

(Aus der Bakteriologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin.)

## Die gerichtlich-medizinische Bedeutung der serologischen Eigenschaften M und N von Landsteiner und Levine<sup>1</sup>.

Von  
F. Schiff.

*Landsteiner* und *Levine* haben vor mehreren Jahren Bluteigenschaften beschrieben, welche unabhängig von den Blutgruppenmerkmalen A und B eine Typendifferenzierung des Menschen erlauben. Sie wiesen drei neue Eigenschaften nach, welche sie als die „Faktoren“ M, N und P bezeichneten, und stellten fest, daß nunmehr unter Berücksichtigung der Unterteilung des A-Merkmals (A groß und A klein von *Dungern* und *Hirschfeld*) serologisch 36 verschiedene Klassen unterschieden werden können.

Da auch die neuen Merkmale — ebenso wie die alten Blutgruppeneigenschaften — erblich bedingt sind (*Landsteiner* und *Levine*), so eröffnete sich hier die Möglichkeit einer Erweiterung der serologischen Abstammungsuntersuchung. Selbstverständlich aber konnte nicht daran gedacht werden, die neuen Merkmale ohne eine sehr eingehende Kenntnis aller Einzelheiten in die gerichtliche Praxis zu übernehmen, und es war auch nicht gesagt, daß nun auf einmal alle 36 Klassen gleichberechtigt bei der Abstammungsprüfung herangezogen werden sollten. Es sprach vielmehr manches dafür, daß bezüglich der praktischen Brauchbarkeit den vererbten Bluteigenschaften M und N die bedeutsamste Rolle zufallen würde.

Erfolgt nämlich die Vererbung der Eigenschaften M und N mit der gleichen Zuverlässigkeit wie die der Blutgruppeneigenschaften A und B, so war zu erwarten, daß sich mit einem Schlage die Aussicht, die Nichtvaterschaft eines zu Unrecht angegebenen Mannes nachzuweisen, verdoppeln würde. Dagegen war von der Unterteilung der A-Eigenschaft und ebenso von einer Berücksichtigung des Faktors P nur eine geringere Verbesserung der Ausschließungsaussichten zu erhoffen.

Alles kam darauf an, ob es sich bei den Eigenschaften M und N um ein stets sicher abgrenzbares, unveränderliches und gesetzmäßig

<sup>1</sup> Vorgetragen am 26. VI. 1931 in der Berliner Forensisch-medizinischen Vereinigung.

vererbbares Merkmal handelt oder nicht. Deshalb habe ich mich bemüht, durch eigene Erfahrung zu einem Urteil über die Bedeutung der Faktoren M und N zu gelangen.

Angesichts der großen Verantwortung, die demjenigen zufällt, welcher zum erstenmal die Anwendbarkeit einer derartig weitreichenden neuen Methode für die gerichtlich-medizinische Praxis befürwortet, habe ich mit einem endgültigen Urteil lange zurückgehalten. Ich glaube aber, diese Zurückhaltung nunmehr aufgeben zu dürfen, nachdem ich in 4jähriger experimenteller Beschäftigung mit den neuen Eigenschaften M und N fast täglich Gelegenheit hatte, mich mit der Methodik genauestens vertraut zu machen, die theoretisch und praktisch in Betracht kommenden Fehlerquellen abzuschätzen und die Leistungen des Verfahrens kennenzulernen. Die Gesamtheit meiner Erfahrungen läßt mich nicht mehr daran zweifeln, daß die Entdeckung von *Landsteiner* und *Levine* wirklich einen grundlegenden Fortschritt für die serologische Abstammungsprüfung darstellt.

### 1. Die Grundlagen für den Nachweis der Eigenschaften M und N.

Für den Nachweis serologischer Eigenschaften des Blutes stehen grundsätzlich 2 Typen von Reagenzien zur Verfügung: Immunsera und Normalsera. Im allgemeinen verwendet die serologische Diagnostik zum Nachweis bestimmter Antigene fast ausschließlich Immunsera. Die Immunisierung erlaubt es, in einem Serum gerade die gewünschten Antikörper aufs äußerste anzureichern; man kann dann mit starken Verdünnungen des Serums (oder u. U. auch des Antigens) arbeiten, so daß die Vielheit normaler Antikörper, welche im unverdünnten Serum störend wirken könnte, von vornherein entfällt.

Nur für den Nachweis serologischer Unterschiede *innerhalb der Spezies* verwendet man mit Vorliebe Normalserum, und zwar Normalserum der gleichen Tierart. Der Nachweis der Blutgruppeneigenschaften A und B wird praktisch fast ausschließlich mit isoagglutinierendem Normalserum geführt. Normalsera erlauben selbstverständlich nur den Nachweis solcher Substanzen, für die Isoantikörper zufällig bzw. aus uns noch nicht bekannter Ursache, spontan gebildet werden. Es war nun von vornherein keineswegs ausgeschlossen, daß es außer den mit normalen Antikörpern reagierenden Gruppenstoffen A und B auch noch andere individuelle oder gruppenmäßig verteilte Substanzen geben könnte, welche zufällig nicht im Normalserum auf präformierte Antikörper stoßen.

Waren diese Substanzen ebenso wie A und B Antigene, so war der Weg für ihren Nachweis vorgezeichnet: man mußte versuchen, durch *Immunisierung* spezifische Antikörper zu gewinnen. Dieses Verfahren ist erstmalig und sofort mit großem Erfolg von *Ehrlich* und *Morgen-*

*roth* in ihren berühmten Versuchen an Ziegen benutzt worden. Bei Immunisierung von Ziegen mit dem Blute anderer Ziegen wurden Isolysine erhalten, welche nur auf das Blut bestimmter Ziegen wirkten, also wie wir heute sagen, gruppenspezifisch waren. Ähnliche Ergebnisse sind seither auch für einige andere Tierarten erzielt worden.

Der hier eingeschlagene Weg, durch Erzeugung von *Isoantikörpern* serologische Typen innerhalb der Art nachzuweisen, ist beim *Menschen* befriedigend nicht durchzuführen. Bluttransfusionen bieten für das systematische Experiment keinen ausreichenden Ersatz.

Es wurde aber frühzeitig, zuerst von *Landsteiner*, später von *v. Dungern* und *Hirschfeld*, gezeigt, daß es zur Gewinnung gruppenspezifischer Immunkörper nicht notwendig ist, mit *Isoantikörpern* zu arbeiten, also Immuntiere derjenigen Spezies zu verwenden, bei der die Gruppendifferenzierung untersucht werden soll. Schon 1902 hat *Landsteiner* Immuntierkörper gegen menschliche Gruppeneigenschaften beim Kaninchen erhalten, ein Befund, der seither vielfach bestätigt worden ist.

Allerdings erhält man bei derartigem Vorgehen im Immunserum nicht ausschließlich die gewünschten gruppenspezifischen Antikörper, sondern daneben und sogar zumeist überwiegend noch Antikörper, welche artspezifisch mit dem Blute aller Individuen der das Antigen liefernden Tierart reagieren. Diese Artantikörper aber lassen sich durch elektive Absorption ausschalten, so daß schließlich in dem Immunserum nur der Gruppenantikörper verbleibt.

Ein derartiges Vorgehen ist wie gesagt auch für die Untersuchung von Menschenblut anwendbar und für die Gruppeneigenschaften A und B auch seit langem angewendet worden.

Im Prinzip aber mußte der gleiche Weg auch für den Nachweis noch unbekannter und von den Bluteigenschaften A und B unabhängiger Merkmale X, Y, Z usw. gangbar erscheinen. Daß er tatsächlich zum Ziele führt, ist durch die Untersuchungen von *Landsteiner* und *Levine* gezeigt worden. Ich kann mir nicht versagen, ihre erste vorläufige Mitteilung hierüber im Wortlaut wiederzugeben. Sie ist betitelt: A new agglutinable Factor differentiating individual human bloods, und besteht nur aus 3 Sätzen, die allerdings das Wesentliche mit aller Klarheit zum Ausdruck bringen:

„By absorbing a number of anti-human blood immune sera from rabbits with the blood corpuscles of certain individuals regardless of the group, fluids were obtained from a few sera which give a sharp differentiation of individual human bloods within the common blood groups.

Among 116 individuals selected from the four blood groups the distribution of the agglutinable factor (which may be designated as M) was as shown in Table II.

This reaction is distinguished by its intensity from some others known to show individual differences within the groups such as the reactions with cold agglutinins.

This is a preliminary report.“

Zur Erläuterung werden 2 Tabellen über Versuche beigegeben. Man sieht z. B., daß ein Kaninchenimmunserum nach Absorption mit dem Blute P. L. (Gruppe A) dieses Blut nicht mehr, wohl aber noch drei andere Blutproben der gleichen Gruppe agglutiniert hat.

Dieses Beispiel zeigt, wie man vorgehen muß, wenn man einen solchen neuen Faktor X nachweisen will. Zunächst hat man sich Immunsere gegen Menschenblutkörperchen herzustellen. Diese Sera agglutinieren die Erythrocythen aller Menschen. Man muß durch elektive Absorption mit einem Blut, *welches den Faktor X nicht enthält*, die artspezifische Quote des Antikörpers entfernen und alsdann prüfen, ob ein Agglutinin zurückgeblieben ist, welches nur noch auf das Blut bestimmter Individuen wirkt.

