

(Aus dem Staatlichen Institut für forensische Chemie, Stockholm.  
Vorstand: Professor Dr. med. *Erik Wolff*.)

## Studien über die Untergruppen $A_1$ und $A_2$ mit besonderer Berücksichtigung der Paternitätsuntersuchungen.

Von  
**Erik Wolff** und **Bengt Jonsson**.

Schon sehr früh haben *v. Dungern* und *Hirszfeld*<sup>1</sup> verschiedene Typen innerhalb der A-Gruppe nachgewiesen. Allmählich haben die meisten der maßgebenden Forscher auf dem Gebiet der Blutgruppen, so *Landsteiner*, *Levine* und *Witt*, *Lauer*, *Morville*, *Thomsen*, *Friedenreich* und *Schiff*, sich immer mehr der Auffassung angeschlossen, daß ein bestimmter sowohl phänotypischer wie auch genotypischer Unterschied vorhanden ist zwischen den beiden Gruppen oder Typen „starkes A“ (bzw. „A-groß“), im folgenden  $A_1$  genannt, und „schwaches A“ (bzw. „A-klein“), im folgenden  $A_2$  genannt.

Erst die Untersuchungen der letzten Jahre, vor allem diejenigen von *Thomsen* und seiner Schule, haben dem  $A_1A_2$ -Problem die klare Formulierung und die statistische Grundlage verliehen, die erforderlich waren, um demselben eine zentrale Stellung in der Blutgruppenforschung zu geben.

Die ersten wirklich klarlegenden Untersuchungen über die Vererbung dieser Gruppen rühren von *Thomsen*, *Friedenreich* und *Worsaae*<sup>2</sup> her. Besonders wichtig sind in diagnostischer Beziehung einige Arbeiten von *Friedenreich*<sup>3, 4</sup> und sowohl vom diagnostischen wie vom vererbungstheoretischen Gesichtspunkte eine Arbeit von *Friedenreich* und *Zacho*<sup>5</sup>, eine Untersuchung von 103 A-Familien. Hervorgehoben seien außerdem die mathematische Bearbeitung durch *Wellisch* von *Thomsens* Material, 390 Tumorpatienten<sup>6, 7</sup> und der von *Thomsen*<sup>8</sup> veröffentlichte Stammbaum einer Familie von 4 Generationen mit 138 Mitgliedern.

Aus diesen Arbeiten hat sich die sogenannte Vier-Gen-Hypothese entwickelt, welche in ihren Hauptzügen schon in der oben angeführten Arbeit von *Thomsen*, *Friedenreich* und *Worsaae* klar dargelegt wurde. Nach dieser Hypothese wird das A-Gen des Bernsteinschen Drei-Gen-Systems durch 2 verschiedene Gene,  $A_1$  und  $A_2$ , ersetzt. Es existieren also 4 allelomorphe Gene,  $A_1$ ,  $A_2$ , B und R, welche alle an den gleichen Stellen eines Chromosompaars ihren Platz haben, und von welchen immer nur 2 in einem Individuum vorhanden sind. Die Gene  $A_1$ ,  $A_2$  und B dominieren über R,  $A_1$  außerdem über  $A_2$ . Zwischen den Genen

$A_1$  und B bzw.  $A_2$  und B liegt keine oder jedenfalls keine vollständige Dominanz vor. Die genotypische Konstitution beispielsweise eines Individuums mit dem Phänotypus  $A_1$  kann also entweder  $A_1A_1$  oder  $A_1A_2$  oder  $A_1R$  sein. Man erhält so 6 verschiedene Phänotypen, welche 10 verschiedenen genotypischen Konstitutionen entsprechen.

Zwischen den Rezeptoren  $A_1$  und  $A_2$  wird ein wirklicher qualitativer Unterschied angenommen. Das in O- bzw. B-Seren vorhandene  $\alpha$ -Agglutinin soll aus 2 Fraktionen bestehen, von denen die eine,  $\alpha$  genannt, starke Affinität zum Receptor  $A_1$  und ziemlich starke Affinität zum Receptor  $A_2$ , das andere,  $\alpha_1$  genannt, ziemlich starke Affinität zum Receptor  $A_1$  und verschwindend geringe Affinität zum Receptor  $A_2$  besitzt (*Friedenreich*<sup>3</sup>). Bezüglich der übrigen Einzelheiten sei auf die Originalarbeiten hingewiesen. Das in diesen Arbeiten publizierte Material zeigt zahlenmäßig eine in der Hauptsache sehr gute Übereinstimmung mit den Forderungen der Theorie, und irgendwelche qualitative Abweichungen von der Theorie sind nicht beobachtet worden, möglicherweise mit Ausnahme des von *Friedenreich*<sup>5</sup> (S. 186) beschriebenen, einigermaßen unklaren Falles.

