

## Zur Bewertung der Serum-Cholinesteraseaktivität in Leichenblut bei Verdacht auf eine E 605-Vergiftung

M. Geldmächer-v. Mallinckrodt, H. H. Lindorf, M. Petenyi,  
U. Rabast und H. Weiß

Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (BRD)

Eingegangen am 6. August 1974

### Concerning the Evaluation of the Activity of Serum Cholinesterase in Autopsy Blood in Cases of Poisoning by Parathion

*Summary.* In the blood of patients suffering from poisoning by alkyl phosphates the activity of serum cholinesterase is a good criterion for verifying this intoxication, especially if, in addition, the possibility of reactivation by PAM is tested. In autopsy blood, however, corresponding measurements correlate poorly with the anamnesis and the toxicological analysis. Often a relatively high activity of serum cholinesterase goes along with poor reactivation by PAM, though the toxicological analysis indicate poisoning by parathion. We have therefore investigated the influence of time and temperature on the activity of human serum cholinesterase after incubation with paraoxon ( $c = 10^{-6}$  m) *in vitro*. The tests proved that temperature in particular is of considerable influence on the spontaneous reactivation of serum cholinesterase and on the possibility of its reactivation by PAM. This makes it difficult to evaluate the measurements in autopsy blood. It is of the greatest importance to bring down the temperature of the specimen to about 4°C and to proceed to the examination as soon as possible.

*Zusammenfassung.* Während die in frischen, vom Lebenden entnommenen Blutproben gemessene Aktivität der menschlichen Serum-Cholinesterase ein gutes Kriterium für das Vorliegen einer Vergiftung mit Alkylphosphaten wie z. B. E 605 darstellt, insbesondere dann, wenn zusätzlich die Reaktivierungsmöglichkeit mit PAM geprüft wird, bringen entsprechende Messungen bei Leichenblut häufig Ergebnisse, die in schlechter Korrelation zur Vorgesichte und den toxikologischen Untersuchungsergebnissen stehen. Durch *in vitro*-Versuche unter Zusatz von E 600 wurde deshalb der Einfluß von Zeit und Temperatur auf die Aktivität der menschlichen Serum-Cholinesterase und ihre Reaktivierbarkeit mit PAM untersucht. Nach den erhaltenen Ergebnissen beeinflußt insbesondere die Temperatur die für die Größe des Meßwertes wichtigsten Faktoren, Spontanreaktivierung und Reaktivierbarkeit mit PAM, so stark, daß die Aussage im Einzelfall wenig Beweiswert haben kann. Entscheidend wichtig sind eine rasche Gewinnung der Blutprobe, Kühlung auf etwa 4°C sowie eine baldige Untersuchung.

*Key words:* Cholinesterase, E 605-Vergiftung — E 605-Vergiftung, Serum-Cholinesteraseaktivität in Leichenblut — Vergiftungen, E 605.

### Einleitung

Als wesentlicher Angriffspunkt der Alkylphosphate gelten die Cholinesterasen. Einfach meßbar auch beim Lebenden ist besonders die Serum-Cholinesterase (EC 3.1.1.8). Eine erniedrigte Aktivität dieses Fermentes zu Lebzeiten und post-

mortal kann ein wichtiger Hinweis auf eine Vergiftung z. B. mit E 605 (Parathion, 0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-thiophosphat) sein.

Die Aktivität der Serum-Cholinesterase weist starke interindividuelle Unterschiede auf, ist jedoch für ein und dasselbe Individuum recht konstant (Wetstone u. La Motta, 1965). Im Vergiftungsfall mit herabgesetzter Aktivität ist aber der Ausgangswert im allgemeinen nicht bekannt. Das erschwert die Beurteilung des Ausmaßes der Hemmung erheblich. Außerdem gibt es andere Faktoren, die einen Einfluß auf die Aktivität haben können:

1. Die begrenzte Stabilität des Fermentes post mortem und bei Aufbewahrung *in vitro*.

Hierbei hat sich gezeigt, daß im allgemeinen die Serum-Cholinesterase sehr stabil ist (Lausen, 1964; Pribilla, 1957; eigene Untersuchungen), gegen Einfrieren zum Teil allerdings recht empfindlich sein kann und dann u. U. mit erheblichem Aktivitätsverlust reagiert (Johnston u. Huff, 1965). Auch starke Fäulnis kann die Aktivität auf Werte absenken, wie sie bei Alkylphosphatvergiftungen beobachtet werden (s. z. B. Friedberg u. Sakai, 1958).