Da man von vornherein weder weiß, ob das Serum ein Anti-X enthält, noch auch ob unter den verfügbaren Blutproben der Faktor X vorkommt, so ist man auf Probieren angewiesen. Man absorbiert das Immunserum mit den Blutkörperchen einer bestimmten Person und untersucht, ob nach Entfernung der Antikörper für die Blutkörperchen dieser Person noch Antikörper für andere Blutproben zurückgeblieben sind.

*Wirkt das Immunserum nach Absorption auf gar keine andere Blutprobe*, so sind hierfür dreierlei Erklärungen möglich:

1. das Immunserum enthält kein Anti-X, sondern nur ein Art-agglutinin;
2. ein Anti-X ist vorhanden, aber durch ein in der zur Absorption benutzten Blutprobe enthaltenes Faktorantigen X gebunden worden;
3. ein Anti-X ist vorhanden; es wurde aber nicht nachgewiesen, weil die geprüften Blutproben kein X enthielten. Diese Eventualität muß nach Möglichkeit durch Heranziehung einer größeren Anzahl von Proben ausgeschlossen werden.

Die Prüfung des mit einem Blute NN. absorbierten Immunserums kann aber auch so ausfallen, wie in dem Beispiel von *Landsteiner* und *Levine*. Das absorbierte Serum, der „Abguß“, wie ich kurz sagen möchte, agglutiniert nicht mehr das Blut NN., auch nicht einen Teil der anderen Blutproben wohl aber einige weitere Blutproben. In diesem Falle ist der Nachweis eines Anti-X im Immunserum und eines nicht artspezifischen Faktors X in den Blutkörperchen bestimmter Personen gelungen. Diese Annahme kann auf ihre Richtigkeit kontrolliert werden, indem man diejenigen Blutsorten, die ein X enthalten oder nicht enthalten, selber als Absorbens verwendet. Die X-haltigen Proben müssen

den Antikörper aus dem Serum entfernen, die X-freien Proben tun das dagegen nicht.

Hat man nunmehr festgestellt, daß das Immunsrum einen nicht art-, sondern typenspezifischen Faktor enthält, so muß man diesen Faktor identifizieren. Man muß zunächst ausschließen, daß es sich etwa einfach um die bekannten Gruppeneigenschaften A oder B handelt. Ist dies nicht der Fall, so kann es sich um die gleiche Eigenschaft handeln, die dem Blute von P. L. fehlt, also um den Faktor M. Dies läßt sich durch Vergleichung mit dem Blute P. L. oder mit anderen Blutproben feststellen, von denen bekannt ist, daß sie sich ebenso wie das Blut P. L. verhalten, also ebenfalls den Faktor M nicht besitzen.

Für meine Untersuchungen konnte diese Identifizierung zunächst an Blutproben vorgenommen werden, die mir von *Landsteiner* liebenswürdigerweise mehrfach überlassen worden sind, dann aber auch anlässlich eines Aufenthaltes des Herrn P. *Levine* an der frisch entnommenen Blutprobe P. L.

Außer diesem Faktor M sind nun auf die gleiche Weise von *Landsteiner* und *Levine* noch 2 andere „Faktoren“ beschrieben worden. Der eine von ihnen erhielt die Bezeichnung N. Er steht genetisch in enger Beziehung zu M und soll im folgenden zusammen mit diesem besprochen werden.

Der dritte Faktor P dagegen nimmt eine Sonderstellung ein. Er soll später in einer besonderen Darstellung auf seine gerichtlich-medizinische Bedeutung untersucht werden. Kaninchenimmunsra enthalten ein Anti-P nur relativ selten und überdies macht die Abgrenzung gewisse Schwierigkeiten. Da er in sehr wechselnder Stärke vorkommt, so ist es bisher nicht immer möglich, eine scharfe Diagnose „P“ oder „nicht P“ zu stellen.

Dagegen sind die beiden anderen Faktoren M und N, wenn überhaupt vorhanden, so kräftig ausgebildet, daß man ohne Schwierigkeit ein Blut in die Klassen M+ oder M- und ebenso N+ oder N- einreihen kann<sup>1</sup>.

Quantitative Unterschiede bestehen zwischen der Klasse ++ und den Klassen +- und -+. Die alleinauftretende Eigenschaft M oder N ist stärker ausgebildet als die gleiche Eigenschaft in der Klasse ++ (*Landsteiner* und *Levine*, *Schiff*, *Akune*).

Sehr wichtig ist die Beobachtung von *Landsteiner* und *Levine*, daß regelmäßig zumindest einer der beiden Faktoren vorhanden ist, es

<sup>1</sup> Es würde am nächsten liegen, einfach nur die Buchstaben M und N unter Fortlassung der Zeichen + und - zu verwenden, also M, N und MN. Da aber diese Buchstaben M und N sowohl für das Auge wie auch ganz besonders bei der Aussprache schlecht zu unterscheiden sind, so bevorzuge ich mit *Landsteiner* und *Levine* die Zeichen + und - unter Fortlassung der Buchstaben, also z. B. ++ = M + N + .

werden also Blutproben des Typus M—N— nicht gefunden, eine Angabe, die [seither durch viele tausend Einzelbeobachtungen bestätigt wurde. Somit ergeben sich nicht 4 verschiedene Klassen, wie bei freier Kombination der Eigenschaften zu erwarten wäre, sondern nur 3, wie das folgende Schema noch einmal zum Ausdruck bringt.

*Schema der Klasseneinteilung auf Grund der Bluteigenschaft M und N.*

Bezeichnung nach Landsteiner-Levine	Abgekürzte Bezeichnung	Serologisches Verhalten
1. M + N— . . . . .	+—	Nur M ist vorhanden, N fehlt
2. M—N+ . . . . .	—+	Nur N ist vorhanden, M fehlt
3. M + N+ . . . . .	++	M und N sind nebeneinander vorhanden

Falls nur eine der beiden Eigenschaften untersucht ist, empfiehlt es sich, das Fehlen der 2. Untersuchung durch ein Fehlzeichen auszudrücken, also z. B. wenn nur M untersucht, aber nicht nachgewiesen wurde —  $\theta$  zu schreiben.

Die 3 Klassen finden sich in ungleicher Häufigkeit, die Klasse ++ ist bei uns nahezu bei der Hälfte aller Menschen vertreten, die Klassen +— und —+ finden sich zu etwa 30 bzw. 20%. Einige Einzelbeobachtungen enthält die nachstehende Tabelle.

Tabelle 1. *Die Häufigkeit der 3 MN-Klassen.*

	Zahl der Untersuchten	Klassen		
		+—	—+	++
<i>Weiß:</i>				
<i>Landsteiner u. Levine (New York)</i>	1708	26,10	—	—
	532	—	19,10	—
<i>Schiff (Berlin) . . . . .</i>	3333	30,94	19,63	49,43
<i>Schiff (Wolgadeutsche) . . . . .</i>	180	23,40	27,80	48,90
<i>Wiener u. Vaisberg (New York)</i>	904	30,53	21,24	40,23
<i>Neger:</i>				
<i>Landsteiner u. Levine . . . . .</i>	730	—	28,10	—
	181	27,60	—	—
<i>Indianer:</i>				
<i>Landsteiner u. Levine . . . . .</i>	205	60,00	4,90	35,10
<i>Japaner:</i>				
<i>Shigeno . . . . .</i>	202	30,30	23,90	45,80

Beim Individuum ist die Klassenzugehörigkeit dauernd die gleiche. Naturgemäß liegt dafür noch kein Beobachtungsmaterial über Jahrzehnte vor, gleichwohl darf man aber von der *Konstanz der Eigenschaften M und N* als einer feststehenden Tatsache ausgehen.

Zunächst haben sich bei gesunden Personen, die ich im Verlauf von 4 Jahren oftmals untersuchen konnte, regelmäßig die erstmalig gefundenen Eigenschaften wieder feststellen lassen. Dann aber habe ich

auch bei Kranken verschiedenster Art bei wochen- und monatelang fortgesetzter Untersuchung stets eine völlige, auch durch Narkose und physikalische sowie medikamentöse Therapie nicht zu beeinflussende Konstanz gefunden.

Weiter bilden auch die Befunde von *Schiff* und *von Verschuer* einen Beleg für die Konstanz der M- und N-Eigenschaft. Bei Untersuchungen an jetzt rund 200 Zwillingspaaren ist serologische Verschiedenheit stets nur bei zweieiigen Zwillingen gefunden worden. Würden äußere Momente den Phänotypus beeinflussen, so hätte man auch gelegentlich wohl Verschiedenheiten bei eineiigen Zwillingen erwarten müssen, obwohl diese ja genotypisch übereinstimmen.

Für die Konstanz des MN-Verhaltens sprechen schließlich eindeutig die unten noch zu behandelnden Vererbungsverhältnisse einschließlich der Populationsanalyse. Bei Variabilität der MN-Eigenschaft wären die betreffenden Beobachtungen nicht oder doch nur unter Einführung kompliziertester Hilfsannahmen zu erklären.