Die Grundlage der Vier-Gen-Theorie erscheint also trotz des verhältnismäßig geringen Umfanges des vorliegenden Materials schon recht festigt und zwingt zu einer Stellungnahme zu dieser Theorie auch in der forensischen Tätigkeit. Praktische Erfahrungen unter den in Paternitätsuntersuchungen obwaltenden speziellen Verhältnissen fehlen aber noch oder sind jedenfalls sehr spärlich. Wir haben deshalb am hiesigen Laboratorium schon seit geraumer Zeit Subgruppenuntersuchungen vorgenommen und seit Mitte September 1931 die Differentialdiagnose  $A_1$  bzw.  $A_2$  in die gewöhnliche Untersuchung der eingesandten Paternitätsblutproben aufgenommen und etwas später auch diese Resultate in den abgegebenen Gutachten berücksichtigt.

Als Standardmethode für sämtliche Blutgruppenuntersuchungen sowohl bei der Diagnose der „klassischen“ Blutgruppen wie für die  $A_1A_2$ - und die MN-Diagnostik benutzen wir in unserem Laboratorium seit langem die Objektglas-methode, welche zwar ziemlich zeitraubend ist, aber nach unseren Erfahrungen unzweideutigere Resultate gibt als die von verschiedenen Seiten vorgeschlagenen Reagensglas- und Zentrifugiermethoden. Zu 3 Tropfen Serum bzw. Serumverdünnung setzen wir 1 Tropfen einer etwa 1 proz. Blutkörperchensuspension. Dann wird die Probe unter häufigem Durchmischen durch schaukelnde Bewegung des Objektglases beobachtet und die endgültige Ablesung nach 15 Minuten makro- und mikroskopisch vorgenommen. Wir wollen jedoch hervorheben, daß auch andere Methoden gute Resultate geben können. Die Hauptsache ist die eigentlich selbstverständliche Bedingung, daß die Testsera und Testblutkörperchen gründlich geprüft sind mit einer geeigneten Zeit- und Temperaturamplitude und mit derselben Methodik, die später bei ihrer Verwendung benutzt werden soll. Wir ziehen es vor, die Blutkörperchensuspensionen mit physiologischer Kochsalzlösung herzustellen, da Citratlösung manchmal die Agglutinabilität abzuschwächen scheint.

Die Stärke der Reaktion bezeichnen wir folgendermaßen:

- = Auch mikroskopisch negative Reaktion.
- (+) = Sehr schwache mikroskopische Agglutination.
- + = Ziemlich starke mikroskopische Agglutination.
- +(+) = Gerade noch makroskopisch erkennbare Agglutination.
- ++ = Schwache makroskopische Agglutination.
- ++(+) = Ziemlich starke makroskopische Agglutination.
- +++ = Starke makroskopische Agglutination.
- ++++ = Sehr starke Agglutination; wenige große Aggregate.

Die Reaktionen ++(+), +++ entsprechen den gewöhnlich zwischen B-Blutkörperchen und einem mittelstarken A-Serum oder umgekehrt beobachteten Agglutinationen.

Die Hemmungs- oder richtiger Hämolysephänomene, die, wie es von mehreren Seiten gezeigt worden ist, bei Anwendung von unverdünnten Seren auftreten können, machen sich in der Paternitätspraxis nur selten geltend, weil in der Regel die eingesandten Blutproben einen oder mehrere Tage alt und deshalb komplementarm sind. In den Fällen, wo dieser Einfluß störend wirkt, kann er durch Inaktivierung leicht beseitigt werden. In Übereinstimmung mit Schiff stellen wir uns deshalb abweisend zu der Forderung, immer verdünnte Sera zu benutzen, besonders in bezug auf die Untersuchung von Säuglingen. Auf die gegenüber A<sub>1</sub>-Blutkörperchen spezifische hämolytische Wirkung gewisser hochwertiger B- und O-Seren kommen wir in anderem Zusammenhang zurück.