2. Hemmbarkeit auch durch viele andere Wirkstoffgruppen. Diese sind ausführlich bei Friedberg u. Sakai (1958) aufgeführt.

3. Genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede bis hin zum seltenen sogenannten „silent gene“, bei dem von vornehmlich keinerlei meßbare Aktivität mehr gegeben ist (Goedde *et al.*, 1967).

Deshalb empfehlen Friedberg u. Sakai, basierend auf den Ergebnissen von Wilson (1951) und Wilson *et al.* (1955), zusätzlich einen Reaktivierungsversuch mit einem Reaktivator wie z. B. PAM (2-Pyridinaldoximmethyljodid) *in vitro* durchzuführen. Als wichtigstes Kriterium verwenden sie den Quotienten

$$\frac{\text{Cholinesteraseaktivität ohne PAM}}{\text{Cholinesteraseaktivität mit PAM}} = \text{IR}$$

als „Index der Reaktivierbarkeit“. Ist  $\text{IR} \leq 1$ , so liege mit Sicherheit eine Alkylphosphatvergiftung vor. Unvergiftete Cholinesterase wird durch PAM gehemmt, da alle Reaktivatoren auch eine hemmende Wirkung auf Cholinesterasen haben (Zech *et al.*, 1967; Zech, 1969), was zu einem  $\text{IR} > 1$  führt.

Schon in klinischen Fällen mit Blutentnahme beim Lebenden gibt es hierzu widersprechende Angaben. Während manche Autoren und auch wir in unserer klinisch-toxikologischen Praxis bei E 605-Vergiftungen mit Untersuchung von frischem Blut eine Serum-Cholinesteraseaktivität weit unterhalb der Norm mit guter Reaktivierbarkeit durch PAM häufig gesehen haben, führt z. B. Back (1969) aus, daß er in keinem Falle in Blutproben von Patienten mit einer amnästisch gesicherten Alkylphosphatvergiftung eine Aktivitätserhöhung der Serum-Cholinesterase nach Zusatz von Toxogonin, das dem PAM nahe verwandt ist, finden konnte. (Back hatte seine Blutproben von außerhalb zugeschickt erhalten.)

Bei Todesfällen infolge E 605-Vergiftung fand Lausen (1964) zwar eine verminderte Cholinesteraseaktivität im Gesamtblut, jedoch keinerlei Beeinträchtigung der Serum-Cholinesteraseaktivität bei Verwendung von Butyrylcholin als Substrat.

Pribilla (1957) stellte in 11 Fällen von tödlicher E 605-Vergiftung für die Serum-Cholinesterase Werte zwischen 56 und 21% der Norm fest. (Der Mittelwert von

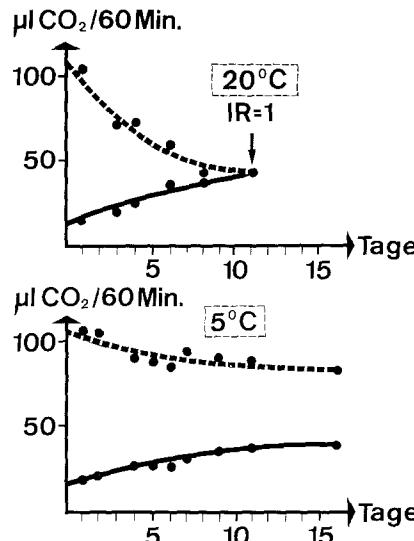


Abb. 1. Überlebte E 605-Vergiftung, einmalige Blutentnahme vor Behandlungsbeginn. Aktivität der Serum-Cholinesterase, gemessen ohne (—) und mit (- - -) PAM zu verschiedenen Zeiten nach Aufbewahrung bei 20 und 5°C