Für die forensische Beurteilung wichtig ist der Zeitpunkt des *Auf-tretens in der Ontogenese*. Die Verhältnisse liegen hier für die praktische Anwendung noch günstiger als bei den Blutgruppen. Dort sind bekanntlich die charakteristischen Gruppenantigene schon beim Neugeborenen vorhanden, aber noch nicht mit der gleichen Stärke ausgeprägt wie beim Erwachsenen. Die Eigenschaften M und N sind ebenfalls beim Neugeborenen bereits vorhanden. Im Gegensatz zu den Blutgruppen sind aber auch quantitativ nennenswerte Unterschiede zwischen Neugeborenen und Erwachsenen nicht beobachtet. Dies dürfte damit zusammenhängen, daß die Eigenschaften M und N beim Fetus schon sehr frühzeitig zur Ausbildung gelangen.

Daß die Eigenschaften M und N beim Neugeborenen jedenfalls qualitativ voll entwickelt sind, ergibt sich auch aus der folgenden Tabelle, die die Frequenz der 3 Klassen für Mütter und Neugeborene wiedergibt.

Tabelle 2. *Frequenz der 3 Klassen bei 566 Müttern und 568 Neugeborenen.*

	Klassen		
	+ -	- +	++
Mütter . . . . .	173	114	279
Neugeborene . . . . .	172	116	280

In der Tabelle ist die Übereinstimmung der beiden Reihen beachtenswert. Wenn M oder N bei Neugeborenen bisweilen fehlen würden, so müßte vor allem die Klasse ++ bei den Kindern seltener sein als bei den Müttern. Außerdem aber müßte wenigstens bei den Kindern auch eine 4. Klasse -- erwartet werden. Endlich müßten auch Kinder

der Klassen  $+ -$  bzw.  $- +$  von Müttern der entgegengesetzten Klassen beobachtet werden. Derartige Kombinationen kommen in Einklang mit der noch zu besprechenden Vererbungsweise zwar bei älteren Kindern nicht vor, sie wären aber bei den Neugeborenen zu erwarten, wenn bei Kindern des Genotypus  $++$  zunächst eine der beiden Eigenschaften unterentwickelt wäre.

Die Untersuchung der Neugeborenen und der statistische Vergleich mit ihren Müttern spricht also an sich bereits für die Möglichkeit, schon aus dem Verhalten des Blutes junger und jüngster Kinder verwertbare Schlüsse zu ziehen.

## 2. Die Vererbung der Faktoren M und N.

Die grundlegenden Daten über die Vererbungsweise der Eigenschaften M und N verdanken wir *Landsteiner* und *Levine*. Weitere Beobachtungen an Eltern und Kinder sind von *Schiff* sowie von *Wiener* und *Vaisberg* mitgeteilt worden. Die Gesamtheit der Beobachtungen wird befriedigend durch die Annahme eines einfach mendelnden Paares von Erbfaktoren erklärt. Der eine Faktor (M) bedingt das Auftreten der Eigenschaft M, der andere (m) das der Eigenschaft N. Bei Heterozygotie (Mm) sind die beiden Eigenschaften M und N nebeneinander nachweisbar; es besteht also keine phänotypische Unterdrückung des einen Erbfaktors. Den 3 möglichen Genkombinationen entsprechen 3 verschiedene Phänotypen, eben die 3 serologischen Klassen. Das folgende Schema mag dies erläutern:

Genotypen . . . .	MM	mm	Mm
Phänotypen . . . .	M+N-	M-N+	M+N+

Die Klassen  $+ -$  und  $- +$  enthalten also jeweils das gleiche Gen zweimal. Hierdurch wird es verständlich, daß in diesen Klassen das betreffende serologische Merkmal stärker ausgeprägt ist, mag nun in der heterozygoten Klasse die Anwesenheit des allelomorphen Erbfaktors abschwächend wirken oder mag die Zweiheit der gleichen Erbfaktoren die stärkere Ausprägung bedingen. Die Verhältnisse erinnern im übrigen an das Verhalten der Blutgruppeneigenschaften A und B in der Gruppe AB. Auch hier wird eine absolute Dominanz des einen Gens vermißt.

Aus den Erbformeln lassen sich die aus den verschiedenen Elternverbindungen zu erwartenden Kinder leicht ableiten (Tab. 3).

Tabelle 3.

	Eltern	Kinder
Konkordant:	1. MM · MM	Nur MM
	2. mm · mm	Nur mm
	3. Mm · Mm	$\frac{1}{4}$ MM, $\frac{1}{2}$ Mm, $\frac{1}{4}$ mm
Diskordant:	4. MM · mm	Nur Mm
	5. MM · Mm	$\frac{1}{2}$ MM, $\frac{1}{2}$ Mm
	6. mm · Mm	$\frac{1}{2}$ mm, $\frac{1}{2}$ Mm

Setzen wir die serologischen Ausdrücke ein, so erhalten wir:

Tabelle 4.

	Eltern	Kinder
Konkordant:	1. $+ - \times + -$	Nur $+ -$
	2. $- + \times - +$	Nur $- +$
	3. $++ \times ++$	$\frac{1}{4} + -, \frac{1}{2} ++, \frac{1}{4} - +$
Diskordant:	4. $+ - \times - +$	Nur $++$
	5. $+ - \times ++$	$\frac{1}{2} + -, \frac{1}{2} ++$
	6. $- + \times ++$	$\frac{1}{2} - +, \frac{1}{2} ++$

Aus diesen Tabellen ergibt sich ohne weiteres, welche Kinder aus den einzelnen Elternverbindungen zu erwarten sind.

Eine Prüfung der Formeln an der Beobachtung erlaubt die Tab. 5, die einen Überblick über meine eigenen Familienuntersuchungen gibt. Die Zahl der untersuchten Personen ist nicht sehr groß, weil ich nicht wahllos alle erreichbaren Familien untersucht habe, sondern unter Verzicht auf Krankenhausbeobachtungen lediglich solche Familien einbezogen habe, bei denen von vornherein mit einem nennenswerten Fehler durch etwaige Illegitimität kaum gerechnet werden konnte. Es handelt sich überwiegend um mir seit Jahren bekannte Familien von Ärzten, Juristen und anderen Akademikern, die über den Sinn der Untersuchung aufgeklärt waren.

In der Tab. 5 sind bereits früher von mir veröffentlichte Angaben durch neue Beobachtungen ergänzt worden. Die Tabelle zeigt ohne weitere Analyse, daß *qualitativ* die Mendelschen Regeln erfüllt sind: nirgends tritt ein Kind auf, daß bei den betreffenden Eltern der Erwartung widerspräche.

Tabelle 5. Vererbung der Eigenschaften M und N bei 72 Familien eigener Beobachtung.

Elternverbindungen	Anzahl	Kinder		
		MM (+-)	mm (-+)	Mm (++)
1. MM × MM (+- × +-)	1	1	.	.
2. mm × mm (-+ × -+)	3	.	10	.
3. Mm × Mm (++) × (++)	23	13	12	28
4. MM × mm (+- × -+)	6	.	.	15
5. MM × Mm (+- × ++)	12	19	.	16
6. mm × Mm (-+ × ++)	27	.	39	39
	72	33	61	98

Für die Prüfung der Mendelschen *Zahlenverhältnisse* möchte ich mit Rücksicht darauf, daß manche Elternverbindungen numerisch nur schwach vertreten sind, ein summarisches Verfahren vorschlagen, welches sich bei der hier geltenden intermediären Vererbung anwenden läßt.

Wir betrachten getrennt die Ehen homozygoter Eltern und diejenigen, bei denen mindestens der eine Elter heterozygot ist.

Bei den *homozygoten* Eltern sind die konkordanten und diskordanten Ehen zu unterscheiden. Alle konkordant homozygoten Ehen fassen wir zusammen. Es sind die Ehen  $MM \times MM$  und  $mm \times mm$ . Diese Ehen dürfen *nur homozygote Kinder* haben (die natürlich jeweils mit den Eltern übereinstimmen). Diese Forderung ist, wie die Tab. 5 zeigt, ausnahmslos erfüllt. Im ganzen haben wir 4 konkordant homozygote Elternpaare mit 11 ausschließlich homozygoten Kindern.

Die Kinder aus *diskordant homozygoten Ehen* müssen sämtlich heterozygot sein. Auch diese Forderung ist erfüllt, und zwar für 15 Kinder aus 6 Ehen.

Es verbleiben die Ehen mit mindestens einem heterozygoten Elter (kurz heterozygote Ehen genannt). Diese Ehen sind die folgenden:

$$\begin{aligned} &Mm \times MM \\ &Mm \times mm \\ &Mm \times Mm \end{aligned}$$

Aus diesen 3 Typen von Ehen sind stets zur Hälfte homozygote, zur Hälfte heterozygote Kinder zu erwarten. Wir können also summarisch auf einfache Weise die Gültigkeit Mendelscher Zahlenverhältnisse nachprüfen, wenn wir die Kinder aus allen „heterozygoten Ehen“ zusammen betrachten und die heterozygoten und homozygoten Kinder auszählen.

Dann ergibt sich für die von mir untersuchten Familien:

Tabelle 6.