Die differentialdiagnostischen Methoden, welche für die Unterscheidung der A<sub>1</sub>- und A<sub>2</sub>-Gruppen in Frage kommen, können grobschematisch in quantitative und qualitative Prüfungen der Eigenschaften der Blutkörperchen bzw. des Serums eingeteilt werden. Diese Einteilung ist jedoch keineswegs scharf, im Gegenteil können wenigstens die meisten Reaktionen von beiden Gesichtspunkten aus betrachtet werden.

Quantitative Methoden sind vor allem: 1. Titerbestimmung der Empfindlichkeit der Blutkörperchen gegenüber B- oder O-Testseren im Vergleich mit Standard-A<sub>1</sub>- und Standard-A<sub>2</sub>-Blutkörperchen. Eine in der Regel wenig verwendbare Methode, die anscheinend nur für die Unterscheidung von A<sub>1</sub>B- und A<sub>2</sub>B-Blutkörperchen eine gewisse Bedeutung erlangen könnte.

2. Untersuchung des Absorptionsvermögens der Blutkörperchen. Sollte nach Möglichkeit in allen irgendwie zweifelhaften Fällen angewandt werden.

3. Titrierung des Vermögens des Serums (eventuell auch des Sputums, des Harnes usw.), den Titer eines B- oder O-Serums gegenüber A<sub>1</sub>- bzw. A<sub>2</sub>-Blutkörperchen herabzusetzen.

Unter den qualitativen Methoden sind zu erwähnen:

4. Verwendung eines speziellen, gegen A<sub>1</sub>-Blutkörperchen wirksamen Agglutinins  $\alpha_1$ . Dieses kann durch Absorption eines B-Serums mit einer geeigneten Menge A<sub>2</sub>-Blutkörperchen (nach v. Dungern-Hirsfeld) hergestellt werden. Ein solches Serum wird im folgenden Anti-A<sub>1</sub>-Serum genannt.

In manchen A<sub>2</sub>-Seren und in sehr vielen A<sub>2</sub>B-Seren kommt ein „Extraagglutinin“ vom  $\alpha_1$ -Typus vor, von Friedenreich „irreguläres  $\alpha_1$ “ genannt. Dieses kann manchmal ziemlich stark sein und sich zum diagnostischen Gebrauch eignen.

5. Verwendung gewisser hochwertiger B- bzw. O-Sera mit spezifisch hämolytischer Wirkung gegenüber A<sub>1</sub>-Blutkörperchen. Dabei muß jedoch dafür gesorgt werden, daß der Komplementgehalt hinreichend ist (vgl. u. a. Friedenreich<sup>8</sup>).

6. Verwendung eines A<sub>2</sub>- (und O-) Blutkörperchen gegenüber wirksamen Agglutinins  $\alpha_2$  nach *Friedenreich*, analog mit dem Anti-O *Schiffs*<sup>9</sup>. Dieses kann z. B. aus gewissen Rinderseren durch Absorption mit A<sub>1</sub>-Blutkörperchen gewonnen werden. Ein in dieser Weise hergestelltes Serum, im folgenden  $\alpha_2$ -Serum genannt, enthält in der Regel auch ein  $\beta$ -ähnliches Agglutinin. Dieses kann durch Absorption mit A<sub>1</sub>B- oder B-Blutkörperchen entfernt werden. Ein  $\beta$ -freies  $\alpha_2$ -Serum haben wir auch durch Absorption eines Rinderserums mit O-Blutkörperchen, Abspaltung von  $\alpha_2$  und Artagglutinin und Absorption der Abspaltungsflüssigkeit mit A<sub>1</sub>-Blutkörperchen erhalten. Das völlige Entfernen von  $\beta$  ist jedoch schwierig, und die Versuchsergebnisse sind nicht immer unbedingt reproduzierbar. Da sich gezeigt hat, daß  $\alpha_2$ -Serum für die Unterscheidung zwischen A<sub>1</sub>B und A<sub>2</sub>B geringen oder gar keinen Wert hat und sonst für die Differentialdiagnose zwischen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> der Gehalt an  $\beta$  keine Rolle spielt, haben wir im allgemeinen ein nur mit A<sub>1</sub>-Blutkörperchen absorbiertes Rinderserum angewandt.

