno, o por las características que se presentan en la fase líquida, en inmediato contacto con la fase sólida del electrodo. Actúan de esta forma, entre otros, los iones de magnesio, cobalto y los proteidos, que por la reactivación de los átomos de hidrógeno de los grupos $-SH$ y $-S-S-$ producen un proceso electródico que consiste en la separación del hidrógeno, en una solución amortiguada de $CINH_4$ 0,1 n. Este proceso se

hace más evidente, como ha observado BRDICKA (8), cuando la sal contiene además NH_3 y una sal di o trivalente de cobalto.

Con estas soluciones fondo se obtienen máximos en las curvas de cisteína y cistina en concentraciones de 10^{-6} y 10^{-4} M. que son 500 veces más altas que en condiciones normales. Según HEYROVSKY, para la adsorción de estos máximos, es esencial que la substancia a reducir en el cátodo, sea al mismo tiempo adsorbida, con lo cual las corrientes de difusión, producidas por la concentración de la substancia, son aumentadas por la fuerza de adsorción del mercurio y en consecuencia se eleva proporcionalmente la magnitud de la onda polarográfica con el aumento de tensión, hasta que las fuerzas de adsorción pierden poco a poco su actividad, con lo cual las ondas vuelven a adquirir las dimensiones propias de las corrientes de difusión.

También los máximos pueden ser anulados por la existencia de substancias adsorbentes en el electrólito, que disminuyen la tensión superficial del mercurio, es decir, son fuertemente tenso-activas, como los ácidos grasos, alcaloides, derivados purínicos y coloides, que en concentraciones 10^{-6} M. producen disminución de los máximos. Para algunos autores los máximos se deben al temblor de la superficie de contacto entre el mercurio y la solución; BRDICKA (9) demuestra que se trata de una reacción catalítica entre la cistina y el cobalto. La cistina sufriría una deformación en dipolo, en el que el hidrógeno actuaría como polo positivo, según la igualdad.



En el caso de existencia de albúminas en una solución electrolítica, BRDICKA observa que la altura de la onda crece linealmente con la concentración de éstas hasta un valor límite, que se corresponde con la saturación de la superficie del cátodo por las macromoléculas, que influyen en la altura de los máximos y en la producción de una doble onda; ambos se modifican por la desnaturalización, proteolisis e hidrólisis, de dichos prótidos.

La desnaturalización de las albúminas por acción de los ácidos o de las bases según BRDICKA (10), por los rayos ultravioleta, según WENIG y JIROWEC (11), o por el calor, según

TROPP, JUHLING y GEIGER (13), da por resultado en la polarografía de los sueros sanguíneos, el aumento de la altura en la doble onda de la curva, lo que ha tenido importancia práctica, ya que utilizando la desnaturalización se obtienen curvas que facilitan el estudio de las albúminas; BRDICKA (13) cree que la altura conseguida se debe al aumento de la actividad de los —SH y —S—S—. Por la desnaturalización de las albúminas y el empleo de una solución fondo de CoCl_2 $1'6 \cdot 10^{-3}$, CINH_4 0'1 n., NH_3 0'1 n., obtiene curvas más altas en los sujetos normales que en los cancerosos.

La proteólisis de las albúminas, por acción de la pepsina y el HCl, a una temperatura de 40° , da lugar a aumento de las ondas polarográficas en relación con el tiempo de digestión. Este hecho permite comprobar la actividad de la pepsina, pues operando con el enzima inactivo, no se consiguen iguales efectos.

BRDICKA, como consecuencia de las experiencias realizadas, utilizó en un principio para el estudio de las albúminas totales una solución fondo de cobalto di o trivalente, que diluye el suero hasta 500 ó 1.000 veces y por comparación directa de los polarogramas conseguidos con sueros de sujetos normales y de enfermos, observa que el polarograma de suero enfermo es más bajo. En el caso de que la diferencia de altura sea poco acusada, desnaturaliza ambos sueros y después de la desalbuminación por el ácido sulfosalicílico o de la proteólisis por la pepsina, obtiene polarogramas, en los que la diferencia de altura se hace más manifiesta y aumenta más la diferencia con el transcurso del tiempo de la reacción hasta los 60'. En todos los polarogramas realizados por este método y en iguales condiciones, la mayor altura corresponde al suero normal. Opina el autor que estas ondas polarográficas son más bajas en los estados patológicos porque en ellos hay disminución de las albúminas con contenido de cistina. El mismo efecto consigue después de hidrolizar los sueros con HCl durante 8 horas y tratar el hidrolizado con CoCl_2 $8 \cdot 10^{-3}$ n., CINH_4 n. y NH_3 n.; con este método las curvas del suero normal son también más altas que las del suero patológico.

BRDICKA (14), para el estudio de las albúminas, idea el empleo de la cobaltiexamina como solución fondo y consigue curvas polarográficas en las que se aprecia mejor, que en los

métodos anteriores, la diferencia entre las albúminas de sujeto normal y de enfermo, por lo cual emplea el método para el estudio de los sueros sanguíneos.

MAYER, con la colaboración de BRDICKA (15), obtiene por filtración, después de la desalbuminación con ácido sulfosalicílico y empleando como solución fondo cobaltiexamina ($\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2 \cdot 10^{-3}$ n.), una doble onda polarográfica muy acusada, que se caracteriza por ser más alta en las curvas de sueros patológicos que en las curvas de sueros normales. Dicha altura de la doble onda en los sueros patológicos se cree debida a un aumento de la desintegración protídica, en particular de los tripéptidos y sostiene BRDICKA (16) la hipótesis de que la degradación de las proteínas conduce a las modificaciones en el suero sanguíneo, que ocasionan la mayor altura de la doble onda y la funda en la experiencia realizada con sueros normales sometidos a la acción de la pepsina que, como ya se ha dicho, da por resultado el aumento de la onda polarográfica. En los sueros de enfermos con tumores malignos y enfermedades infecciosas, existiría una proteólisis de las albúminas del suero, que sería la causa de la elevación de la onda. Este criterio está apoyado por la experiencia que demuestra 12 horas después de la inyección parenteral de 3 c. c. de leche en sujetos normales una elevación de la doble onda, cuando se trata el suero con ácido sulfosalicílico, se filtra el precipitado y se emplea cobaltiexamina como solución fondo. Las modificaciones de las curvas polarográficas por acción de los fermentos, han conducido al desarrollo de nuevas técnicas para la práctica de ciertas reacciones biológicas que tienen por fundamento la desintegración de los sustratos.

El método polarográfico para el estudio de las albúminas, ha sido particularmente realizado en enfermos cancerosos, y la casuística acusa resultados que pueden ser de gran utilidad para emplear el método en el diagnóstico del cáncer. TROPP (17) investiga, en enfermos cancerosos, las ondas polarográficas, la velocidad de sedimentación, el contenido absoluto de albúminas y el relativo de globulinas, y de sus trabajos deduce la existencia de un paralelismo evidente de los resultados en los enfermos cancerosos. WEDEMEYER y DAUR (18) llegan en sus experiencias a las mismas conclusiones y piensan que la pola-

rografía puede ser un método útil para el diagnóstico del cáncer.

Como consecuencia de los resultados obtenidos en las diferentes experiencias hechas, con sueros sanguíneos, en el cáncer y enfermedades infecciosas se emplearon en un principio por BRDICKA y otros autores los tres métodos siguientes para la preparación de los sueros. Consistía el primer método en someter los sueros sanguíneos a la digestión de HCl y pepsina y desalbuminando obtenía BRDICKA el polarograma; el segundo se caracteriza por la desnaturalización de las albúminas con KOH y desalbuminación, también empleado por BRDICKA, y el tercero fundado en la desnaturalización por el calor y la desalbuminación por el ácido sulfosalicílico fué empleado por WALDSCHMIDT-LEITZ y MAYER.

En el cuadro núm. 1 de v. EULER (19) se representa el resultado comparativo de los tres métodos, en diferentes enfermedades y está obtenido de los trabajos de WALDSCHMIDT-LEITZ y MAYER (20) y MAYER-HECK (21).

CUADRO NUM. 1

Enfermos	Digestión del suero por pepsina y HCl sin desalbuminación			Desnaturalización del suero por KOH con desalbuminación			Desnaturalización por el calor con desalbuminación		
	N.º	Positivo	Negativo	N.º	Positivo	Negat.	N.º	Positi.	Negat.
No inflamatorios	45	11 %	88 %	15	27 %	73 %	83	11 %	89 %
Inflamatorios	28	50 %	50 %	21	100 %	0 %	66	65 %	35 %
Cancerosos	35	71'5 %	28'5 %	19	100 %	0 %	77	83 %	17 %

De este cuadro se deduce que el segundo método da el mayor número de resultados positivos en cancerosos, lo que coincide con que es también por este método como se obtiene el mayor número de resultados positivos en los demás procesos.