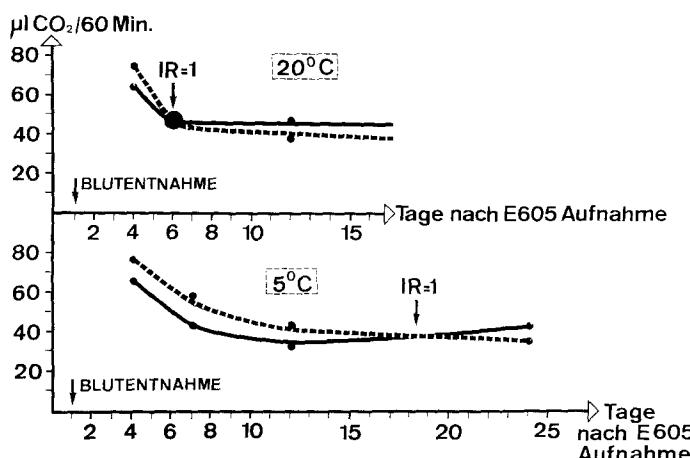


Abb. 2. Tödliche E 605-Vergiftung (Fall 1). Aktivität der Serum-Cholinesterase im Leichenblut, gemessen ohne (—) und mit (- - -) PAM zu verschiedenen Zeiten nach Aufbewahrung bei 20 und 5°C

Leichenserien (keine Alkylphosphatvergiftungen) und Seren gesunder Lebender war praktisch identisch.) Alle an Leichenserien nach E 605-Vergiftung bestimmten Werte lagen deutlich außerhalb der  $2\sigma$ -Grenze.

Bei 7 menschlichen Vergiftungsfällen mit E 605 wurde von Friedberg u. Sakai (1958) die Cholinesteraseaktivität vor und nach Reaktivierung mit PAM bestimmt. Bei Messung innerhalb der ersten Tage lag der IR zwischen 0,17 und 0,67.

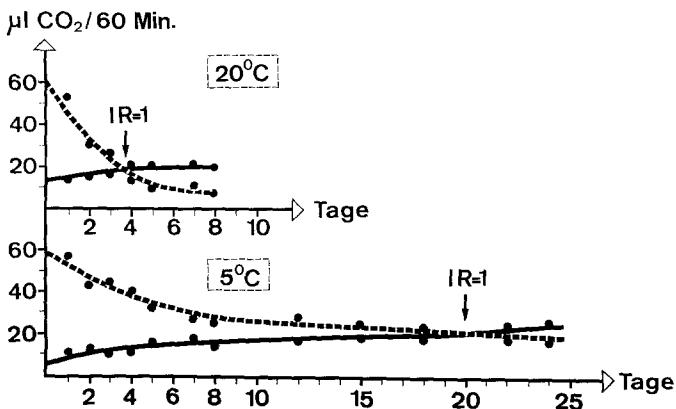


Abb. 3. Tödliche E 605-Vergiftung (Fall 2). Aktivität der Serum-Cholinesterase im Leichenblut, gemessen ohne (—) und mit (---) PAM zu verschiedenen Zeiten nach Aufbewahrung bei 20 und 5°C

Bei einigen späteren Messungen mit einer Aufbewahrungsduer von 20—57 Tagen war dagegen keinerlei Reaktivierung mehr feststellbar, vielmehr zeigte sich ein an sich für normales Serum typischer IR von etwa 1,15, wobei zum Teil die Aktivität in der Nähe der Norm lag.

Auch wir hatten bei einem überlebten und zwei tödlichen Vergiftungsfällen mit E 605, in denen wir die Serum-Cholinesteraseaktivität und die Reaktivierbarkeit nach Friedberg u. Sakai in der Warburg-Apparatur über längere Zeit verfolgten, vergleichbare Ergebnisse (Abb. 1—3).

Ein IR = 1 wurde relativ rasch, nämlich nach 4—11 Tagen erreicht, wenn die Seren bei 20°C aufbewahrt wurden. Erfolgte die Aufbewahrung der Seren bei +5°C, so blieb der IR bis zu 20 Tagen oder länger < 1.

Friedberg u. Sakai (1958) führten zu dieser Problematik systematische Untersuchungen, allerdings an Tierseren, mit E 600 (Paraoxon, 0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-phosphat), dem toxischen Stoffwechselprodukt des E 605, durch. Solche Untersuchungen sind nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. So stellten z. B. Hahn u. Henschler (1969) fest, daß durch E 605 *in vivo* gehemmte Hund Serum-Cholinesterase durch Toxogenin überhaupt nicht reaktivierbar ist. Durch E 605 *in vivo* gehemmte Gehirn-Cholinesterase von Hühnchen dagegen kann bei entsprechender Lagerung nach einigen Tagen spontan wieder vollständig reaktiviert sein (Karlog u. Poulsen, 1963).