In seltenen Fällen enthält das Serum von A<sub>1</sub>-Individuen ein „Extraagglutinin“ vom  $\alpha_2$ -Typus, nach *Friedenreich* „irreguläres  $\alpha_2$ “. Zeitweise haben wir auch ein solches Serum zu diagnostischem Zwecke verwandt.

7. Die Differentialdiagnose A<sub>1</sub>—A<sub>2</sub> kann auch durch das Vorkommen von  $\alpha_1$  bzw.  $\alpha_2$  im Serum des Untersuchten eine Stütze erhalten. Wie oben erwähnt, ist  $\alpha_1$  in A<sub>2</sub>-Seren ziemlich häufig und scheint in den meisten A<sub>2</sub>B-Seren vorzukommen (vgl. Tab. 1). Dagegen ist ein einigermaßen stark entwickeltes  $\alpha_2$  ein sehr seltenes Vorkommnis. Das in A<sub>2</sub> bzw. A<sub>2</sub>B-Seren vorkommende  $\alpha_1$  kann eine beträchtliche Stärke erlangen und sogar auch bei 37° gut wirksam sein, wie wir in einem Falle beobachtet haben.

Tabelle 1. A<sub>2</sub>- bzw. A<sub>2</sub>B-Individuen mit makroskopisch nachweisbarem  $\alpha_1$  im Serum.

	Anzahl	Davon $\alpha_1$ bei		Anzahl	Davon $\alpha_1$ bei
Erwachsene A <sub>2</sub> . .	98	5	Erwachsene A <sub>2</sub> B .	12	7
Kinder A <sub>2</sub> . . . .	63	2	Kinder A <sub>2</sub> B . . .	7	4
Summe A <sub>2</sub> . . . .	161	7	Summe A <sub>2</sub> B . . .	19	11

Die übrigen denkbaren Methoden zur A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>-Diagnostik haben noch kaum praktische Verwendung gefunden.

Erwähnt sei jedoch das *Hämolysehemmungsverfahren Schiffs*, das auf der durch A-Substanz hervorgerufenen Hemmung der Schafblut-hämolytischen Wirkung eines A-spezifischen Immuserums beruht und sich besonders zum Nachweis von gelöster A-Substanz eignet (*Brahn* und *Schiff*<sup>10</sup>, *Schiff* und *Akune*<sup>11</sup>, *Akune*<sup>11a</sup>). Da die Methode sehr empfindlich ist und sich quantitativ ausgestalten läßt, ermöglicht sie eine Unterscheidung zwischen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>. Aus den Untersuchungen *Schiffs* und seiner Mitarbeiter geht hervor, daß der Unterschied zwischen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> auch in den Körperflüssigkeiten (Harn, Speichel, Magensaft) nachweisbar ist.

Gewissermaßen gegen A<sub>1</sub>-Blutkörperchen spezifisch wirksames Serum hat *Klopstock*<sup>12</sup> durch Zusatz von A<sub>1</sub>-Serum, hämolysiertem A<sub>1</sub>-Blut oder Alkohol-extrakt von A<sub>1</sub>-Blutkörperchen zu A-spezifischem agglutinierendem Schafblut-immuserum (*Schiff* und *Adelsberger*<sup>13</sup>) dargestellt. Irgend einen prinzipiellen Vorteil gegenüber der Anwendung eines nach *v. Dungern-Hirsfeld* absorbierten Anti-A<sub>1</sub>-Serums dürfte diese Methodik nicht haben, eher umgekehrt, auch scheint sie unbequemer zu sein. Höchstens könnte die Haltbarkeit des Alkohol-extraktes ein Vorteil der Methode sein.

Die quantitativen Methoden sind sehr zeitraubend und deshalb für Massenuntersuchungen wenig geeignet. Die Absorptions- und Serumhemmungsmethoden erfordern auch einigermaßen große Blutmengen, was leider in vielen Fällen ihre Anwendung beeinträchtigt.

Der regelmäßige Gang unserer  $A_1A_2$ -Untersuchungen ist deshalb allmählich der geworden, daß die Blutkörperchen mit einem Anti- $A_1$ - und einem  $\alpha_2$ -Serum geprüft werden. Bei zweifelhaftem Resultat mit einem dieser Sera oder wo es sonst besonders erwünscht schien, haben wir, wenn irgend möglich, die Absorption vorgenommen und in manchen Fällen auch mit  $A_1$ -hämolisierendem Serum untersucht. In allen zweifelhaften Fällen haben wir auch versucht, neue Blutproben von den Betreffenden zu erhalten. Dieser Untersuchungsgang scheint uns besonders geeignet, da *Friedenreich*<sup>5</sup> gezeigt hat, daß man an frischen Blutproben fast immer mit Anwendung von  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -haltigen Seren zu einer sicheren Diagnose gelangt.