En el cuadro núm. 2 se resumen los resultados obtenidos por diferentes autores con la polarografía, al objeto de justificar su empleo en el diagnóstico del cáncer. En este cuadro se comprueba que el número de resultados positivos es supe-

CUADRO NUM. 2

Autor	Método	Cancerosos		No cancerosos		Normales		Inflamatorios	
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
BRDICKA (22)	I	94'15 %	5'83 %						
BERNHARD (23)	I	87 %	13 %	22'5 %	77'5 %				
WEDEMAYER u. DAUR (24)	I	87'72 %	14'28 %	3'77 %	96'23 %				
TROPP (25)	I	90 %	10 %			100 %			
WALDSCHMIDT LETZ (26)	III	96 %	4 %						
FEIKEL (27)	III	90 %	10 %			9 %	91 %	83 %	17 %
MEYER-HECK (28)	III	83 %	17 %			17 %	83 %	65 %	35 %
BRDICKA (29)	II	97 %	3 %	50 %	50 %				
SCHMIDT H. W. (30)	II	17 %	13 %				100 %	100 %	

rior al 83 %, lo que por si solo confirma la importancia de su empleo, no obstante el número crecido de resultados positivos también en otros procesos, que pueden diagnosticar por otros métodos, que permiten el diagnóstico diferencial del cáncer.

Con el empleo de cobaltiexamina como solución fondo y realizando la desalbuminación del suero con ácido sulfosalicílico, el método polarográfico, en el diagnóstico del cáncer y otros tumores malignos, ha adquirido mayor importancia, porque se acusan más las diferencias entre los polarogramas procedentes de sueros normales y los de sueros cancerosos ; aunque los sueros de otros procesos patológicos dan también curvas similares a las de los procedentes de enfermos con tumores malignos.

Con esta técnica WALDSCHMIDT-LEITZ y KARL-MAYER (31), en un trabajo de conjunto, analizan las ondas polarográficas, en diferentes estados patológicos y obtienen, en 272 enfermos con tumores malignos, 79'25 % de resultados positivos. En enfermos con tuberculosis, fiebre tifoidea y otros procesos febriles, obtienen también ondas polarográficas positivas, tanto más altas cuanto que el proceso es más activo. Deducen los autores de este trabajo que, si bien tiene importancia la polarografía para el diagnóstico del cáncer, la onda polarográfica patológica no es específica de los tumores malignos.

BERG, HENRIGUES y SCHOUSBOE (32) en 64 enfermos de cáncer, obtienen 85 % de resultados positivos de acuerdo con el diagnóstico ; FORT, BRDICKA, OTT y NOCERKCH (33) del Hospital Bulowka, de Praga, en 301 tumores malignos génito-ováricos, obtienen sólo de 9 a 10 % de resultados negativos empleando como solución fondo la cobaltiexamina y deducen de sus experiencias que la evolución del proceso está en relación con la altura de la onda, que disminuye cuando el tratamiento es favorable.

Por WALDSCHMIDT-LEITZ se han seguido otras experiencias realizadas con sueros sanguíneos tratados con ácido sulfosalicílico y alcohol. Esta técnica, según el autor, permite aislar por polarografía, una substancia libre de azufre, que presenta la composición y cualidades de un mucoide, que ha sido observado en los sueros de cancerosos y no en los de otros procesos.

Por el interés que el método polarográfico tiene para el diagnóstico del cáncer y en particular para el diagnóstico diferencial entre tumores malignos y benignos, como se deduce de los trabajos analizados, presentamos a continuación los resultados de nuestras experiencias con la polarografía en el diagnóstico.

Parte experimental

Hemos realizado 137 polarogramas en el suero de enfermos diagnosticados de cáncer, tuberculosis, fiebre tifoidea, septicemias y tumores benignos. En cada serie de cuatro o cinco curvas polarográficas hacemos una curva con un suero sanguíneo normal. Estas curvas las obtenemos, en el mismo día y hora, en iguales condiciones técnicas, por lo cual podemos emplear la curva del suero normal como control.

En estas determinaciones, hemos empleado el micropolarógrafo de HEYROVSKY, que el autor emplea desde el año 1937 y que es una modificación del primer polarógrafo ideado por HEYROVSKY y SHIKATA en el año 1925. El micropolarógrafo, que tiene dispuestos en una caja de aluminio el galvanómetro, sensibilizador, potenciómetro, rodillo fotográfico, reloj y lámpara de iluminación, lleva una cubierta de celuloide rojo y transparente que permite operar a la luz. Su sensibilidad es inferior a la de otros tipos de polarógrafos, pero para la representación de las curvas polarográficas de los sueros sanguíneos reúne, el micropolarógrafo, las condiciones necesarias.

Para la preparación del suero empleamos la técnica de BRDICKA, que consiste en obtener, por punción venosa, con jeringas esterilizadas en seco, 5 c. c. de sangre y del suero resultante se toman 0'4 c. c. que se tratan con un c. c. de KOH 0'1 n. durante 45', a continuación se agrega un c. c. de ácido sulfosalicílico, que actúa durante 10' y se filtra por papel.

En el vaso electrolítico, inmediatamente antes de realizar la impresión del polarograma, se vierten, sobre el mercurio colocado en el fondo, 4 c. c. de cobaltiexamina (1); se agre-

(1) El cloruro de cobaltiexamina, por no existir en el comercio, se preparó a partir del carbonato de cobalto en la forma siguiente:

1.º Se disuelve el carbonato de cobalto en ácido nítrico concentrado, se diluye y se añade a una mezcla de carbonato amónico, amoníaco concentrado y agua, haciendo pasar una corriente de aire, se concentra y añade nuevamente carbonato amónico, recogién dose en un

gan 0'4 c. c. del filtrado y se pone el capilar de gotas, que en este caso hace de cátodo, dentro del líquido sin tocar al mercurio del fondo del vaso, que hace de ánodo. El goteo del mercurio, en el capilar, ha de estar perfectamente regulado a una velocidad de 25 a 30 gotas por minuto y el polarógrafo dispuesto para impresionar, en el papel fotográfico, el polarograma en la forma siguiente: La pila de alimentación de los electrodos estará cargada a 4 v. y el reloj de movimiento del potenciómetro y rodillo fotográfico dispuesto para funcionar.

Buchner los cristales de nitratocarbonato de tetramincobalto $[\text{CO}(\text{NH}_2)_4, \text{CO}_3] \text{NO}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ que se presentan en tablas cristalinas de color rojo púrpura.

2.º Los cristales anteriores se disuelven en agua y se añade ácido clorhídrico y amoníaco concentrado, obteniéndose el cloruro acuo-pentamín-cobáltico $[\text{CO}(\text{NH}_2)_5, \text{H}_2\text{O}] \text{Cl}$, el cual mediante nueva adición de clorhídrico de densidad 1'19 y calefacción al baño de María, durante una hora, se transforma en cloruro de cloro-pentamín-cobalto.

3.º Para la obtención del cloruro de cobaltixamina se adiciona a 100 c. c. de hidróxido amónico al 20 %, diez gramos de cloruro de cloropentamín cobalto y ocho gramos de cloruro amónico, que se coloca en un matraz de fondo esférico y cerrado a la lámpara substituyendo al frasco de agua de Seltz que se indica en la técnica.

El matraz se sumerge durante seis horas en agua hirviendo manteniéndolo dos en agitación continua, al cabo de los cuales habrá casi desaparecido totalmente el cloruro de cloro-pentamín cobalto.

Una vez frío se vierte el contenido del matraz sobre una cápsula para la eliminación del amoníaco. Se diluye con 300 c. c. de agua y 50 c. c. de ácido clorhídrico concentrado y se calienta al baño de María durante una hora. Se añade repetidas veces 200 c. c. de clorhídrico concentrado y se enfría con rapidez agitando bajo el agua corriente.

El precipitado amarillo se separa por filtración a través de filtros duros, se lava con ácido clorhídrico al 20 %, se disuelve en agua y precipita de nuevo con clorhídrico concentrado.

Esta preparación se ha realizado en la Sección de Química Biológica por el doctor GALARRAGA, a quien agradecemos su colaboración.