Als Wesentliches bestätigen die Untersuchungsergebnisse von Friedberg u. Sakai (1958), daß nach Vergiftung von Serum-Cholinesterase *in vitro* mit E 600 zwei Vorgänge parallel laufen, nämlich eine gewisse Zunahme der Aktivität sowie eine Abnahme der Reaktivierbarkeit, und zwar als Funktion von Zeit und Temperatur derart, daß bei 4°C beide Vorgänge langsamer ablaufen als bei 20°C. Die Spontanreaktivierung betrug bei Pferdeserum bis zu 60% (Abb. 4).

Theoretisch wird die Spontanreaktivierung alkylphosphatvergifteter Cholinesterase als langsames Abhydrolyseren des Phosphorsäurerestes, die abnehmende

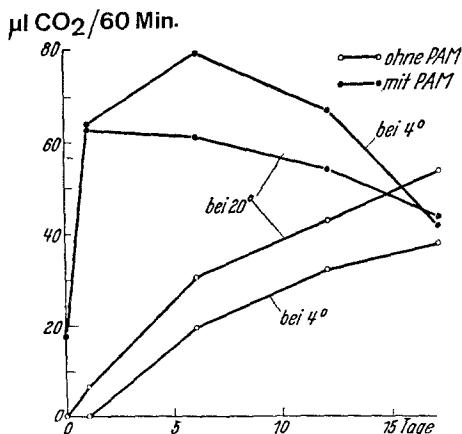


Abb. 4. Pferdeserum, vergiftet mit E 600 ( $10^{-5}$  m). Cholinesteraseaktivität mit und ohne PAM ( $10^{-3}$  m), verschiedene Zeiten nach der Vergiftung bei Aufbewahrung im Kühlschrank, bei Zimmertemperatur (nach Friedberg u. Sakai, 1958)

Reaktivierbarkeit durch „Umphosphorylierung“ oder Desalkylierung des Phosphatrestes gedeutet (Koelle, 1963), wobei auch eine Abhängigkeit vom pH-Wert bestehen kann (Hovanek *et al.*, 1972).

Wir führten nun gleichfalls systematische Untersuchungen durch, wobei wir menschliches Serum und E 600 sowie PAM als Reaktivator verwendeten.

### Methode

In den Versuchen wurde über längere Zeit die Aktivität der menschlichen Serum-Cholinesterase einmal ohne Zusatz, weiter nach Inkubation mit E 600 ( $c = 3 \times 10^{-6}$  m), sowohl bei Aufbewahrung im Kühlschrank ( $5^\circ\text{C}$ , 19 Seren) als auch bei Zimmertemperatur ( $20^\circ\text{C}$ , 11 Seren) sowie bei  $37^\circ\text{C}$  (19 Seren) gemessen und bei den vergifteten Seren jeweils noch die Aktivität nach Inkubation mit PAM ( $c = 10^{-3}$  m) nach Friedberg u. Sakai (1958) manometrisch in der Warburg-Apparatur bestimmt.

Da die  $I_{50}$  der menschlichen Serum-Cholinesterase für E 600 bei etwa  $1,6 \times 10^{-8}$  m liegt (Geldmacher-v. Mallinckrodt *et al.*, 1969a), wurde mit der gewählten E 600-Konzentration bei allen Seren zunächst eine völlige Hemmung der Cholinesterase erreicht.

### Ergebnisse

Die mittlere Aktivität von 80 unvergifteten frischen Seren gesunder Erwachsener betrug bei diesem Verfahren  $188 \pm 40 \mu\text{l CO}_2/\text{Std}$ .

Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde jede später gemessene Aktivität in Prozent der zu Beginn der Versuchsreihe bestimmten Aktivität des jeweiligen nichtvergifteten Serums angegeben. (Das bedeutet für die bei  $37^\circ\text{C}$  durchgeführten Untersuchungen einen gewissen Fehler, da hier die Aktivität unvergifteter Seren bei längerer Aufbewahrung abnahm, wie Tabelle 1 zeigt. Bei  $5$  und  $20^\circ\text{C}$  war während der Dauer der Versuche ein signifikanter Aktivitätsverlust bei unvergifteten Seren nicht festzustellen.)