*Kinder aus den Ehen mit mindestens einem heterozygoten Elter.*

Eltern	Kinder		
	Homozygot		Heterozygot
	MM	mm	Mm
$Mm \times MM$ . . . . .	19	.	16
$Mm \times mm$ . . . . .	.	39	39
$Mm \times Mm$ . . . . .	13	12	28
Im ganzen . . . . .	83		83

Das erwartete Zahlenverhältnis 1:1 ist also erfüllt, zufällig sogar absolut genau.

Es liegen nun noch Untersuchungsreihen von *Landsteiner* und *Levine* an 166 Familien und von *Wiener* und *Vaisberg* an 131 Familien mit 612 Kindern vor. Diese beiden Reihen umfassen zwar ein größeres Beobachtungsmaterial als meine eigene Tabelle, die amerikanischen Untersuchungen sind beide aber deshalb nicht vergleichbar, weil der Fehler der Illegitimität dort eine erheblich größere Rolle spielt. Wie schon die durchschnittlichen sehr hohen Kinderzahlen vermuten lassen, handelt

es sich überwiegend um Familien der untersten Volksschichten. Daß ein nicht ganz geringer Prozentsatz illegitimer Kinder vorliegt, wird bereits aus dem Verhalten der Blutgruppen bewiesen.

*Landsteiner* und *Levine* fanden bei 4 Familien Kinder, welche nach dem Verhalten der Blutgruppen als illegitim zu erkennen waren, *Wiener* und *Vaisberg* hatten ein solches Kind. Da die Blutgruppenmethode nur ein Sechstel der illegitimen Kinder nachweisen kann, so sind zweifellos noch mehr illegitime Kinder in dem Material vorhanden und es ist nur selbstverständlich, daß ein Teil von ihnen bei der Untersuchung auf die Eigenschaften M und N hervortreten wird. Dem entspricht es, daß *Landsteiner* und *Levine* 5, *Wiener* und *Vaisberg* 2 Kinder mit irregulärem M—N-Verhalten fanden. Die hier gefundenen Abweichungen liegen in der erwarteten Größenordnung: beide Untersuchungsmethoden sprechen unabhängig voneinander dafür, daß der „soziale Fehlerquotient“ bei den Familien *Landsteiners* am höchsten sein dürfte. Übrigens machen *Landsteiner* und *Levine* ausdrücklich darauf aufmerksam, daß alle 5 von ihnen beobachteten Abweichungen stets auf den Vater, nie auf die Mutter zu beziehen sind, was natürlich an sich schon starken Verdacht auf Illegitimität wecken muß.

Methodologisch ist es klar, daß Beobachtungen an Eltern und Kindern dieser Art für die Frage nach der letzten Zuverlässigkeit der Vererbungsweise ohne Bedeutung sind; da *zuverlässige* Familienuntersuchungen in größerer Zahl nur sehr langsam zu beschaffen sind, müßte die Entscheidung darüber, ob die Eigenschaften M und N sich praktisch *ausnahmslos* nach bestimmten Gesetzen vererben, noch auf unbestimmte Zeit vertagt werden, wenn nicht noch andere Methoden für das Studium der Vererbungsverhältnisse zur Verfügung ständen. Besonders wertvoll sind in dieser Hinsicht Untersuchungen an *Müttern und Kindern*. Wie bekannt, haben derartige Untersuchungen bei den Blutgruppen eine besondere Bedeutung gewonnen, weil aus ihnen der empirische Nachweis für die Richtigkeit der Bernsteinschen Theorie geführt werden kann. Dort handelte es sich um die „kritische“ Mutter-Kind-Verbindung O mit AB bzw. AB mit O, deren Auftreten der Bernsteinschen Erbformel widersprochen hätte. Bei den Faktoren M und N gibt es ebenfalls „kritische Kombinationen“, die nach der Vererbungsformel zwischen Mutter und Kind (wie auch Vater und Kind) nicht zu erwarten sind. Durch Zusammenstellung der bei Müttern und Kindern wirklich beobachteten Blutklassen kann nun festgestellt werden, ob die kritischen Mutter-Kind-Kombinationen etwa doch vorkommen.

Die Möglichkeit derartiger kritischer Kombinationen besteht bei den Kindern eines homozygoten Eltern. Wir wollen hier zunächst lediglich von der Mutter sprechen, da sich für *Mütter* und Kinder Beobachtungen in großer Zahl sammeln lassen, ohne daß die Richtigkeit der Abstam-

mung in Frage gestellt ist. Für Kinder homozygoter Mütter gilt nun ohne weiteres, daß das mütterliche Gen auch beim Kinde manifest sein muß. Eine Mutter der Klasse MM überträgt auf ihr Kind den Erbfaktor M, eine Mutter mm überträgt auf das Kind ebenso den Erbfaktor m. Demnach kann im ersteren Falle das Kind (je nach der Beschaffenheit des Vaters) den Klassen MM oder Mm, im 2. Falle den Klassen mm oder Mm angehören. Ausgeschlossen aber ist es, daß das Kind einer Mutter MM der Klasse mm, das Kind einer Mutter mm der Klasse MM angehört. Mit anderen Worten: *das Kind einer homozygoten Mutter kann niemals diskordant homozygot sein.*

Da nun fast genau die Hälfte aller Personen homozygot in bezug auf M oder N sind, so bietet sich reichlich Gelegenheit zur empirischen Prüfung der Theorie.

Zunächst stehen die Kinder aus Familienuntersuchungen zur Verfügung. Mag die Abstammung vom Ehemann auch bisweilen zweifelhaft sein, so kann doch die von der Ehefrau mit großer Wahrscheinlichkeit als zutreffend gelten; denn sowohl Kindesunterschiebungen wie auch Kindesvertauschungen in Gebäranstalten sind außerordentlich seltene Vorkommnisse. Diskordant homozygote Kinder homozygoter Mütter sind also überhaupt nicht oder doch nur ganz selten zu erwarten. Die vorliegenden Familienbeobachtungen sind nun in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 7. *Übersicht über die Familienbeobachtungen, die für Mutter-Kind-Untersuchungen verwertet werden können.*

Untersucher	Zahl der Mütter	Zahl der Kinder
Landsteiner u. Levine . . . . .	64	286
Schiff . . . . .	72	192
Wiener u. Faisberg . . . . .	131	642
	267	1120

Die Tabelle umfaßt 1120 Kinder, und bei keinem dieser Kinder — unter ihnen sind etwa 50% Homozygote — ist eine diskordant homozygote Mutter beobachtet worden.

Dieses Material kann ich nun durch eigene Beobachtungen noch vergrößern. Einmal können die Mütter und Kinder herangezogen werden, die ich in gerichtlichen Fällen untersucht habe. Untersuchungen auf die Eigenschaften M und N wurden 525 mal vorgenommen. Weiter habe ich systematisch Blutproben von Müttern und Neugeborenen (von letzteren Nabelschnurblut) untersucht. Die Zahl dieser Untersuchungen beläuft sich auf 566 (vgl. Tab. 2).

Alles zusammengenommen liegen also folgende Mutter-Kind-Untersuchungen vor:

Tabelle 8.

	Zahl der untersuchten Kinder
Familienuntersuchungen (nach Tab. 7) . . . . .	1120
Forensische Untersuchungen . . . . .	525
Geburtshilfliche Untersuchungen . . . . .	566
	2211

Alles in allem umfassen die Mutter-Kind-Beobachtungen also mehr als 2000 Fälle mit etwa halb soviel homozygoten Kindern. Das Fehlen irgendeiner unerlaubten Kombination liefert nicht nur einen weiteren Beweis für die Annahme eines einfach mendelnden Genpaares, sondern es zeigt auch, daß die Vererbungsregel, soweit die Beobachtung reicht, in der Praxis ausnahmslos erfüllt ist. Die gerichtlich-medizinischen Folgerungen, die sich hieraus ergeben, sollen weiter unten besprochen werden.

Die Richtigkeit der angenommenen Erbformel kann nun weiter auf *populationsstatistischem* Wege geprüft werden. Bezeichnet man die relativen Häufigkeiten der Erbfaktoren M bzw. m mit p bzw. q, so besteht eine einfache Beziehung zwischen Genhäufigkeit und Klassenhäufigkeit. Die folgende Übersicht zeigt das:

Klassenbezeichnung	+ -	- +	+ +
Genotypus . . . . .	MM	mm	Mm
Genhäufigkeiten . . . . .	$p^2$	$q^2$	$2 pq$

Hat man die Häufigkeiten der einzelnen Klassen in Prozentwerten ausgedrückt, dann ist auch  $p^2 + 2 pq + q^2 = 100$ .

Da  $p^2$  mit der beobachteten prozentualen Häufigkeit der Klasse MM zusammenfällt,  $q^2$  entsprechend mit der prozentualen Häufigkeit der Klasse mm, so ergeben sich die Genhäufigkeiten p und q durch einfaches Wurzelziehen<sup>1</sup>.

Für diese Genhäufigkeit muß dann die Gleichung gelten

$$p + q = 10.$$

Die Berechnung der beiden Genhäufigkeiten als Wurzeln aus bestimmten Beobachtungszahlen liefert also eine einfache Möglichkeit, um die Richtigkeit der angenommenen Vererbungsformel nachzuprüfen. Die bisher veröffentlichten Zahlenreihen zeigen, daß Theorie und Beobachtung gut übereinstimmen.