Obtenidas las curvas polarográficas, revelado, fijado y secado el papel, por los medios corrientes, se procede a hacer su estudio, para lo cual se numera cada una de ellas por el orden en que se han conseguido y que ha de corresponder con el número del suero de procedencia. Se analiza cada curva en toda su longitud, comprobando que no presenta modificaciones, pues sólo son comparables con la curva patrón aquellas que carezcan de alteraciones o que puedan ser subsanadas sin error. En las curvas, se observa una primera onda que aparece a 1 v. y que corresponde a la presencia del Cobalto; una segunda onda que se debe a la presencia de polipéptidos poco condensados y que aparece a 1'2 v.; una doble onda que comienza a 1'4 v., que para BRDICKA es debida a la presencia de los —SH y —S—S— y que para otros autores se debe a la desintegración de las albúminas del suero, y por último, una cuarta onda, de elevación rápida, producida por el CNH_2 de la solución fondo, que comienza a los 1'8 v. A veces al comenzar la doble onda se observa una ligera ondulación que no ha sido interpretada y que no se ha demostrado tenga valor en el diagnóstico, pues se ha encontrado en sueros normales y patológicos.

Desde los trabajos de BRDICKA, WALDSCHMIDT-LEITZ y MAYER, se concede absoluta validez, para la comparación de las curvas, a la diferencia en la altura de la doble onda. Estos autores consideran como altura de la doble onda la longitud de una línea vertical trazada desde la oscilación más alta a otra línea horizontal, que comienza en la iniciación de la doble onda. La altura de la onda del cobalto no tiene valor, pues debe ser igual en todos los polarogramas obtenidos, cualquiera que sea el suero empleado. La amplitud de las oscilaciones varía en proporción a la sensibilidad empleada y el número de oscilaciones se debe a la velocidad del goteo de cuyo factor dependen. Valorando la altura de la doble onda en la forma expuesta, los autores citados han observado que esta onda es más alta en enfermos cancerosos, infecciosos, tuberculosos y en enfermos graves de riñón e hígado.

Nosotros valoramos el grado de positividad en la forma siguiente: En cada serie, averiguamos la altura de las diferentes curvas y tomamos como altura tipo la de una curva que pertenezca a un enfermo de cáncer. Valoramos esta curva con tres cruces (+++); las que tengan más altura que la anterior con cuatro cruces (++++); las que tengan una altura superior al 75 % de la diferencia entre la altura de la curva tipo y la curva normal, también con tres cruces (+++); las que tengan de 50 a 75 % de diferencia con dos cruces (++); entre 25 y 50 % con una cruz (+); entre 15 y 25 % como dudosa (+) y las de menos de 15 por 100 como negativas.

En los 137 casos estudiados obtenemos 92 resultados positivos, 39 negativos y 6 dudosos, según se desprende del cuadro núm. 3.

El cursor del cátodo sobre el potenciómetro se coloca en 0'8 v. y el rodillo fotográfico en cero y se comprueba que las conexiones de ánodo y cátodo se corresponden con los polos del

potenciómetro. Se hace que el sensibilizador marque — y se

I
50

enciende la lámpara que ilumina el espejo del galvanómetro y produce un haz de luz reflejado sobre el rodillo fotográfico, que ha de tener la mirilla cerrada. Se coloca el galvanómetro en posición de libre y se deja pasar la corriente de la pila abriendo la llave, lo que se comprueba en el voltímetro; se hace que la luz reflejada coincida con el cero de la escala de la mirilla, aun cerrada y se pone en marcha el reloj a la velocidad que se crea conveniente. Si desde que comienza a moverse el cursor hasta que el haz de luz salga del campo del rodillo no se han observado irregularidades en las oscilaciones del galvanómetro, se repite la operación en igual forma con la mirilla abierta para proceder a la impresión en el papel de la curva polarográfica. En otro caso, se revisan todas las conexiones y se rectifica el nivelado del polarógrafo. Obtenida la primera curva se procede en igual forma para los restantes polarogramas que se hacen en la misma serie.

Como hemos dicho anteriormente, siguiendo la norma de BRDICKA, para evitar dificultades en la comparación de las curvas, en cada serie y para cada período de tiempo obtenemos un polarograma de suero normal como control. De esta manera nos evitamos el empleo de termostato en cada serie de pruebas y el tener que variar la altura del depósito de mercurio del cátodo para regular la velocidad del goteo en el capilar, pues tanto la temperatura del medio como la velocidad del goteo influyen en la altura de la curva, que se hace mayor con la elevación de la temperatura y con el aumento en la velocidad del goteo. Estos dos factores es indispensable tenerlos en cuenta cuando se trata de comparar polarogramas obtenidos en tiempo distinto, sólo cuando se cumplen iguales condiciones de trabajo pueden ser comparados los polarogramas de dos o más series.

CUADRO NUM. 3

N.º	Serie	Polaró-gramu	Nombre	Diagnóstico	Resultado
1	1	1	V. M. D.	Ca. útero	+
2	1	2	B. A.	Ca. útero	—
3	1	3	J. G. G.	Ca. portio	+
4	1	4	V. D.	Ca. de labio	+
5	1	5	J. P.	Ca. labio y lengua	+
6	1	6	J. P. F.	Normal	—
7	1	7	M. A. A.	Ca. de laringe	+
8	1	8	F. M.	Ca. amígdala	+++
9	2	1	J. P. G.	Ca. útero operado	+++
10	2	2	P. G.	Ca. lengua	+
11	2	3	R. C.	Ca. útero opr. y con Mts.	+++
12	2	4	M. M.	Ca. de laringe	+++
13	2	5	A. F.	Fiebre tifoidea	++
14	2	6	H. P.	Ca. útero opr. y recd.	++
15	2	7	J. G.	Normal	—
16	3	1	M. A.	Ca. maxilar	+++
17	3	2	B. A. M.	Ca. portio	++
18	3	3	J. L.	Normal	—
19	3	4	A. U.	Ca. labio	+
20	3	5	J. C.	Asma bronquial	+
21	3	6	B. A.	Ca. útero	+
22	4	1	I. G.	Ca. labio	+++
23	4	2	J. F.	Ca. lengua	+++
24	4	3	I. F.	Ca. maxilar	++
25	4	4	S. A.	Ca. útero	++
26	4	5	D. M.	Ca. útero	+
27	4	6	J. L.	Normal	—
28	5	1	M. V.	Normal	—
29	5	2	J. T. R.	Ca. laringe	++
30	5	3	G. F.	Ca. laringe	+++
31	5	4	D. B.	Ca. cutáneo	++++
32	6	1	I. F.	Ca. maxilar	++++
33	6	2	P. S.	Melanocarcinoma	+++
34	6	3	D. A.	Osteosarcoma operado.	+++
35	6	4	I. G. H.	Ca. labio	++++
36	6	5	C. V.	Epi. baso-celular	+
37	6	6	U. L.	Normal	—
38	7	1	M. S.	Ca. ocular	+++
39	7	2	V. V.	Linfosarcoma mediast.	+++
40	7	3	C. B. J.	Melanocarcinoma Radiado y con metástasis	++++
41	7	4	F. A. M.	Ca. laringe	++++
42	7	5	L. C. H.	Ca. laringe	++++