Tabelle 1

Änderung der Aktivität der Serum-Cholinesterase innerhalb von 8 Tagen bei 5 und 37°C

Aufbewahrungs-temperatur	n	Mittlere Endaktivität in Prozent der Ausgangsaktivität
5°C	20	96,7 ± 5,13
37°C	20	75,0 ± 4,71

Tabelle 2. Mit E 600 ( $c = 3 \times 10^{-6} \text{ m}$ ) vergiftete menschliche Seren, aufbewahrt bei 5, 20 bzw. 37°C; Cholinesteraseaktivität ohne ( $\bar{X}_1$ ) und mit ( $\bar{X}_2$ ) PAM, gemessen bis zu 15 Tagen nach der Vergiftung. Angabe der gemessenen Aktivität in Prozent der Aktivität des jeweiligen unvergifteten Serums

5°C, n = 19

Aktivität	Tag nach Vergiftung								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
$\bar{X}_1$	0	3,1	5,4	6,2	8,3	9,8	11,2	12,9	13,7
$\sigma$		1,5	2,3	2,5	2,5	2,9	3,3	3,4	4,1
$\bar{X}_2$		87,7	82,8	75,4	67,9	59,6	50,4	47,2	41,7
$\sigma$		15,3	14,3	14,3	15,2	12,9	12,0	10,4	10,7

20°C, n = 11

Aktivität	Tag nach Vergiftung						
	0	2	5	7	10	12	15
$\bar{X}_1$	0	17,8	21,6	23,0	24,2	24,6	24,9
$\sigma$		5,9	5,9	6,9	7,1	7,0	6,6
$\bar{X}_2$		64,6	43,9	34,2	25,8	23,3	20,9
$\sigma$		4,6	3,9	3,6	4,9	5,5	5,9

37°C, n = 19

Aktivität	Tag nach Vergiftung								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
$\bar{X}_1$	0	14,0	18,3	21,6	22,3	23,2	23,3	22,9	22,7
$\sigma$		4,9	4,9	6,6	6,6	5,9	6,7	6,3	5,9
$\bar{X}_2$		57,8	46,2	36,6	32,0	26,8	24,8	23,7	23,6
$\sigma$		11,1	7,7	12,0	9,4	6,2	5,4	4,9	5,3

In Tabelle 2 ist die über längere Zeit verfolgte Aktivität der vergifteten Seren nach Aufbewahrung bei 5, 20 und 37°C ohne und mit PAM-Zusatz angegeben. Abb. 5 gibt den Verlauf der entsprechenden Mittelwerte wieder.

### Diskussion

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die Spontanreaktivierung (Abb. 5, A) ein von der Temperatur in geringem Maße abhängiger Vorgang ist, der bei der gewählten E 600-Konzentration und 20 bzw. 37°C Aufbewahrungs-temperatur innerhalb von wenigen Tagen eine Aktivitätszunahme bis auf 25% des Ausgangswertes bringt. Dieser Wert bleibt nach Erreichen für den weiteren Beobachtungszeitraum konstant. Bei 5°C war über 8 Tage eine ständige Zunahme der Aktivität bis auf 14% des Ausgangswertes festzustellen. (In forensischen Fällen kann die Spontanreaktivierung offenbar ausbleiben, vgl. Abb. 2.)

Die nach Zusatz von PAM gemessenen Aktivitäten der vergifteten Seren (Abb. 5, B) sind nicht mit der Reaktivierbarkeit durch PAM gleichzusetzen. Vielmehr muß erst ein Betrag, der etwa dem jeweils auf die Spontanreaktivierung zurückzuführenden Anteil der nach PAM-Zusatz gemessenen Aktivität entspricht, abgezogen werden. Die Abnahme der Reaktivierbarkeit geben dann die Kurven C in Abb. 5 wieder. Man erkennt, daß diese stark temperaturabhängig ist. Während sie bei den bei 5°C aufbewahrten vergifteten Seren relativ langsam abfällt, ist sie