<sup>1</sup> Für andere Berechnungsmethoden verweise ich auf *S. Koller*. Die Bestimmung von p und q kann in einfachster Weise und ohne Wurzelziehen so erfolgen, daß man zu der prozentualen Häufigkeit der homozygoten Klasse den halben Prozentwert der heterozygoten Klasse hinzuzählt. Für die Kontrolle der Vererbungsformel kann man sich der Gleichung  $(MN)^2 = 4 MM \cdot NN$  bedienen. Man vermeidet hierbei die Fehler, die beim Wurzelziehen durch Abrundungen unvermeidlich sind. Ich habe aber die Prüfung der Gleichung  $p + q = 10$  beibehalten, weil dieses Verfahren anschaulicher ist und den Mediziner an die bekannte Prüfung der Blutgruppenrelation  $p + q + r = 100$  erinnert.

Die Tab. 9 bringt eine Zusammenstellung für diejenigen Beobachtungsreihen aus der Literatur, die gleichzeitig Daten für M und N enthalten. (Für Japaner vgl. *Shigeno*.)

Tabelle 9. Zusammenstellung der Werte  $p + q$  für verschiedene Bevölkerungsgruppen.

	Personenzahl	$p$	$q$	$p + q$
<i>Landsteiner u. Levine:</i>				
Familien New York . . . . .	425	5,22	4,63	9,85
Indianer . . . . .	205	2,21	7,75	9,96
<i>Wiener u. Vaisberg:</i>				
Familien New York . . . . .	904	5,53	4,61	10,14
<i>Schiff:</i>				
Wolgadeutsche . . . . .	180	4,83	5,27	10,10

Wie man sieht, ist die Abweichung von der theoretischen Summe 10,0 überall nur gering, auch besteht keine Abweichung in einer bestimmten Richtung.

Ein größeres Beobachtungsmaterial geben meine eigenen Berliner Zahlen. Tab. 10 enthält neben einer bereits früher veröffentlichten Serie von 1420 Personen neue Daten für 1913 Personen. Die Summe 10,0 ist sowohl in den Einzelserien wie auch bei der Gesamtheit von 3333 Personen fast genau erreicht.

Tabelle 10. Die Werte  $p + q$  nach eigenen Beobachtungen an der Berliner Bevölkerung.

	Personenzahl	$p$	$q$	$p + q$
Alte Serie . . . . .	1420	5,489	4,566	10,055
Neue Serie . . . . .	1913	5,614	4,326	9,940
Im ganzen . . . . .	3333	5,562	4,430	9,992

*Zusammenfassend* läßt sich über die Vererbung der Bluteigenschaften M und N sagen: es ist *sichergestellt*, daß der Vererbung ein einfach mendelndes Genpaar zugrunde liegt. Dominanz des einen Faktors besteht nicht.

Als Beweise für diese Auffassung lassen sich anführen:

1. die Beobachtungen an Eltern und Kindern
  - a) in qualitativer,
  - b) in quantitativer Hinsicht;
2. die Beobachtungen an Müttern und Kindern
  - a) das qualitative Verhalten (Fehlen diskordant homozygoter Mutter-Kind-Verbindungen);
  - b) das quantitative Verhalten (vorstehend nicht besprochen);
3. die populationsstatistische Analyse
  - a) qualitativ: das Fehlen der Klasse M—N— bei mehreren tausend Einzelbeobachtungen;

b) quantitativ: die gute Erfüllung gewisser theoretisch abgeleiteter Relationen bei den beobachteten Zahlen.

Ein Anhaltspunkt dafür, daß praktisch die Vererbung irgendwelchen Unregelmäßigkeiten unterliegen sollte, wird durch die Beobachtung nicht geliefert.

### 3. Die Untersuchungstechnik.

Die grundlegenden Vorschriften für den Nachweis der Eigenschaften M und N sind von *Landsteiner* und *Levine* gegeben worden. Die Untersuchung auf die Eigenschaften M und N zerfällt in 3 Stadien: die Herstellung der Immunsera, die elektive Absorption der Immunsera, die eigentliche Diagnose mit Hilfe der absorbierten Immunsera.

Als Immuntier dient das Kaninchen. Die Immunisierungstechnik unterscheidet sich nicht von der sonst für die Gewinnung agglutinierender und hämolysierender Immunsera benutzten. Praktisch wichtig ist, daß nicht jedes Kaninchen die gewünschten Antikörper bildet.

Kräftige M-spezifische Sera erhält man nur von wenigen Tieren, so daß man zweckmäßig von vornherein eine nicht zu kleine Anzahl (5—10 Tiere) zur Immunisierung ansetzt.

Antikörper gegen N bilden fast alle Kaninchen, aber auch hier empfiehlt sich die Einstellung einer nicht zu kleinen Anzahl von Tieren, weil es ziemlich schwierig ist, *hochwertige* Antisera zu erhalten, ein für die Praxis der N-Diagnose wichtiger Punkt.

Das als Antigen verwendete Blut soll nach dem praktischen Vorschlag von *Landsteiner* und *Levine* zur Gruppe O gehören und nur den einen der beiden Faktoren M oder N enthalten.

Hat man sich geeignete Immunsera hergestellt — die Prüfung der Sera soll unten eingehend besprochen werden —, so wird die artspezifische Antikörperquote mittels elektiver Absorption entfernt. *Landsteiner* und *Levine* verfahren hierbei folgendermaßen:

Das inaktivierte Immuns Serum wird in einer Verdünnung 1 : 15 bis 1 : 30 mit einem halben Volumen gewaschener sedimentierter Erythrocyten behandelt, welchen das betreffende Agglutinogen fehlt. Eine zweite Behandlung mit der gleichen oder einer kleineren Menge ist im allgemeinen erforderlich, um das art-spezifische Agglutinin vollständig zu entfernen.

Zur Untersuchung auf M bleiben die Mischungen 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen, dann werden sie zentrifugiert; zum Nachweis von N wird das Blutkörperchenserumgemisch 30—60 Minuten bei 37—40° gehalten.

Einzelheiten des Vorgehens müssen in Vorversuchen bestimmt werden, und bei der Auswahl des absorbierenden Blutes sind die besonderen Eigenschaften des Serums, z. B. die Anwesenheit von Gruppenagglutininen, zu berücksichtigen. Vor Ansetzen des Hauptversuchs müssen die Flüssigkeiten mit bekannten Blut-sorten kontrolliert werden.

Nunmehr folgt der eigentliche diagnostische Versuch. Zu 3 Tropfen der agglutinierenden Flüssigkeiten wird 1 Tropfen einer 2,5proz. Aufschwemmung gewaschener Blutkörperchen hinzugefügt. Die Ablesung erfolgt nach 2stündigem

Aufenthalt im Zimmer oder nach 1 Stunde bei 37°, wenn die Absorption bei dieser Temperatur vorgenommen wurde.

Die hier gegebenen *Grundlinien* müssen streng innegehalten werden, insbesondere sind die Hinweise auf Kontrollversuche zu beachten. Die Untersuchungen lassen sich nicht einfach schematisch ausführen, sie verlangen einen serologisch erfahrenen Untersucher, der je nach den Besonderheiten der einzelnen Immunsera die Technik zu individualisieren versteht. Hierauf weisen auch *Landsteiner* und *Levine* hin: „It should be stated that the technique offers some difficulties as compared to the common isoagglutination tests. It is necessary to become well acquainted with the method and to know the properties of each serum to absorb completely all agglutinins but those in question.“

Immerhin haben sich — bei Innehaltung der Grundlinien — einzelne Modifikationen als nützlich erwiesen. Vor allem hat es sich bewährt, im Diagnoseversuch *vor der Ablesung* des Ergebnisses die Röhrchen zu *zentrifugieren* (*Schiff* 1930). Dieses Vorgehen hat auch die Billigung *Landsteiners* gefunden, und auf seinen Vorschlag ist es auch von *Wiener* und *Vaisberg* angewandt worden. Das Zentrifugieren führt zu einer Verschärfung der positiven Reaktionen, während bei Fehlen der Art-agglutinine die negativen Reaktionen sich nicht ändern. Man kann infolgedessen mit stärkeren Serumverdünnungen arbeiten, was mehrere Vorteile bietet.

Außerdem scheint bei dieser Methode der Brutschrankaufenthalt für die N-Versuche entbehrlich. Die Versuche werden demnach im allgemeinen bei Zimmertemperatur ausgeführt.

Die Abmessung habe ich nicht nach Tropfen vorgenommen, es kommt vielmehr zu 0,1 ccm der Serumverdünnung das gleiche Volumen einer etwa 2,5proz. Blutkörperchenaufschwemmung. Bei frischem Blut kann auf das Waschen verzichtet werden; bei Blutproben, die einige Tage alt sind sowie bei Retroplacentar- und Nabelschnurblut verwende ich dagegen ebenfalls nur gewaschenes Blut. Bei den Absorptionsversuchen erhält man bei Verwendung nicht ganz frischen Blutes gelegentlich unregelmäßige Ergebnisse. Es ist deshalb praktisch wichtig, ständig frisches Blut der verschiedenen Typen in zum Absorptionsversuch ausreichenden Mengen zur Verfügung zu haben.