CUADRO NUM. 3

N.º	Serie	Polaró-grama	Nombre	Diagnóstico	Resultado
43	7	6	J. V. M.	Ca. laringe	+++
44	7	7	A. G.	Normal	—
45	8	1	F. T. P.	Ca. de vulva	++++
46	8	2	M. S. I.	Linfangioma lengua	—
47	8	3	A. P. G.	Ca. vagina	+++
48	8	4	M. M. P.	Ca. útero radiado	—
49	8	5	J. L.	Normal	—
50	9	1	N. G.	Tuberc. peritoneal	+
51	9	2	J. M. B.	Ca. cutáneo	+++
52	9	3	E. P.	Normal	—
53	9	4	J. R. P.	Laringitis hipertrófica	—
54	9	5	G. D. H.	Ca. laringe	++++
55	10	1	D. L. G.	Ca. párpado	++++
56	10	3	C. C.	Normal	—
57	10	4	J. A. B.	Ca. vulva	+++
58	10	5	M. G. V.	Ca. maxilar	+++
59	11	1	E. N. C.	Osteítis fibroquística	—
60	11	2	J. L. G.	Ca. laringe	++++
61	11	3	A. M.	Normal	—
62	11	4	E. N. T.	Ca. útero	+++
63	12	1	J. G.	Normal	—
64	12	2	S. M.	Ca. de pene	+++
65	12	3	A. A. P.	Sarcoma brazo operado	—
66	12	4	A. S. R.	Ca. de mama operado	—
67	12	5	M. V. M.	Ca. laringe	+++
68	12	6	A. F.	Fiebre tifoidea	++++
69	13	2	P. P. P.	Ca. de labio	++++
70	13	3	J. H. C.	Ca. laringe	++
71	13	4	J. N. G.	Ca. laringe opr. y recdv.	+++
72	13	5	P. D. M.	Angioma de velo de palad.	—
73	13	6	A. A. P.	Ca. laringe	+++
74	14	3	E. E. A.	Ca. de oreja	++++
75	14	4	M. L. B.	Adenoma de hipófisis	+++
76	14	5	E. T. P.	Ca. vulva	+++
77	14	6	M. L.	Ca. órbita	++++
78	14	7	E. N.	Normal	—
79	15	2	M. P.	Ca. de mama	—
80	15	3	J. P.	Normal	—
81	15	4	M. R.	Ca. de mama	+++
82	16	1	A. S.	Ca. de órbita	+
83	16	3	L. H. L.	Ca. laringe	+++
84	16	1	A. G.	Normal	—
85	17	4	I. C. L.	Ca. de lengua	+++
86	17	2	I. C. C.	Ca. nariz	++++
87	17	3	D. G.	Tuberculosis pulmonar	++++

CUADRO NUM. 3

N.º	Serie	Polaró-grama	Nombre	Diagnóstico	Resultado
88	17	4	S. G.	Normal	—
89	17	5	A. P. P.	Ca. útero	+++ +
90	18	1	D. M.	Normal	—
91	18	2	F. S.	Sarcoma de muslo	+++
92	18	3	J. R.	Ca. laringe	+++
93	18	4	J. R. O.	Ca. labio radiado	+
94	18	4	J. P. C.	Sarcoma de maxilar rad.	+
95	19	1	M. V. M.	Ca. de útero	+++
96	19	2	A. M. A.	Tuberculosis ganglionar	- ++
97	19	3	A. S.	Ca. mama opr. y recdv.	+++
98	19	4	G. G.	Normal	—
99	19	5	J. M. V.	Ca. de lengua	+++
100	20	1	S. L. O.	Glioblastoma operado	++
101	20	2	C. V. S.	Linfogranuloma	++
102	20	3	J. A. P.	Fibrosarcoma radiado	—
103	20	4	F. M. M.	Normal	—
104	20	5	F. A. M.	Ca. mama opr. y radiado	—
105	21	1	F. C.	Septicemia estafilocócica	++++
106	21	2	J. L.	Tuberculosis pulmonar	++++
107	21	3	B. E.	Tuberculosis pulmonar	+++
108	21	4	C. F.	Normal	—
109	22	1	E. M.	Eczema cutáneo	—
110	22	2	S. L. C.	Ca. de labio operado	+
111	22	4	A. G. P.	Linfogranulomatosis	+++
112	22	5	I. G. L.	Ca. de laringe	+++
113	22	6	G. G. G.	Normal	—
114	23	1	A. Q. M.	Ca. de nariz	++++
115	23	2	M. O.	Ca. de útero	+++
116	23	3	D. C.	Ca. de útero	+
117	23	4	J. M. S.	Normal	—
118	23	5	J. R. R.	Ca. de esófago	+++ +
119	23	6	I. L. G.	Tuberculosis pulmonar	+
120	24	1	A. G.	Ca. de mama	++
121	24	2	E. LL.	Ca. de esófago	+++ +
122	24	3	G. M.	Normal	—
123	24	4	F. P.	Ca. de recto	+++
124	24	5	E. J.	Ca. de útero	++
125	25	1	E. P.	Osteitis fibroquística	—
126	25	2	P. U.	Normal	—
127	25	3	J. C.	Ca. de mama	+++
128	25	4	M. P.	Ca. de esófago	+++
129	26	1	A. J.	Ca. de mama	+++
130	26	2	C. O.	Tuberculosis pulmonar	+++ +
131	26	3	P. B.	Ca. de labio	+
132	26	4	M. L.	Normal	—

CUADRO NUM. 3

N.º	Serie	Polarógrama	Nombre	Diagnóstico	Resultado
133	27	1	J. H.	Ca. de esófago	++++
134	27	2	M. I.	Normal	—
135	27	3	R. M.	Ca. de laringe	+++
136	27	4	M. R.	Tuberculosis pulmonar	+++
137	27	5	B. G.	Fiebre tifoidea	+++

Comentarios

1.º En los 92 resultados positivos corresponden a tumores malignos, 78; a tuberculosis, 7; a fiebres tifoideas, 3; a linfogranulomatosis, 2; a septicemias, 1, y asma bronquial, 1.

De los 78 resultados positivos con el diagnóstico de tumores malignos, 69 son tumores malignos en evolución y 9 son enfermos tratados por métodos quirúrgicos o radiológicos en los que el resultado de la prueba es positivo después del tratamiento y el diagnóstico comprueba la existencia de recidivas o metástasis.

Como ejemplo para demostrar las diferencias entre un polarógrama normal y los polarogramas de enfermos de cáncer, tenemos la serie 10, en la que observamos la curva normal número 3, y las curvas núm. 1 correspondiente a un cáncer de párpado, núm. 4 a un cáncer de vulva y núm. 5 a un cáncer de maxilar. Iguales diferencias se aprecian en las restantes series que se reproducen.

Entre los 9 casos de enfermos tratados y recidivados de cáncer tenemos el caso núm. 34, curva de la serie 6, que por comparación con la curva normal 6 de la misma serie permite deducir el resultado positivo y descubrir una recidiva del osteosarcoma operado de parietal; el caso núm. 71, curva 4 de la serie 13 que es positivo por comparación con la curva 5 de la misma serie, que pertenece a un angioma de velo de paladar; el caso núm. 97, curva 3 de la serie 18, da resultado positivo por comparación con la curva núm. 1, normal, y el caso número 110, curva 2 de la serie 22, con resultado positivo débil.

que corresponde a un enfermo de cáncer de labio operado y recidivado.

En los casos núm. 87, curva 3 de la serie 17; núm. 96, curva 2 de la serie 19, y en el núm. 136, curva 4 de la serie 27, diagnosticados de tuberculosis pulmonar, observamos, por comparación con las curvas normales correspondientes, que dan resultado positivo. Iguales resultados se comprueban en el caso número 111, curva 4 de la serie 22, diagnosticado de linfogranulomatosis, y en el núm. 137, curva 5 de la serie 7, diagnosticado de fiebre tifoidea.

2.º De los 39 resultados negativos corresponden a sueros normales, 26; a tumores benignos, 4; a tumores no diagnosticados, 7, y a otros procesos, 2.

Los cuatro casos de tumores benignos analizados con resultado negativo corresponden, el polarograma núm. 2 de la serie 8, a un enfermo diagnosticado de linfangioma de lengua; el polarograma núm. 1 de la serie 11, a un enfermo diagnosticado de osteítis fibroquística; el núm. 72 está diagnosticado de angioma de velo de paladar, y el 125 está diagnosticado de osteítis fibroquística. El resultado de estas observaciones nos permite deducir la utilidad del método para negar la malignidad de los tumores en el caso de resultados negativos por la polarografía.

Los siete casos de tumores no diagnosticados, pero en los que se sospecha la existencia de malignidad, el resultado negativo de la prueba nos induce a estudiarlos aisladamente. En el caso núm. 2 se sospecha la existencia de un cáncer de útero por la existencia de metrorragias y adelgazamiento; sin embargo, el examen histológico no demuestra su existencia, lo que coincide con el resultado negativo de la prueba. El caso número 79 estaba diagnosticado de cáncer de mama, por lo que hacemos la serie núm. 15 en la que el polarograma número 2 corresponde a la enferma, el núm. 3 a una mujer de la misma edad y normal y el núm. 4 a una enferma con el diagnóstico indudable de Ca. de mama. Por comparación de los resultados se observa claramente que la prueba es negativa de cáncer, lo que se confirma con la evolución del proceso, que actualmente es diagnosticado de mastopatía funcional. En el caso núm. 48 el resultado negativo coincide con la falta de

síntomas clínicos e histológicos de cáncer de útero. Asimismo sucede con el núm. 65 operado por sarcoma de antebrazo que no presenta sintomatología de recidivas ni metástasis, con el número 66 operada por cáncer de mama y que no presenta recidivas ni metástasis y con los núms. 102 y 104 sin sintomatología después del tratamiento radiológico.