Als typische Reaktion für  $A_1$  bezeichnen wir eine starke Agglutination mit Anti- $A_1$ -Serum, [wenigstens ++ (+)] und makroskopisch negative Reaktion mit  $\alpha_2$ -Serum. Als typische Reaktion für  $A_2$  rechnen wir makroskopisch negative Reaktion mit Anti- $A_1$ -Serum und makroskopische Agglutination mit  $\alpha_2$ -Serum. Die Reaktionen: — und (+) haben wir als völlig gleichbedeutend bewertet, was uns bei diesen durch Absorption hergestellten Seren, welche nur gegen eine beschränkte Anzahl von Testblutkörperchen eingestellt werden können, nötig erscheint.

Die Resultate einer in dieser Weise durchgeführten Untersuchung von 592 A-Individuen, 62 AB-Individuen und 150 O-Individuen gehen aus folgender Zusammenstellung hervor.

Tabelle 2. A-Individuen mit Anti- $A_1$ - und  $\alpha_2$ -Serum geprüft.

	Typisch	Etw. schwache Reaktion	Doppelt positiv	Summe
Erwachsene $A_1$ . .	305	3	8	316
Kinder $A_1$ . . . .	132	11	0	143
Summe $A_1$ . . . .	437	14	8	459
	Typisch	Doppelt negativ	Doppelt positiv	Summe
Erwachsene $A_2$ . .	67	7	11	85
Kinder $A_2$ . . . .	41	5	2	48
Summe $A_2$ . . . .	108	12	13	133
	Typisch	Nicht ganz typisch	Summe	
Erwachsene A . . . .	372	29	401	
Kinder A . . . . .	173	18	191	
Summe A . . . . .	545	47	592	

Wie aus der Tab. 2 ersichtlich, wurden bei 316 erwachsenen A<sub>1</sub>-Individuen in 305 Fällen typische Reaktionen, bei 143 A<sub>1</sub>-Kindern in 132 Fällen typische Reaktionen erhalten. Bei 85 erwachsenen A<sub>2</sub>-Individuen wurden in 67 Fällen und bei 48 A<sub>2</sub>-Kindern in 41 Fällen typische Reaktionen erhalten. Im ganzen haben also von 459 A<sub>1</sub>-Individuen 437 völlig typische Reaktion gegeben, während 14 etwas schwache Reaktion mit Anti-A<sub>1</sub>-Serum zeigten und 8 mehr oder weniger doppeltpositiv waren. Von 133 A<sub>2</sub>-Individuen haben 108 völlig typische Reaktion gegeben, während 12 doppeltnegativ und 13 mehr oder weniger doppeltpositiv waren. Von insgesamt 592 Personen der A-Gruppe haben also 545 = 92,1% bei der Prüfung mit einem Anti-A<sub>1</sub>- und einem  $\alpha_2$ -Serum völlig typische Reaktion gegeben, während bei 47, d. h. in 7,9% der Fälle, Kontrolle durch Absorption erwünscht war.

In der Mehrzahl der irgendwie atypischen Fälle wurde die Diagnose durch Absorption oder andere Untersuchungsmethoden, z. B. Nachweis eines  $\alpha_1$ -Agglutinins im Serum oder auch durch erneute Untersuchung sichergestellt.

Trotz des ungünstigen Umstandes, daß wir mit eingesandten, oft mehrere Tage alten Blutproben gearbeitet haben, sowie mit einem Material, das zum großen Teile aus Säuglingen besteht, können wir also bestätigen, daß auch unter diesen Verhältnissen fast immer eine sichere Diagnose mit Hilfe eines Anti-A<sub>1</sub>-Serums und eines  $\alpha_2$ -Serums gestellt werden kann. Das Bedürfnis einer weiteren Untersuchung der Blutproben, z. B. durch Absorptions- oder Hämolyseversuche, dürfte jedenfalls nicht 10% aller A-Blutproben übersteigen.

Tabelle 3. O-Individuen mit  $\alpha_2$ -Serum geprüft.