*Kontrollen.* Ausführlich muß ich nun noch auf die für gerichtliche Untersuchungen besonders wichtigen Kontrollversuche eingehen.

Obligat ist zunächst eine genaue Kontrolle des Immunsersums, bevor es dauernd Verwendung findet. Hat man sich bei geeigneter Serumverdünnung einen „Abguß“ hergestellt, welcher als Reagens auf M oder N dienen soll, so wird die *Stärke* des Anti-M bzw. Anti-N im *Auswertungsversuch* bestimmt, und zwar an Proben der beiden Klassen, die den betreffenden Faktor enthalten. Dies ist deshalb notwendig,

weil bei der homozygoten Klasse der Faktor stärker ausgebildet ist (*Landsteiner und Levine, Schiff, Akune*). Würde man nur eine Blutprobe dieser Klasse als Test verwenden, so würde unter Umständen ein zu schwaches Serum irrtümlich für ausreichend gehalten werden. *Ein Abguß gilt als stark genug, wenn er die Testblutproben auch noch in 10 facher Verdünnung deutlich makroskopisch agglutiniert.* Hat man also z. B. ein Serum zur Herstellung des Abgusses 100fach verdünnt, so wird für forensische Zwecke verlangt, daß der Abguß seinerseits in 10facher Verdünnung, also entsprechend 1:1000 des ursprünglichen Serums, noch die Reaktion Anti-M bzw. Anti-N gibt.

Die *Spezifität des Abgusses* erfordert eine besonders aufmerksame Kontrolle. Auch wenn man zur Immunisierung des Kaninchens nur Blut der Gruppe O verwendet hat, so muß man nach Abschluß der Absorption prüfen, ob weder ein Anti-A oder Anti-B, noch auch sonstige Antikörper mit Ausnahme des gewünschten vorhanden sind. Auch auf ein etwaiges Anti-P muß geachtet werden. Sollten unerwünschte Antikörper doch vorhanden sein, so muß man auf das Serum verzichten oder durch Auswahl einer geeigneten Blutprobe für den Absorptionsversuch nachträglich für die Beseitigung des Antikörpers sorgen.

Die eben besprochenen Vorproben sind für die *Auswahl* geeigneter Sera *unerläßlich*. Vor Anstellung eines diagnostischen Versuchs mit einem bekannten und genau geprüften Serum genügt es dann, wenn man die Stärke und Richtigkeit der Antikörper an einigen wenigen Proben kontrolliert, wobei neben Blutproben, denen der betreffende Faktor fehlt, solche der heterozygoten Klasse wiederum nicht fehlen dürfen. Gelegentlich habe ich Immunsera getroffen, welche nach Absorption mit ganz bestimmten Blutproben außer dem gewünschten Anti-M oder Anti-N noch andere Antikörper besonderer Art enthielten. Die Versuche hierüber sind noch nicht abgeschlossen, sie müssen aber erwähnt werden, weil sie den Hinweis von *Landsteiner und Levine*, daß der Untersucher seine Sera genau kennen müsse, nachdrücklich unterstreichen.

Hat man so starke Immunsera zur Verfügung, wie hier gefordert wurde, so wird man zweifelhafte Ergebnisse nur höchst selten haben, am ehesten noch dann, wenn das zu untersuchende Blut nicht frisch war. Für alle Fälle, in denen das Ergebnis nicht einwandfrei war, läßt sich der Befund kontrollieren, *indem man das fragliche Blut selbst als Absorbens verwendet.* Man führt auf diese Weise eine „Bestätigungsreaktion“ aus, die ich praktisch für sehr wichtig halte. Denn man ist so in der Lage, die Diagnose mit einer Methode zu stellen, die von der Agglutinabilität der zu untersuchenden Erythrocyten unabhängig ist. Besonders demjenigen, der sich in die Methode einarbeiten will, ist dringend zu raten, alle irgend zweifelhaften Befunde durch den Ab-

sorptionsversuch zu kontrollieren. Außerdem sollte das Verfahren bei gerichtlichen Fällen nach Möglichkeit als 2. Methode herangezogen werden.

Die Absorption *kann* genau wie oben für die Herstellung des Abgusses beschrieben, ausgeführt werden. Man braucht hierfür aber nicht unerhebliche Blutmengen. Einfacher und mit geringeren Blutmengen auszuführen ist ein anderes Verfahren: man benutzt einen bereits gebrauchsfertigen „Abguß“ und versetzt ihn zu  $\frac{1}{5}$  mit sedimentierten Erythrocyten des zu untersuchenden Blutes. Diese Menge ist nach meiner Erfahrung für die von mir benutzten Sera ausreichend gewesen, um ein Anti-M bzw. Anti-N vollständig zu absorbieren, sofern das zu untersuchende Blut den entsprechenden Receptor enthielt. Kennt man das Serum nicht genau, so wird man durch Vorversuche die notwendige und hinreichende Menge des Absorbens ermitteln müssen. Vor einer zu großen Dosis muß man sich hüten, weil wenigstens das Anti-N allmählich, wie schon *Landsteiner* und *Levine* angegeben haben, auch unspezifisch gebunden wird.

Weitere Kontrollmöglichkeiten bestehen in der Heranziehung verschiedener Immunsera des gleichen Typus. Auch von diesem Hilfsmittel wird man gegebenenfalls Gebrauch machen.

Verwendet man im Sinne der obigen Ausführungen auf ihre Stärke und Spezifität geprüfte Immunsera, dann ist die Diagnose auf M und N so zuverlässig zu stellen, wie man es von einer forensisch anzuwendenden Methode verlangen muß. Gewarnt werden muß aber vor Versuchen und Diagnosen mit unzulänglichen Reagenzien. Die Folge wäre eine Diskreditierung des Verfahrens, wie wir sie in ähnlicher Weise auf Grund mangelhafter Technik bei den Blutgruppen erlebt haben. Daß auch für die Eigenschaften M und N die gleiche Gefahr besteht, ergibt sich aus einigen Beobachtungen der Literatur, die offenbar unter Verwendung zu schwacher Sera erhalten wurden.

#### 4. Die gerichtlich-medizinischen Anwendungsmöglichkeiten.

Für die *Blutfleckuntersuchung* kommen die Eigenschaften M und N einstweilen wohl nur ganz ausnahmsweise in Betracht, weil die zur Diagnose erforderlichen Blutmengen nur selten zur Verfügung stehen. Dagegen können die Eigenschaften M und N bei Leichenuntersuchungen zur *Identifizierung* gelegentlich mit herangezogen werden, falls das Blut gut erhalten ist. Wenn Angehörige der verstorbenen Person untersucht werden können, ließe sich unter Umständen bei Berücksichtigung der Vererbungsweise feststellen, daß es sich um eine bestimmte Person nicht handeln kann.

Das Hauptanwendungsgebiet bildet aber die *Abstammungsprüfung*. Da die Vererbungsweise der Eigenschaften M und N in durchaus gesetz-

mäßiger Weise erfolgt, so lassen sich wie bei den Blutgruppen bestimmte Kombinationen aufstellen, die mit der gesetzmäßigen Vererbungsweise nicht vereinbar sind, die also die *Vaterschaft*, in bestimmten Fällen auch die *Mutterschaft*, *ausschließen*. Der besseren Übersicht halber gebe ich zunächst eine Tabelle der Kinder, die bei den 6 möglichen Elternverbindungen zulässig sind. Ich bediene mich dabei der oben schon benutzten Erbformeln; es entsprechen also die Erbformeln in folgender Weise den serologischen Bezeichnungen:

MM	M+N-
mm	M-N+
Mm	M+N+

Tabelle 11.  
*Die bei den 6 Elternverbindungen möglichen Kinder.*

Elternverbindung	Kinder
1. MM × MM . . . . .	MM . .
2. mm × mm . . . . .	mm . .
3. Mm × Mm . . . . .	MM mm Mm
4. MM × Mm . . . . .	MM . Mm
5. mm × Mm . . . . .	. mm Mm
6. MM × mm . . . . .	. . Mm

Hieraus läßt sich ableiten, unter welchen Umständen ein Kind von einem Manne nicht erzeugt sein kann.

Tabelle 12. *Ausschließung der Vaterschaft auf Grund des Verhaltens der Eigenschaften M und N.*

Kind	Mutter	Vater kann nicht sein
1. MM . . . . .	MM oder Mm	mm
2. mm . . . . .	mm oder Mm	MM
3. Mm . . . . .	MM	MM
4. Mm . . . . .	mm	mm

Betrachten wir zunächst die Fälle 3 und 4. Wir haben hier eine Analogie zu dem bekannten Hauptfall der Blutgruppenvererbung. Mit den gleichen Worten wie dort können wir auch hier die Bedingung der *Vaterschaft* bzw. *Nichtvaterschaft* ausdrücken: Findet sich eine vererbare Eigenschaft — diesmal M oder m genannt — bei einem Kinde, so muß sie auch bei den Eltern vertreten sein. Demnach kann ein Kind Mm weder aus einer Elternverbindung MM × MM noch mm × mm hervorgehen. Im ersteren Fall ist die *Vaterschaft* eines Mannes MM, im zweiten die eines Mannes mm auszuschließen.