Entre otros procesos, tenemos el 53, curva núm. 4 de la serie 9, diagnosticado por laringoscopia de laringitis hipertrófica y con el resultado de la prueba negativo, y el núm. 109, curva núm. 1 de la serie 22, diagnosticado de eczema cutáneo también con resultado negativo de la prueba.

Por lo tanto, el resultado negativo de las curvas polarográficas coincide con que no existe tumoración maligna, ni recidivas, ni metástasis de la misma después del tratamiento y en el momento de la reacción. Ahora bien, si el resultado es positivo nos confirma el diagnóstico, si otros procesos de los que también dan resultados positivos por la polarografía no son diagnósticos por otros métodos específicos.

3.º Los resultados polarográficos dudosos corresponden 3 a tumores malignos; 2 tumores malignos tratados, y 1 a tumores benignos.

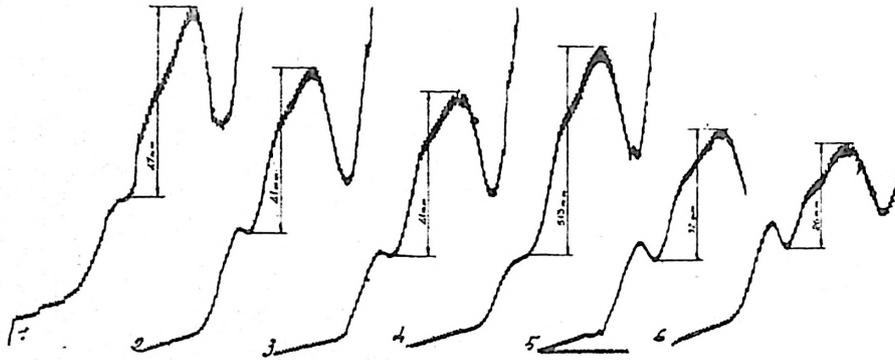
Los casos números 1, 4 y 5 corresponden a enfermos que clínicamente tienen cáncer de distintas localizaciones, por lo que en estos casos procede repetir las curvas con distinta sensibilidad para conseguir mayor diferencia en la altura de las mismas. Los tumores malignos tratados recientemente, número 93, curva 4 de la serie 18, que corresponde a un enfermo tratado con Ra. por padecer un cáncer de labio, y el núm. 94, curva 5 de la misma serie, que corresponde a un enfermo tratado por radioterapia profunda por padecer un sarcoma de maxilar, tienen también resultados dudosos en la prueba, lo que coincide con la evolución favorable de los procesos por el tratamiento. En el caso núm. 37, curva 5 de la serie 6, se observa por comparación con la curva normal núm. 6 y las patológicas de la misma serie 1, 2, 3, 4, que su altura se aproxima más a la curva normal que a las de tumoraciones malignas, lo que se confirma con el diagnóstico de epiteloma basocelular que padece la enferma. También en estos casos procede repetir las curvas con distinta sensibilidad.

CUADRO NUM. 4

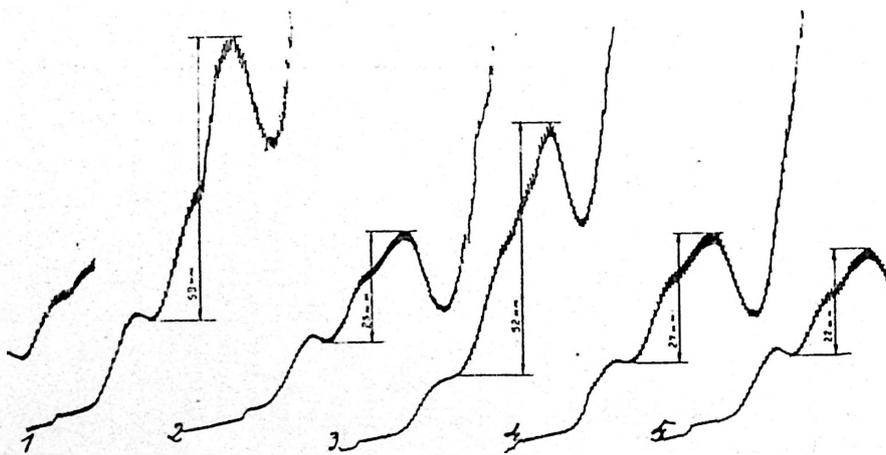
Diagnóstico	N.º	Positivos		Negativos		Dudosos	
		N.º	%	N.º	%	N.º	%
Tumores malignos en evolución	72	69	95,83			3	4,17
Tumores malignos tratados y recidivados	9	9	100				
Tumores malignos tratados y curados	5			5	100		
Tumores malignos tratados y con evolución favorable	2					2	100
Tumores benignos	5			4	80	1	20
Procesos no febriles (Asma bronquial, Eczema cutáneo, Laringitis hipertrofica, Mastopatía funcional, Metropatía hemorrágica)	5	1	20				
Linfogranulomatosis	2	2	100				
Procesos febriles (Tuberculosis y fiebre tifoidea)	11	11	100				
Normales	26			26	100		

Una vez que hemos analizado algunos de los casos estudiados en relación con el resultado obtenido por la polarografía, procedemos a hacer un examen de conjunto de los 137 casos en el cuadro núm. 4, según el diagnóstico y el resultado de las determinaciones.

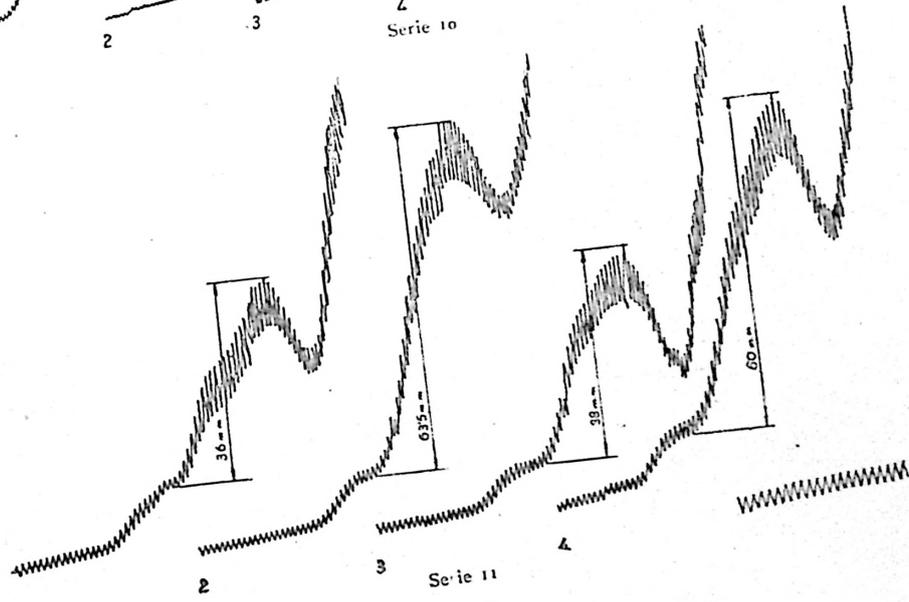
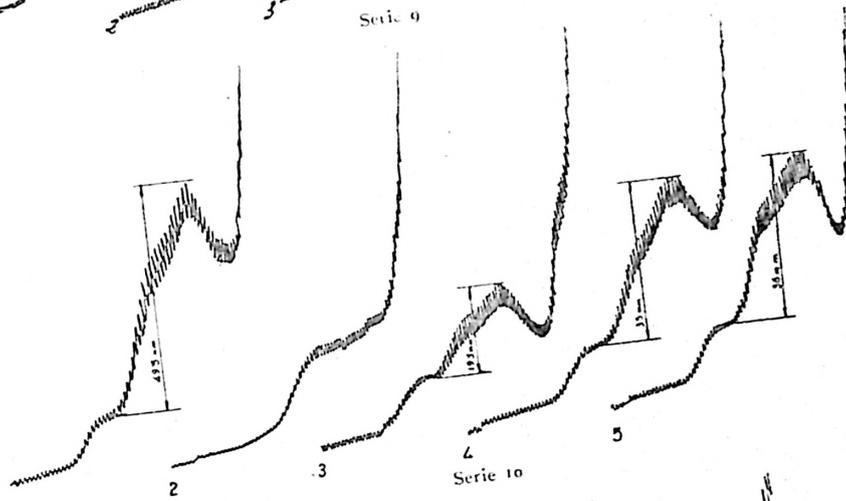
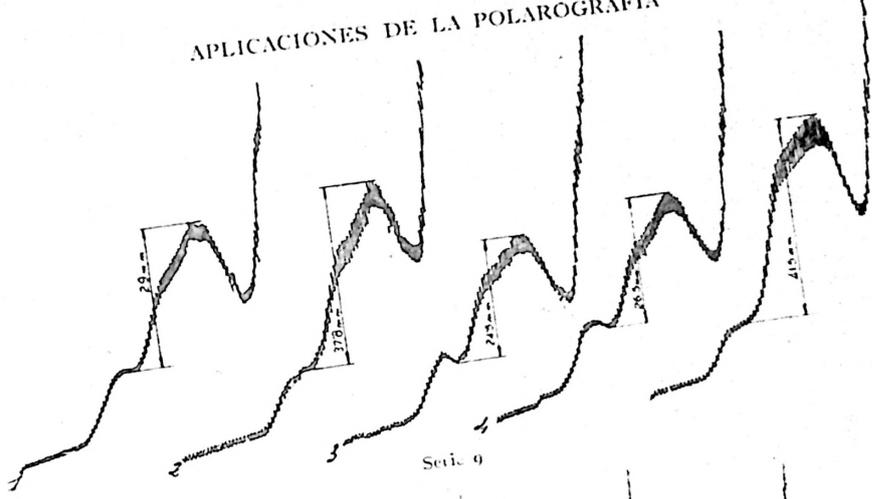
De los polarógramas realizados en este primer grupo de enfermos para comprobar el valor de la polarografía en el diagnóstico de los tumores malignos, llegamos a las conclusiones que exponemos a continuación, que confirman las experiencias de BRDICKA, WALDSCHMIDT LETZ, MAYER y otros autores.