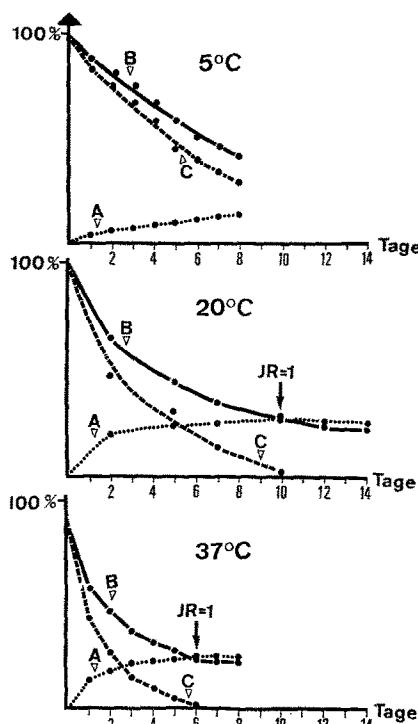


Abb. 5. Einfluß von Temperatur und Zeit auf Spontanreaktivierung und Reaktivierbarkeit mit PAM bei mit E 600 ( $c = 10^{-6}$  m) *in vitro* vergifteten menschlichen Seren. Aufbewahrungs-temperaturen: 5°C ( $n = 19$ ), 20°C ( $n = 11$ ) und 37°C ( $n = 19$ ). A = Cholinesteraseaktivität ohne PAM (Spontanreaktivierung). B = Cholinesteraseaktivität mit PAM ( $c = 10^{-3}$  m). C =  $B - A$  = Reaktivierbarkeit mit PAM. Mittelwerte; Aktivität ausgedrückt in Prozent der Ausgangsaktivität der Seren vor Vergiftung mit E 600 (vgl. Tabelle 2)

bei Aufbewahrung bei 20°C nach 10 Tagen, bei 37°C schon nach 6 Tagen völlig aufgehoben, was sich in IR = 1 (Schnittpunkt von A und B in Abb. 5) ausdrückt.

Die Temperatur stellt also offenbar einen wesentlichen Faktor für die Abnahme der Reaktivierbarkeit mit PAM dar.

Über das Verhalten der Körpertemperatur nach dem Tode ist für den Menschen (s. z. B. Spann *et al.*, 1968; Reinmann, 1968) bekannt, daß sie sich zunächst etwa 5 Std auf einem Plateau bewegt und erst dann langsam mit 1°C pro Stunde abfällt. Je nach dem Zeitpunkt der Blutentnahme, die häufig erst 1—2 Tage post mortem erfolgen kann, ist also das ganze System über relativ lange Zeit einer Temperatur ausgesetzt, die höher ist als die Raumtemperatur. Hinzu kommt u. U. die Zeit des Transportes unter ungenügender Kühlung bis zu einer schließlich Aufbewahrung des Serums im Kühlschrank. Das kann die schlechte Reaktivierbarkeit von Leichenblutproben erklären, selbst dann, wenn, wie in unserem zweiten tödlichen Vergiftungsfall (Abb. 4), die Blutentnahme sowie die Bestimmung schon etwa 8—10 Std post mortem erfolgen konnten.

Man muß deshalb die grundsätzliche Forderung erheben, eine Untersuchung der Serum-Cholinesteraseaktivität einschließlich der Reaktivierungsmöglichkeit mit PAM so rasch wie möglich nach dem Tode durchzuführen und Seren nur im Kühlschrank bei 5°C aufzuheben. Findet man dabei eine deutlich erniedrigte Aktivität und einen IR < 1,0, so deutet das mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Vergiftung mit bestimmten Alkylphosphaten wie z. B. E 605 hin. Allerdings schließen eine relativ hohe Aktivität und ein IR > 1 eine solche Vergiftung nicht aus, da insbesondere bei Aufbewahrung über längere Zeit bei höherer Temperatur durch Aktivitätszunahme sowie Abnahme der Reaktivierbarkeit mit PAM das Bild verschleiert werden kann.

Bei der praktischen Durchführung muß berücksichtigt werden, daß nur wenige Substrate für eine Messung in Gegenwart von PAM oder auch anderen Reaktivatoren geeignet sind. Zu den brauchbaren Substraten gehören Acetylcholin und Butyrylcholin, nicht jedoch z. B. die entsprechenden Thioderivate, die in käuflichen Sets als Substrat enthalten sind (Geldmacher-v. Mallinckrodt *et al.*, 1969 b).

Mit unseren Ergebnissen in Einklang stehende Werte hatte Macholz (1970) bei Verwendung von Leichenbluthämolsat und E 600 sowie Toxogenin, allerdings in relativ geringer Konzentration, als Reaktivator (Aufbewahrungstemperatur 20°C, △ pH-Methode).