Die Ausschließungsmöglichkeiten der Fälle 1 und 2 sind bereits oben anlässlich der Besprechung der Mutter-Kind-Untersuchungen er-

wähnt worden. Die Nichtvaterschaft ergibt sich hier aus dem Satz: *ein homozygotes Kind kann keinen diskordant homozygoten Erzeuger haben.* Praktisch wichtig ist, daß die Ausschließungsfälle 1 und 2 von der Blutbeschaffenheit der Mutter unabhängig sind. Man ist also in der Lage, z. B. bei Weigerung der Mutter oder wenn die Mutter verstorben ist, die Abstammung zu prüfen, eine Möglichkeit, die bei den Blutgruppen nur dann vorlag, wenn die seltenen Kombinationen O—AB oder AB—O gegeben war. Eine Ausschließungsmöglichkeit nach 1 und 2 ist dagegen wesentlich häufiger.

Die Ausschließungschancen auf Grund der neuen Eigenschaften habe ich bereits in meinem Pariser Vortrag behandelt. Die gleichen Berechnungen sind ferner auch von Wiener sowie von Koller mit gleichem Ergebnis durchgeführt worden. Die Chancen für die einzelnen Kombinationen sowie die Chance im ganzen zeigt die Tab. 13. (Nach Klin. Wschr. 1930, Nr 42.)

Tabelle 13. Ausschließungsaussichten für die einzelnen Mutter-Kind-Kombinationen.

Kind	Mutter	Häufigkeit des Nachweises bei Nichtvaterschaft	
		Formel	%
MM	MM oder Mm	$p^2 q^2$	6,280
mm	mm oder Mm	$p^2 q^2$	6,280
Mm	MM	$p^4 q$	4,145
Mm	mm	$p q^4$	2,385
Im ganzen . . . . .		$p q (1 - p q)$	19,090

Wir sehen, daß allein die Fälle 1 und 2, bei denen die Blutbeschaffenheit der Mutter gleichgültig ist, bereits die Ausschließung von etwa 12% der zu Unrecht als Erzeuger angegebenen Männer erlauben. Außerdem kommen noch rund 6% dazu, so daß wir im ganzen in etwa 18% eine Ausschließung zu erwarten haben. Die Ausschließungschancen sind somit mindestens ebenso günstig wie bei den Blutgruppen und bei Berücksichtigung der beiden Merkmalsgruppen O, A, B und M, N müßten sich, wie ich bereits früher ausgeführt habe, in rund 36% eine Ausschließung erzielen lassen. Nur unwesentlich verkleinert sich diese Zahl dadurch, daß gelegentlich die beiden Methoden bei ein und demselben Fall zu einer Ausschließung führen. Berücksichtigt man dies, so kann man immer noch damit rechnen, rund jeden dritten Nichtvater auf serologischem Wege zu erkennen. Somit bedeutet *theoretisch* die Anwendung der Eigenschaften M und N für die Abstammungsprobe einen wesentlichen Fortschritt. Wie weit die Beobachtung der theoretischen Erwartung entsprochen hat, wird sich aus dem folgenden Abschnitt ergeben.

### 5. Praktische Erfahrungen an 537 Sachen.

Seit mehreren Jahren habe ich systematisch bei Abstammungssachen der Praxis neben der Blutgruppenuntersuchung auch die Eigenschaften M und N mituntersucht. In denjenigen Fällen, in denen der Befund den Vererbungsregeln widersprach, habe ich im Gutachten darauf hingewiesen und dabei nicht verschwiegen, daß es sich um eine neuartige Untersuchungsmethode handle, über die zunächst noch nicht sehr umfangreiche Erfahrungen vorlagen. Nachdem nun allmählich in 4 jähriger Beobachtung eine Summe von Einzel Tatsachen zusammengekommen ist, welche die strenge Gesetzmäßigkeit des hier vorliegenden Erbganges nach meiner Auffassung überzeugend beweist, halte ich eine allzu vorsichtige Bewertung nicht mehr für angebracht; denn der Gutachter würde sich damit in Widerspruch zu den Tatsachen stellen. Ich habe mich deshalb kürzlich in der „Juristischen Wochenschrift“ dahin ausgesprochen, daß sich die Vaterschaft auf Grund der Eigenschaften M und N in den geeigneten Fällen „mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit“ ausschließen lasse. Das Mißliche einer derartigen Ausdrucksweise ist mir klar. Ich habe diese Formel gleichwohl gewählt, um auch dem Juristen zum Bewußtsein zu bringen, daß es sich hier nicht mehr um eine unzuverlässige oder unreife Methode handelt, sondern um ein Verfahren, dessen Zuverlässigkeit nach den bisherigen Beobachtungen tatsächlich nicht durch „Ausnahmen“ beeinträchtigt wird. Andererseits aber habe ich den ominösen Ausdruck „offenbar unmöglich“ noch nicht anwenden wollen. Ich halte es für erwünscht, daß die Zahl der Beobachtungen noch weiter vergrößert wird und daß auch noch andere kompetente Serologen ihre Erfahrungen berichten. In der Praxis bemühe ich mich, dem Gericht den gegenwärtigen Stand der Forschung auf Grund des tatsächlich vorliegenden Materials darzustellen. Dann mag das Gericht nach seiner juristischen Einsicht selbst entscheiden, ob es die gesetzlichen Bedingungen für das „offenbar unmöglich“ als erfüllt ansieht oder nicht. Nach meiner persönlichen Auffassung, das möchte ich hier hinzufügen, würde es dem Sinne des Gesetzes nicht widersprechen, auf Grund eines M- und N-Befundes die Vaterschaft auszuschließen.

Auf die Frage, ob ich wenigstens die gleiche Sicherheit für gegeben ansehe wie bei den Blutgruppen, habe ich geantwortet, daß ich persönlich keinen Anlaß sehe, die Vererbung der Eigenschaften M und N für minder zuverlässig zu halten, daß aber bei den letzteren von einem consensus omnium oder doch paene omnium wie bei den Blutgruppen noch nicht gesprochen werden könne — schon deshalb nicht, weil infolge der Neuheit und Schwierigkeit der Methode bisher nur wenige Institute mit diesen Eigenschaften gearbeitet haben.

Die 537 Sachen sind größtenteils gerichtliche Untersuchungen, eine geringere Anzahl, besonders die meisten Untersuchungen, die sich nur auf Mutter und Kind beziehen, wurde auf Veranlassung von Jugendämtern, einige wenige Untersuchungen auch auf private Veranlassung ausgeführt. Die Tab. 14 gibt die Gliederung des Materials nach der Zahl der im Einzelfall untersuchten Personen.

Tabelle 14. Gesamtzahl gerichtlicher und ähnlicher Untersuchungen.

Untersucht	Zahl der Sachen	Untersuchte Personen
1. Kind und Mutter . . . . .	54	108
2. Kind und Vater . . . . .	12	24
3. Kind, Mutter, angeblicher Vater . . . . .	447	1341
		(ohne Zwillinge)
4. Kind, Mutter, 2 Männer . . . . .	24	98
	537	1571

Am wichtigsten sind die Gruppen 3 und 4. Bei Untersuchung von Mutter, Kind und *einem* angeblichen Erzeuger sind theoretisch rund 19% Ausschließungsfälle zu erwarten, falls nur „Nichterzeuger“ untersucht werden. Die Tab. 15 ergibt eine effektive Ausschließungsquote von 9%. Dieses Ergebnis, das sich doch schon auf eine immerhin recht stattliche Untersuchungszahl stützt — bei den Blutgruppen konnte ich nach über einjähriger Erfahrung eine Übersicht über 10 Sachen

Tabelle 15. Häufigkeit der Ausschließungen.

Untersucht Kind, Mutter, ein Mann. 447 Sachen. 40 = 9% Ausschließungen.

			%
Kind Mm „Eltern“	MM × MM .	9 mal	2,0
„ „	mm × mm .	5 „	1,1
Kind MM ang. Vater	mm . . .	12 „	2,7
mm „ „	MM . . .	14 „	3,1
		40 mal	9,0%

mit *einer* Ausschließung vorlegen —, ist aus zwei Gründen bemerkenswert: einmal, weil es zeigt, daß die absolute Zahl der erreichbaren Ausschließungen jedenfalls beachtlich ist, zweitens aber auch deshalb, weil die Ausschließungsquote *von der gleichen Größenordnung ist wie bei den Blutgruppen*. Jedesmal beträgt die effektive Ausschließungsquote rund die Hälfte der theoretischen Ziffer. Bei den Blutgruppen mußte das so gedeutet werden, daß *etwa* die Hälfte der untersuchten Männer zu Unrecht als Erzeuger angegeben war<sup>1</sup>; nunmehr führt die Unter-

<sup>1</sup> Es ist selbstverständlich, daß es sich hier nur um die Größenordnung im weitesten Sinne handeln kann, weil die Fehlergrenze bei der bisher vorliegenden Zahl von Beobachtungen noch zu groß ist. Allerdings ist auch die absolute Zahl der Beobachtungen nicht mehr so gering wie Koller annimmt, da eine Sammelstatistik über rund 5000 Sachen vorliegt. Man wird auch bei vorsichtiger Bewertung die Zahl der zu Unrecht angegebenen Männer auf mindestens gut ein Drittel ansetzen müssen.

suchung der von den Eigenschaften O, A, B unabhängigen Merkmale M, N zu dem gleichen Ergebnis. Denn auch hier beträgt der beobachtete Wert rund die Hälfte des theoretisch — nämlich für den Grenzfall, daß ausschließlich „Nichtväter“ untersucht werden — erreichbaren.