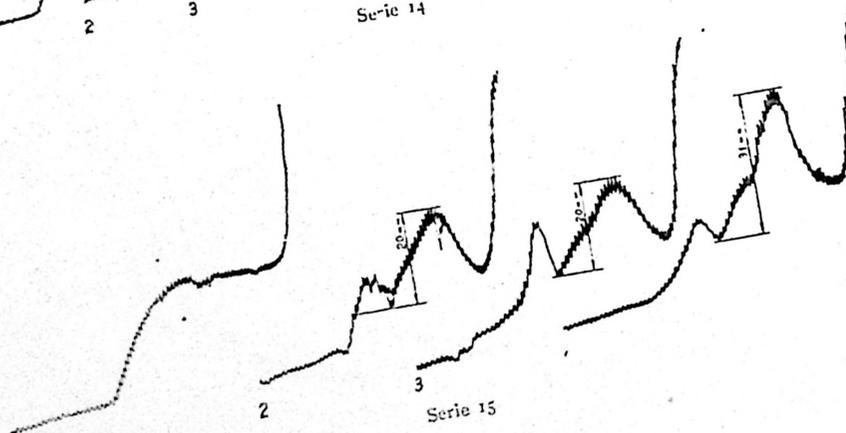
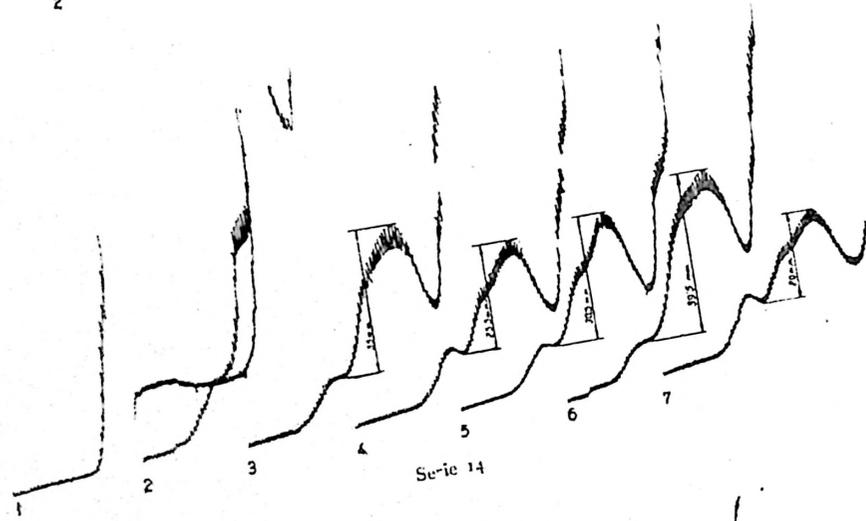
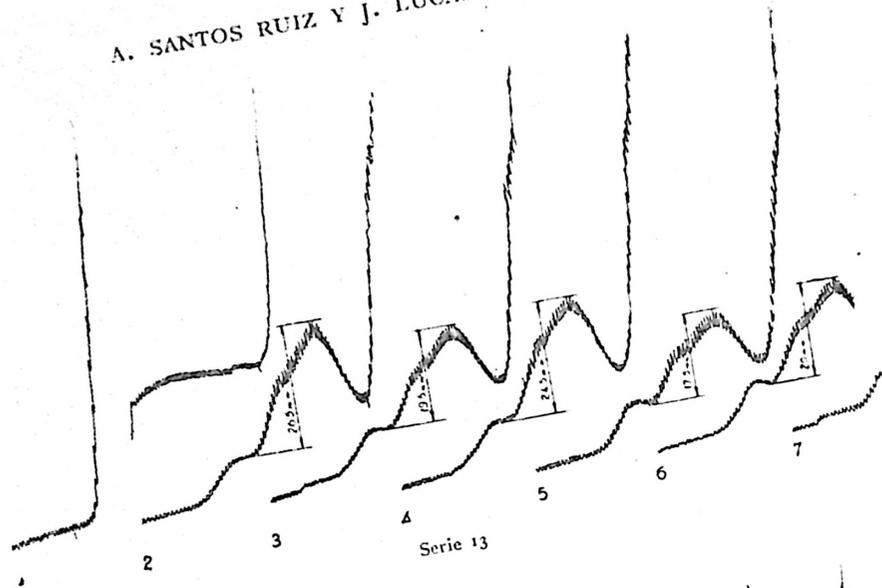


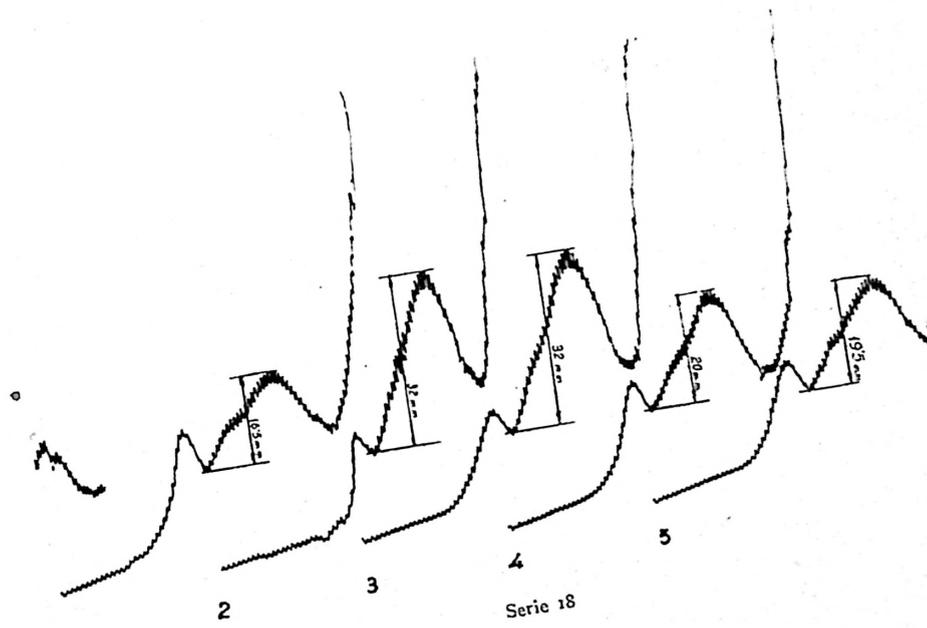
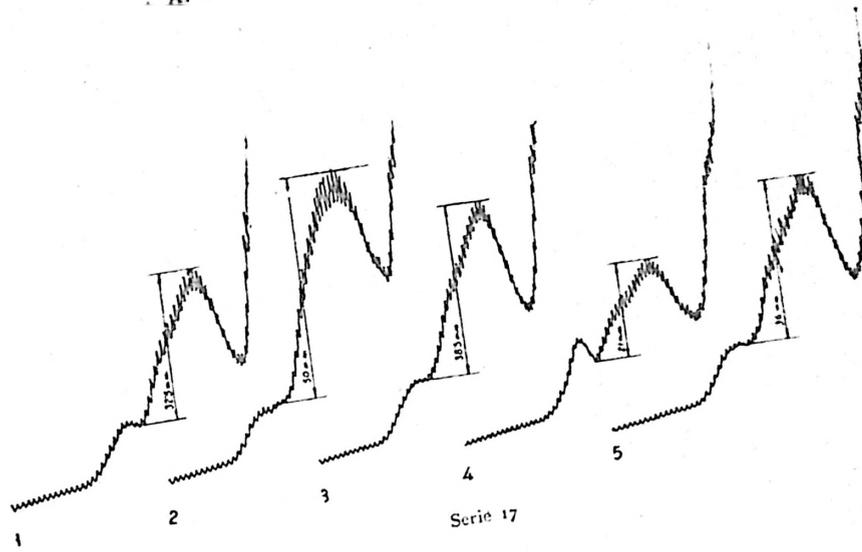
Serie 6