Es ist aber daran zu denken, daß mit Erythrocyten- und Serum-Cholinesterase, E 600 sowie PAM oder Toxogenin als Reaktivator erhaltene Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Cholinesterasen, Alkylphosphate und Reaktivatoren übertragbar sind.

### Literatur

- Back, P.: Zur Reaktivierung der Acetylcholinesterase und Cholinesterase. Z. klin. Chem. 7, 301 (1969)
- Friedberg, K. D., Sakai, F.: Spezifischer Nachweis von Vergiftungen mit Alkylphosphaten (E 600, E 605, Systox) in Blut und Hirngewebe mit Hilfe eines fermentreaktivierenden Antidots (Pyridin-Aldoxim-Methjodid, PAM). Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 47, 580 (1958)
- Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Rabast, U., Lindorf, H. H.: Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-phosphat). Arch. Toxikol. 25, 223 (1969 a)

- Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Urbach, H. J., Kittel, H., Lindorf, H. H.: Zur Messung der in vivo- und in vitro-Reaktivierbarkeit alkylphosphatvergifteter Serumcholinesterase durch 2-PAM und Toxogonin mit verschiedenen Substraten. *Z. klin. Chem.* **7**, 480 (1969 b)
- Goedde, H. W., Doenicke, A., Altland, K.: Pseudocholinesterasen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Hahn, H. L., Henschler, D.: Zur Reaktivierbarkeit phosphorylierter Cholinesterasen durch Obidoximchlorid (Toxogonin) in vivo. *Arch. Toxikol.* **24**, 147 (1969)
- Hovanec, J. W., Lieske, C. N.: Spontaneous reactivation of acetylcholinesterase inhibited with para-substituted phenyl methylphosphonochlorides. *Biochem. J.* **11**, 1051 (1972)
- Johnston, D. G., Huff, W. C.: Stability of cholinesterase in frozen plasma. *Clin. Chem.* **11**, 729 (1965)
- Karlog, O., Poulsen, E.: Spontaneous and pralidoxime-induced re-activation of brain cholinesterase in the chicken after fatal nitrostigmine (parathion) poisoning. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **20**, 174 (1963)
- Koelle, G. B.: Cholinesterases and anticholinesterase agents. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Ergänzungswerk (Hrsg. O. Eichler und A. Farah), Bd. 15. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963
- Lausen, H. H.: Cholinesterase activities of human autopsy blood with special reference to phosphostigmine poisoning. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **21**, 76 (1964)
- Machholz, J.: Der Nachweis der ungehemmten und der mit Systox, E 605 und Mintacol gehemmten Cholinesterase nach Reaktivierung mit dem spezifischen Antidot Toxogonin im menschlichen Frisch- und Leichenblut. Dissertation, Freiburg 1970
- Pribilla, O.: Die Bestimmung der Serumcholinesterase an der Leiche. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **46**, 79 (1957)
- Reinmann, W.: Über den Auskühlungsmodus der Leiche. *Beitr. gerichtl. Med.* **24**, 57 (1968)
- Spann, W., Liebhardt, E., Terfloth, P.: Fortlaufende postmortale Temperaturmessung in der Leber und in der Muskulatur der unteren Extremitäten. *Akt. Fragen Gerichtl. Med.* **3**, 243 (1968)
- Wetstone, H. J., La Motta, R. V.: The clinical stability of serum cholinesterase activity. *Clin. Chem.* **11**, 653 (1965)
- Wilson, I. B.: Acetylcholinesterase, XI. Reversibility of tetraethylpyrophosphate inhibition. *J. biol. Chem.* **190**, 111 (1951)
- Wilson, I. B., Ginsburg, S.: A powerful reactivator of alkylphosphateinhibited acetylcholinesterase. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **18**, 168 (1955)
- Zech, R.: Über die Hemmung der Acetylcholin-Esterase und Cholinesterase durch Pyridiniumoxime. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **350**, 1415 (1969)
- Zech, R., Erdmann, W. D., Engelhard, H.: Grenzen der Therapie mit Oximen bei Vergiftungen mit insecticiden Alkylphosphaten. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 1196 (1967)

Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt  
Institut für Rechtsmedizin der Universität  
D-8520 Erlangen, Universitätsstraße 22  
Bundesrepublik Deutschland