	Makroskopisch positiv	Makroskopisch negativ	Summe
Erwachsene O . . . . .	93	0	93
Kinder O . . . . .	50	7	57
Summe O . . . . .	143	7	150

Von den 150 Personen der Gruppe O, deren Blutkörperchen in bezug auf ihr Verhalten gegenüber einem  $\alpha_2$ -Serum geprüft worden sind, zeigten, wie aus der Tab. 3 ersichtlich ist, 143 eine makroskopische Agglutination, während bei 7 Individuen nur mikroskopische oder negative Reaktion erhalten wurde. Diese 7 waren sämtlich Kinder.

Die von uns befürchteten Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose innerhalb der AB-Gruppe haben sich nicht so sehr geltend gemacht.

Sämtliche 19 A<sub>2</sub>B-Blutproben haben eine auch mikroskopisch völlig negative Reaktion mit Anti-A<sub>1</sub>-Serum gegeben.

Von den 43  $A_1B$ -Blutproben haben 41 stark positive Reaktion mit Anti- $A_1$ -Serum gegeben [ $++ (+)$  oder mehr]. Nur 2 Proben, beide von Kindern, gaben eine etwas schwächere Reaktion,  $++$  bzw.  $++$  bis  $++ (+)$ . Unsere Ergebnisse sprechen nicht dafür, daß bei  $A_1B$ -Individuen die Eigenschaft  $A_1$  so durch B „gedrückt“ werden können, daß dadurch der Typus irrtümlicherweise als  $A_2B$  diagnostiziert werden könne\*. Wertvolle Hilfe bei der Differentialdiagnose innerhalb der AB-Gruppe leistet auch das sehr häufige Vorkommen eines Agglutinins  $\alpha_1$  im Serum bei  $A_2B$ -Individuen.

Nur ganz wenige der eingesandten AB-Blutproben sind mit von  $\beta$  völlig befreitem  $\alpha_2$ -Serum untersucht worden. Das Resultat war folgendes: 2  $A_1B$ , beide negativ, 3  $A_2B$ , davon 2 ganz negativ und 1 angedeutet positiv.

Für die Differentialdiagnose zwischen  $A_1B$  und  $A_2B$  scheint also  $\alpha_2$ -Serum keinen Wert zu haben, was auch von *Friedenreich*<sup>5</sup> schon hervorgehoben worden ist.

In einer Anzahl von Fällen haben wir für die Differentialdiagnose  $A_1$  bzw.  $A_2$  auch gegen  $A_1$ -Blutkörperchen spezifisch hämolytisches B- oder O-Serum angewandt (mit oder ohne Zusatz von frischem Meer-schweinchenserum als Komplement). Wir haben noch zu wenig Erfahrung, um den Wert dieser Methode beurteilen zu können. Bei der Untersuchung von Blut von Säuglingen sowie von  $A_1B$ -Blut scheint sie jedoch zu Irrtümern Veranlassung geben zu können. Im übrigen scheinen uns aber die Resultate so vielversprechend, daß wir beabsichtigen, künftig diese Methode regelmäßiger zur Kontrolle heranzuziehen.

Seitdem die  $A_1A_2$ -Diagnostik als ein Teil der üblichen Gruppenbestimmung aufgenommen worden ist, haben wir insgesamt 673 Paternitätssachen in der Zeit vom 14. September 1931 bis zum 4. April 1933 untersucht. Um ein ganz homogenes Material zu erhalten, haben wir in der folgenden Zusammenstellung nur vollständige Fälle mit Mutter, einem Kind und einem angeblichen Vater mitgerechnet, im ganzen 500 Fälle. Die Blutgruppenverteilung in diesem 1500 Personen umfassenden Material geht aus den Tab. 4 und 5 (s. S. 72) hervor.

Da die Blutproben aus allen Teilen des Landes eingesandt werden, dürfte das Material einigermaßen repräsentativ für die Blutgruppenverteilung in Schweden, vielleicht mit Ausnahme der Provinz Schonen, sein.

Bei der für eine nähere Analyse des Materials notwendigen Berechnung der Genverteilung haben wir aus mehreren Gründen ausschließlich die Erwachsenen, insgesamt 1000 Personen, berücksichtigt. Hier-

\* Daß der  $A_1$ -Receptor doch in gewissem Maße durch den B-Receptor gedrückt wird, geht unter anderem aus Absorptionsversuchen hervor.