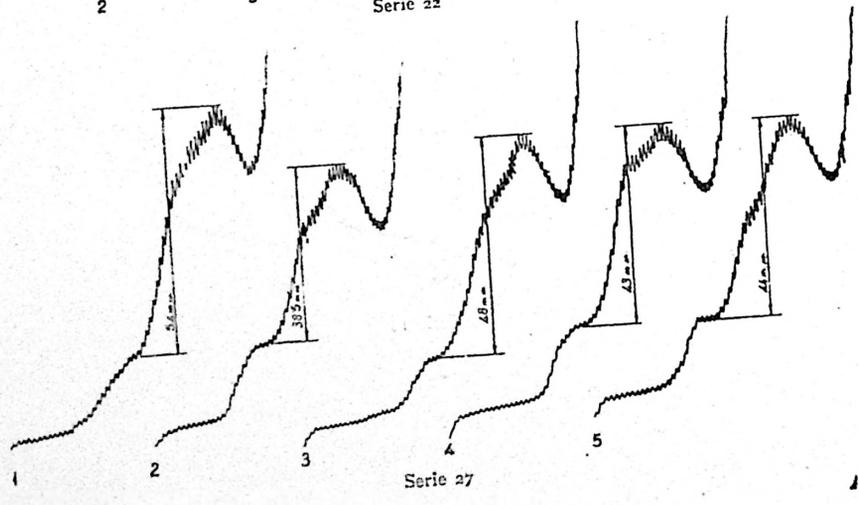
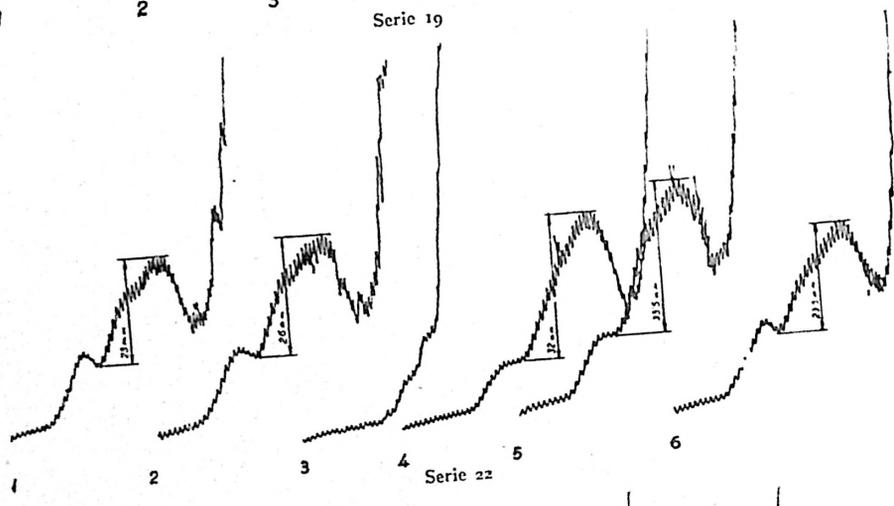
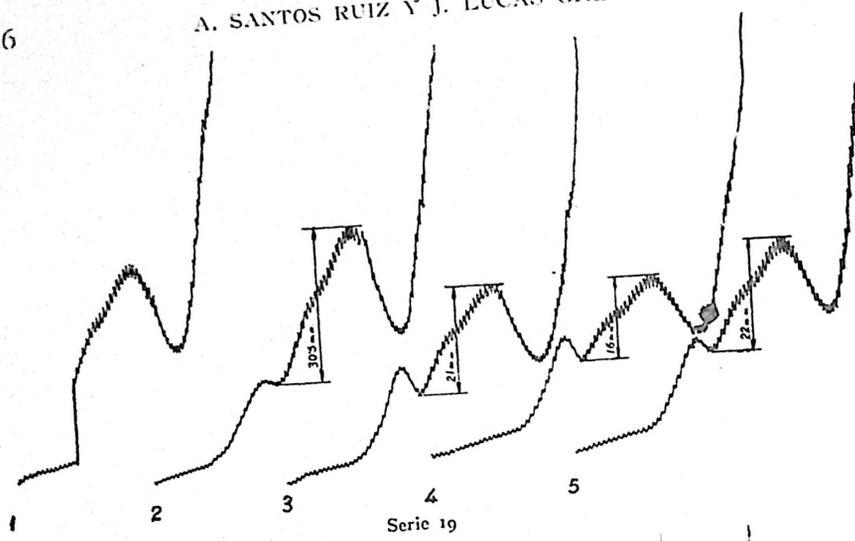


Serie 8









Conclusiones

1.^a El suero de los enfermos con tumores malignos en evolución da una curva polarográfica positiva en el 95'83 % de los casos, y dudosa en el 4'17 % de los casos analizados por nosotros. Los casos dudosos han de repetirse, empleando sensibilidad distinta en el galvanómetro del polarógrafo, para hacer más evidente la positividad o negatividad de la prueba.

2.^a En los tumores malignos tratados y recidivados, el resultado es positivo en el 100 % de los casos, lo que demuestra la ventaja del método para confirmar el estado de una tumoración tratada anteriormente.

3.^a Los tumores tratados y curados dan resultado negativo en el 100 % de los casos y aquellos en que la curación no es total ; pero la evolución es favorable, el resultado es dudoso en el 100 %. Esta conclusión permite deducir que por la polarografía se puede confirmar la curación de una tumoración y la evolución de los tumores malignos durante el tratamiento.

4.^a En los tumores benignos estudiados, el resultado ha sido negativo en el 80 % de los casos y dudoso en el 20 %. En los casos dudosos debe repetirse la curva polarográfica con distinta sensibilidad y comprobar la evolución del proceso, si el examen histológico no puede realizarse.

5.^a En sujetos normales el resultado de la prueba es negativo en el 100 % de los casos. De ésta y las dos anteriores conclusiones puede deducirse que las pruebas negativas van en contra del diagnóstico de tumoración maligna.

6.^a En ciertas enfermedades febriles como la tuberculosis, tifoidea y en la linfogranulomatosis, el resultado es positivo en el 100 % de los casos, de donde se deduce que el diagnóstico diferencial, en estos casos, ha de realizarse por los métodos específicos de diagnóstico.

7.^a En otros procesos analizados, el resultado de la prueba es positiva en el 20 % de los casos, por lo cual son éstos los que pueden dar lugar a mayor número de errores diagnósticos y en su consecuencia tener en cuenta la posibilidad de que exista algún proceso de los que dé resultado positivo en el caso de que la curva positiva no coincida con el diagnóstico clínico del proceso.

Summary

137 polarogrames have been accomplished in patients, with the following results :

The serum of patients affected of malignant tumors in evolution, gives a polarographic positive curve in the 95,83 per cent of cases and not clearly in the 4,17 of the others cases that we have tested. The uncertain cases must be necessary repeated with the employ of an other different sensibility on the galvanometer of the polarography, in order to made more evident the positiveness or negativiness of the experiments.

In the malignant tumors cases, the results are positives in the 100 per cent of the cases, what proves the advantages of the method in order to confirme the state of a thumoration before treated.

Tumors treated and cured, givent a negative result in the 100 per cent of cases and in the which the cure is not total, but the evolution is favourable, the result es uncertain in the 100 per cent of cases. This conclusion is able to permit us the deduction that by means of polarografics it is posible to confirme the cure of a thumoration and the evolution of malignant tumors during the treatmenten.