Betrachten wir die Tab. 15 genauer, so finden wir auch hier die theoretisch geforderten Zahlenverhältnisse. Die Ausschließungen auf Grund des Homozygotiesatzes machen, wie nach der früheren Berechnung (Tab. 13) zu erwarten, ziemlich genau zwei Drittel aller Ausschließungen aus.

Für 293 Sachen habe ich zusammengestellt, wie häufig Ausschließungen auftraten, wenn sowohl Blutgruppe wie M, N berücksichtigt wurden. Einzelheiten ergibt die Tab. 16. Wir sehen, daß das Zusammentreffen einer Ausschließung mit Hilfe beider Methoden hier nur einmal vorgekommen ist. Der Fall war deshalb interessant, weil das Ausschließungsergebnis zunächst unerwartet war. Bei Studium der umfangreichen Akten fand sich dann aber eine Zeugenaussage, wonach die Mutter ursprünglich einen inzwischen verstorbenen Mann als den Vater ihres Kindes bezeichnet hatte. Bei der Gesamtheit der Fälle habe ich gleichzeitige Ausschließung mit beiden Methoden dreimal gesehen; dies entspricht ungefähr der Erwartung<sup>1</sup>.

Tabelle 16. Ausschließungen bei Berücksichtigung von MN und A, B.

293 Sachen.		
Ausschließung mit A, B . . . . .	26 mal	8,9%
„ „ MN . . . . .	31 „	10,5%
darunter eine Person durch beide Methoden ausgeschlossen, also ausgeschlossene Personen 56 = rund 19%.		

Eine wichtige Ergänzung bilden diejenigen Fälle, bei denen es möglich war, *zwei Männer* zu untersuchen. Hier ist nämlich die Aussicht, wenigstens einen Mann ausschließen zu können, wesentlich günstiger. Da einer der beiden bestimmt nicht der Vater sein kann, so hat man zumindest die volle theoretische Ausschließungschance zu erwarten. Da bisweilen aber auch der zweite der untersuchten Männer nicht der Erzeuger ist, so wird man praktisch noch etwas mehr Ausschließungen erwarten müssen. Tab. 17 zeigt, daß bei der kleinen Zahl von 24 „Zwei-Mann-Sachen“ wirklich die für die „Ein-Mann-Sachen“ maximale und praktisch nicht erreichbare Ausschließungsziffer von 36% sogar noch überschritten ist. Denn in 10 Sachen wurden im ganzen 12 Männer als „Nichterzeuger“ serologisch festgestellt.

<sup>1</sup> Setzt man die Chance einer Ausschließung mit jeder der bei den Methoden =  $\frac{1}{22}$ , so wäre ein Zusammentreffen einmal unter 144 Sachen zu erwarten, also 3 mal unter 432 Sachen.

Tabelle 17. *Zwei Männer untersucht.*

Zahl der Sachen . . . . .	24
Davon mit Ausschließung . . . . .	10 = 40 %
Ausgeschlossen nur mit AB . . . . .	4 Männer
„ „ MN . . . . .	4 „
Mit beiden Methoden . . . . .	4 „
Im Ganzen . . . . .	12 Männer (in 10 Sachen)

Dieses — der Erwartung entsprechende — sehr günstige Ergebnis zeigt, daß Verbesserungen der serologischen Diagnostik nicht nur von Fortschritten der Vererbungsserologie abhängen, sondern daß auch eine sorgfältige Ausnutzung der bereits bestehenden Möglichkeiten wesentlich weiterführen kann.

Von einer ausführlichen Besprechung der *Kasuistik* möchte ich absehen. Es würde sich das gleiche Bild ergeben, wie es aus zahlreichen Veröffentlichungen über die Erfolge der Blutgruppenuntersuchung bekannt ist. Es ist nicht möglich, auf Grund der *gerichtlichen* Erfahrungen, die ja fast immer mehr oder weniger unsichere Fälle betreffen, den *Beweis* zu führen, daß wir auf dem richtigen Wege sind. Dieser Beweis muß anderweitig geführt werden — an einem wissenschaftlichen Ansprüchen genügenden Material — und er läßt sich, wie ich gezeigt zu haben glaube, anderweitig führen. Immerhin aber darf gesagt werden, daß mir Fälle, in denen das Ergebnis der M, N-Untersuchung offenkundig der Beweisaufnahme widersprach, nicht bekannt geworden sind, und daß andererseits eine ganze Reihe von Ausschließungen dort vorlagen, wo andere Momente unabhängig von der Blutuntersuchung, die Vaterschaft bereits als sehr unwahrscheinlich erscheinen ließen. So lag mehrfach bei der Untersuchung zweier Männer die Sache so, daß der ausgeschlossene Mann nur an den äußersten Grenzen der Empfängniszeit mit der Mutter verkehrt haben sollte. In einem Falle einer angeblichen Schwangerschaftsdauer von 220 Tagen bei reifem Kinde hatte der geburtshilfliche Gutachter die Vaterschaft nicht als „offenbar unmöglich“ erklären wollen, die extreme Unwahrscheinlichkeit lag aber auf der Hand; hinzu trat dann der serologische Befund eines Kindes MM von einem angeblichen Vater NN.

Ebenso wie früher bei den Blutgruppen ist es auch jetzt vorgekommen, daß eine zum Eide ursprünglich bereit gewesene Zeugin unter dem Eindruck des Blutbefundes ihre Aussagen zurückgenommen hat. Als Kuriosum sei schließlich eine Vaterschaftsausschließung bei einem 17jährigen Jungen erwähnt, dessen Mutter schon vor Jahren gestorben war. Der vermeintliche Vater hatte das Kind adoptiert, aber aus gewichtiger Ursache nachträglich Bedenken an seiner Vaterschaft bekommen, die durch die Blutuntersuchung ihre Bestätigung fanden.

Der jetzt erzielte Fortschritt ist eine neue Etappe auf dem Wege, den ich an dieser Stelle früher skizzieren durfte. Gegenüber der alten Methode der Vaterschaftsprüfung, die sich vorwiegend auf pathologische Merkmale stützte, hatte sich in den Blutgruppen ein besonders geeignetes *normales* Merkmal gefunden. Die Grenze der Methode lag in der Häufigkeit der Versager durch zufällige Übereinstimmung der Blutgruppen. Man hat versucht durch systematische Heranziehung möglichst vieler sonstiger Erbmerkmale die Zahl der Versager zu verringern, es ist aber von besonderem Interesse, daß sich der wichtigste Fortschritt, der seit Einführung der Blutgruppen auf dem Gebiet der Abstammungsprüfung zu verzeichnen ist, wiederum an das Blut knüpft. Die scharfe Spezifität der serologischen Merkmale und ihre Unabhängigkeit von äußeren Beeinflussungen ist wohl die Grundlage hierfür. Die neueren Untersuchungen über die Erbllichkeit der Untertypen der A-Eigenschaft, über den Faktor P und sonstige Einzelbeobachtungen lassen mit Sicherheit erwarten, daß das Studium des Blutes noch zu weiteren Verbesserungen der Abstammungsprüfung führen wird.

#### Literaturverzeichnis.

*Akune*, Z. Immun.forschg **71**, 147 (1931). — *Bernstein*, Z. Abstammgslehre **57**, 113 (1931). — *v. Dungern* u. *Hirschfeld*, Z. Immun.forschg **4**, 531 (1910); **8**, 526 (1910). — *Ehrlich* u. *Morgenroth*, Berl. klin. Wschr. **1900**, 453. — *Koller*, Z. Rassenphysiol. **3**, H. 3/4 (1931). — *Landsteiner*, Science **73**, 403 (1931) — J. of Immun. **15**, 589 (1928) — Science **73**, 403 (1931). — *Landsteiner* u. *Levine*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 600, 941 (1927) — J. of exper. Med. **47**, 757 (1928); **48**, 731 (1928) — J. of Immun. **15**, 589 (1928); **16**, 123 (1929). — *Schiff*, Klin. Wschr. **1929**, 448; **1930**, 1956 — Verh. I. internat. Mikrobiologen-Kongr., Paris 1930 — Jur. Wschr. **1931**, H. 21. — *Schiff* u. *v. Verschuier*, Klin. Wschr. **1931**, 723. — *Schockaert*, C. r. Soc. Biol. Paris **19**, 259 (1930). — *Shigeno*, Z. Immun.forschg **71**, 88 (1931). — *Wiener*, J. amer. med. Assoc. **95**, 681 (1930) — Amer. J. med. Sci. **181**, 605 (1931). — *Wiener*, *Lederer* u. *Polayes*, J. of Immun. **19**, 259 (1930). — *Wiener* u. *Vaisberg*, J. of Immun. **20**, 371 (1931). — Im Text noch nicht berücksichtigt: *Thomsen* u. *Clausen*, Hosp.tid. (dän.) **74**, 321 (1931).