Tabelle 4. Absolute Werte.

	Mütter	Kinder	Angebliche Väter	Sämtliche Personen	Erwachsene
O	182	189	199	570	381
A <sub>1</sub>	190	168	182	540	372
A <sub>2</sub>	50	63	48	161	98
B	58	61	48	167	106
A <sub>1</sub> B	15	12	16	43	31
A <sub>2</sub> B	5	7	7	19	12
Summe	500	500	500	1500	1000

Tabelle 5. Prozentische Werte.

	Mütter	Kinder	Angebliche Väter	Sämtliche Personen	Erwachsene
O	36,4	37,8	39,8	38,00	38,10
A <sub>1</sub>	38,0	33,6	36,4	36,00	37,20
A <sub>2</sub>	10,0	12,6	9,6	10,73	9,80
B	11,6	12,2	9,6	11,13	10,60
A <sub>1</sub> B	3,0	2,4	3,2	2,87	3,10
A <sub>2</sub> B	1,0	1,4	1,4	1,27	1,20
Summe	100,0	100,0	100,0	100,00	100,00

durch werden die Fehlerquellen ausgeschlossen, die etwa durch diagnostische Schwierigkeiten bei der Untersuchung von Blutproben von Säuglingen bedingt sein können, sowie auch der Übelstand, daß bei einem in dieser Weise erhaltenen Material selbstverständlich zwischen den Blutgruppen der Mütter und der Kinder eine größere Korrelation bestehen muß als zwischen denjenigen der angeblichen Väter und der Kinder.

Die Berechnung der Genverteilung kann in verschiedener Weise geschehen, und die Frage, welche Methode die richtigste ist, dürfte noch kaum endgültig entschieden sein. In hauptsächlicher Übereinstimmung mit *Wellisch*<sup>7</sup> sind wir der Ansicht, daß alle Berechnungen mit ausgeglichenen Genzahlen ausgeführt werden sollen, so daß  $p + q + r$  (bzw.  $p_1 + p_2 + q + r$ ) genau gleich 1 wird, und daß in allen Formeln, wo Blutgruppensätze vorkommen, die aus diesen ausgeglichenen Genzahlen berechneten Blutgruppensätze angewandt werden sollen. Die Summe von  $p + q + r$  (bzw.  $p_1 + p_2 + q + r$ ) gleich 1 zu setzen, scheint uns geeigneter, als dieselbe, wie es oft geschieht, gleich 10 zu setzen.

Wir haben eine Berechnungsmethode benutzt, die nach unserer Meinung außer ihrer großen Einfachheit den Vorteil hat, daß ausschließlich die A- und O-Gruppen berücksichtigt werden. Unter der Voraussetzung einer einwandfreien Untersuchungsmethodik müssen nämlich diese beiden größten Gruppen im statistischen Sinne den verhältnismäßig kleinsten Fehler haben. Wir setzen also:

$$\begin{aligned}
 (1) \quad r &= \sqrt{O} & \text{bzw.} & \quad (2) \quad r = \sqrt{O} \\
 p &= \sqrt{O + A} - \sqrt{O} & p_1 &= \sqrt{O + A_1 + A_2} - \sqrt{O + A_2} \\
 q &= 1 - \sqrt{O + A} & p_2 &= \sqrt{O + A_2} - \sqrt{O} \\
 & & q &= 1 - \sqrt{O + A_1 + A_2}.
 \end{aligned}$$



In den Tab. 6 und 7 werden die Genzahlen und die aus diesen berechneten Blutgruppensätze in unserem Material von 1000 erwachsenen Personen wiedergegeben, teils nach obigen Formeln, teils nach einem von *Wellisch*<sup>7</sup> empfohlenen, mehr komplizierten Ausgleichsverfahren berechnet. Wie ersichtlich, ist jedenfalls in diesem Material der Unterschied zwischen den mit den beiden Berechnungsmethoden erhaltenen Werten minimal, und wir glauben deshalb berechtigt zu sein, im folgenden, ohne auf die komplizierte Frage von den mathematischen Vor- und Nachteilen der verschiedenen Berechnungsmethoden näher einzugehen, diejenigen Werte zu benutzen, die aus den Formeln (1) bzw. (2) berechnet worden sind. Um einen direkten Vergleich mit den von *Wellisch*<sup>7</sup> aus Thomsens Material berechneten Zahlen zu ermöglichen, sind die Gruppensätze mit 2 und die Genzahlen mit 4 Dezimalen angegeben worden.