In the not malignant tumors studied by us, the results has beeng negative in the 80 per cent of cases and uncertain in the 20 per cent. In the uncertain caseit is necessary to repeat de polarographic curve with another sensibility and to prove the evolution of the proces in the histologic examination can not be realised.

In normal patients the results of the test are negatives in the 100 per cent of cases. Of this one and of the other two conclusions, it can be deduced taht the negatives tests are not in favour of the diagnostics of malignant thumorations. In many febrile malady, as the the tuberculosis, typhus and in the linfogranulomathosis, the results are positives in the 100 per cent of cases. What permit us to deduce that the diferencial diagnostic in all of this cases, mus be realised by the specific methods of diagnostic.

In many others proceses investigated, the result of the taste is positive in the 20 per cent of cases, by which reoson are this the ones can be induced to a greatest number of diagnostical mistakes and in consequence it is necessary to have care of the possibility that some one proces can exist giving positive results in the case of the now coincidence of the positive curve with the chimical diagnostics of the proces.

Zusammenfassung

Es wurden 137 Polarogramen an Kranken mit folgendem Resultat angeführt Das Serum der Kranken mit bosartigen Tumoren im Entecklungszustand zeigt eine positive polarografische Kurve

in 95, 83 % der Fälle während sie in zweifelhaften Fällen 4, 17 % der Fälle beträgt, die von uns analysiert wurden. Die Proben müssen in den Zweifelhafte Fällen mit einem anderen Empfindlichkeitsgrad des Galvanometers des Polarograf wiederholt werden, um die positiven oder negativen Resultate eindeutiger bestimmen zu können.

Bei den behandelten bösartigen Tumore mit Revidiven waren die Resultate in 100 % der Fälle positiv, wodurch die Vorteile der Methode, den Zustand eines vorbehandelten Tumors festzustellen, bewiesen sind.

Die behandelten und geheilten Tumore gaben in 100 % der Fälle ein negatives Resultat; bei solchen mit unvollkommener Heilung, aber mit günstiger Entwicklung ist das Resultat in 100 % der Fälle zweifelhaft. Das günstige Resultat unserer Untersuchungen erlaubt uns festzustellen, dass es durch die Polarografia möglich während der Behandlung zu bestätigen.

Bei den als gutartig beobachteten Tumore war das Resultat in 80 % der Fälle negativ, und in 20 % der Fälle zweifelhaft. Die polarografische Kurve muss bei den nicht geklärten Fällen mit einem anderen Empfindlichkeitsgrad wiederholt werden, um den Entwicklungsprozess zu bestätigen, wenn kein histologisches Examen ausgeführt werden kann.

Bei nichtkranken Personen ist das Ergebnis der Probe in 100 % der Fälle negativ. Aus diesem und den vorhergehenden Resultaten ist festzustellen, dass die negativen Proben gegen die Diagnose der bösartigen Tumore sprechen.

In bestimmten fieberhaften Erkrankungen wie Tuberkulose, Typhus, Lymphogranulomatosis, ist das Resultat in 100 % der Fälle positiv, woraus zu schliessen ist, dass die Differentialdiagnose in diesen Fällen durch die besonderen Methoden der Diagnose ausgeführt werden muss.

In anderen analysierten Prozessen ist das Versuchsergebnis in 20 % der Fälle positiv, wodurch diese Fälle leicht zu diagnostischen Irrtümern führen können. Auch muss man die Möglichkeit in Betracht ziehen dass irgend ein Prozess existiert, der ein positives Resultat ergäbe, falls die positive Kurve mit der klinischen Diagnose des Prozesses nicht übereinstimmt.

Bibliografía

1. DIETRICH A. — Über Wesen und Ursache der Krebskrankheit. Chemie und Krebs. — 1. — (1940).
2. LETRE. — Die Gewebezüchtung als Hilfsmittel chemischer Krebsforschung. — Chemie und Krebs. — 85. — (1940).
3. SCHULEMANN. — Zum heutigen Stand der Carcinomforschung. Chemie u. Krebs. — 16. — (1940).
4. LUCAS GALLEGU J. — Aplicaciones de la reacción de Abderhalden al diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos. — Tesis doctoral. 1942).

5. LUCAS GALLEGO J. — Aportaciones al diagnóstico bioquímico del cáncer. — Medicina. Mayo (1944).
6. SANTOS RUIZ A., LUCAS GALLEGO J. — Metabolismo del glutatión en el cáncer. I. Glutatión en sangre total. — Medicina. — 181. — 3 (1943).
SANTOS RUIZ A., LUCAS GALLEGO J. y BRIEVA ANDRADE A. — II. Glutatión en la sangre total y en el plasma. — Medicina. Marzo (1945).
7. PORTILLO R. — Fundamentos y aplicaciones del método polarográfico. — Anales de Física y Química. — 272. — 3^a (1944).
8. BRDICKA — Polarographie. Die Methoden der Fermentforschung. — 3. — 614 (1940).
9. BRDICKA. — 1. anterior. — 613.
10. BRDICKA. — Serologische Untersuchungen mit Hilfe der Polarographischen Methode und ihre Bedeutung für die Krebsdiagnostik. — Acta d. internat. Vereinig. f. Krebsbekämpfung. — 31 (1938).
11. WENIG u. JIROWEC. — Über die polarographische Reaktion der mit ultravioletten Licht bestrahlten Eiweißstoffe. — Biochem. Z. 295. — 405. — (1938).
12. TROPP C., L. JULING u. F. GEIGER. — Polarographischen Eiweißuntersuchungen III Albumin, Globulin, Fibrinogen, Plasma u. Serum. — Hoppe-Seylers. Z. 262, 225 (1939).
13. BRDICKA. — Biochem. Z. 272, 104 (1934).
14. BRDICKA. — Nature, 139, 330, 1020 (1927); Acta Inter. Unio. contra Canc. 3. — 13 (1938). — Wien. med. Wschr. 33. — 1186 (1937).
15. BRDICKA. — I. c. 10. Die Anwendung der polarographischen Methode Professor Heyrovskys für die serologische Diagnostik des Krebses. — Revue des Gesundheitswesens 20. 5. (1938).
16. BRDICKA. — Zur Frage nach der Natur der polarographisch feststellbaren Serumveränderungen bei Krebs. — Klin. Wschr. 18. — 305 (1939).
17. TROPP. — Klin. Wschr. 17, 1141 (1938)
18. WEDEMAYER u. DAUR. — Z. Krebsforschung 49, 10 (1939).
19. EULER u. SKARZINSKY. — Biochemie der Tumoren. 232 (1942).
20. WALDSCHMIDT-LEITZ u. MAYER. — Z. f. physiol. Chem. 261, 1 (1939).
21. MEYER-HECK. — Z. krebsforsch. 49, 570 (1940).
22. BRDICKA. — Nature, 139, 330, 1020 (1937)
23. BERNHARD. — Arch. klin. Chir. 193, 543 (1938).
24. WEDEMAYER u. DAUR. — Z. Krebsforschung, 49, 10 (1939).
25. TROPP. — Klin. Wschr., 17, 1141 (1938).
26. WALDSCHMIDT-LITZ. — Ang. Chem. 51, 324 (1930).
27. FEIKEL. — Zbl. Gynäk, 647 (1939).
28. MEYER-HECK. — Z. Krebsforschung, 49, 570 (1940).

29. BRDICKA. — Acta inter, Vereinigung für Krebsbekämpfung. 3-13 (1938).
30. SCHMIDT H. W. — Z. Krebsforschung. 50, 339 (1940).
31. WALDSCHMIDT-LEITZ u. KARL MAYER. — Erfahrungen zur polarografischen Krebdiagnose. — 261. — 1-2 (1939).
32. BERG, HENRIQUES u. SCHOUSBOE. — Nature, 141, 751 (1938).
33. FORT, BRDICKA, OTT a VORISKOVÁ. — Pathologické změny serových bílkovin a možnosti polarografického vyšetřování ser karcinomatiku. — Zvláštní otisk z Časopisu lékařských 81; 1181 (1942).
BRDICKA. — Critical remarks concerning the nature of the polarographic serum reactions for cancer. Acta radiologica et cancerologica Bohemiae et Moraviae (1939).
BRDICKA, NOVAK and KLUMPAR. — Critical examination of the polarographic test for cancer in deproteinated sera. Acta radiologica et Cancerologica Bohemiae et Moraviae (1942).