Die Übereinstimmung zwischen den beobachteten und den nach der Viergen-Hypothese berechneten Blutgruppensätzen ist in bezug auf die Gruppen A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> und B sowie auf die Gruppe AB als Ganzes außerordentlich gut. Das Verhältnis zwischen der A<sub>1</sub>B- und der A<sub>2</sub>B-Häufigkeit wird in anderem Zusammenhang näher besprochen.

In der Tab. 8 wird die berechnete genotypische Zusammensetzung des Materiales im Vergleich mit der berechneten phänotypischen dargestellt.

Irgendwelche Schlüsse in bezug auf den Erbgang können in einem Material wie dem unsrigen natürlich nur aus einem Vergleich zwischen

Tabelle 6.

	Berechnet nach Formel (2)	Berechnet nach <i>Wellisch</i>
10 r	6,1725	6,1725
10 p <sub>1</sub>	2,3040	2,2931
10 p <sub>2</sub>	0,7485	0,7442
10 q	0,7750	0,7905
	3,0525	3,0370

Tabelle 7. Prozentische Werte.

	Gefunden	Berechnet nach Formel (2)	Berechnet nach <i>Wellisch</i>
O	38,10	38,10	38,10
A <sub>1</sub>	37,20	37,20	36,98
A <sub>2</sub>	9,80	9,80	9,74
B	10,60	10,17	10,38
A <sub>1</sub> B	3,10	3,57	3,62
A <sub>2</sub> B	1,20	1,16	1,18

$$\sqrt{O + A_1 + A_2} + \sqrt{O + B} - \sqrt{O} = 1,0031$$

(Hier werden selbstverständlich die gefundenen unkorrigierten A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B- und O-Werte verwendet.)

Tabelle 8.

Genotypen		Phänotypen	
OO	38,10	O	38,10
A <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	5,31	A <sub>1</sub>	37,20
A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	3,45		
A <sub>1</sub> O	28,44		
A <sub>2</sub> A <sub>2</sub>	0,56	A <sub>2</sub>	9,80
A <sub>2</sub> O	9,24		
BB	0,60	B	10,17
BO	9,57		
A <sub>1</sub> B	3,57	A <sub>1</sub> B	3,57
A <sub>2</sub> B	1,16	A <sub>2</sub> B	1,16

der Blutgruppenverteilung bei Müttern und Kindern gezogen werden. Diese geht aus der Tab. 9 hervor.

Tabelle 9.

Mütter	Kinder					
	O	$A_1$	$A_2$	B	$A_1B$	$A_2B$
182 O	111	35	17	19	—	—
190 $A_1$	47	110	17	6	8	2
50 $A_2$	16	10	22	0	—	2
58 B	15	3	4	32	2	2
15 $A_1B$	—	9	—	4	2	0
5 $A_2B$	—	1	3	0	0	1
Summe	189	168	63	61	12	7

Von besonderem Interesse ist die Blutgruppenverteilung bei Kindern von O-Müttern. Die prozentische Verteilung der Blutgruppen soll hier nämlich theoretisch gleich der Genhäufigkeit sein. In der Tab. 10 ist

Tabelle 10.

	Kinder	Anzahl	Proz.
182 O-Mütter	O	111	60,99
	$A_1$	35	19,23
	$A_2$	17	9,34
	B	19	10,44
			28,57

die absolute und prozentuale Blutgruppenverteilung bei den Kindern der 182 O-Mütter angegeben.

Die Übereinstimmung zwischen der beobachteten und der aus  $p$ ,  $q$  und  $r$  berechneten Gruppenverteilung bei den Kindern

der O-Mütter ist mit Rücksicht auf die verhältnismäßig kleinen Zahlen sehr gut. Die beobachteten und die aus  $p_1$  und  $p_2$  berechneten Häufigkeiten der  $A_1$ - und  $A_2$ -Kinder sind zwar von derselben Größenordnung, zeigen aber doch eine Differenz, die im Zusammenhang mit gewissen anderen Ergebnissen einige Beachtung verdient.

Das Verhältnis  $A_1:A_2$  bei diesen Kindern ist 2,1, während das Verhältnis  $p_1:p_2$  in unserem Material 3,1 ist. Unter den 231 A-Kindern, die unser ganzes Material umfaßt, ist das Verhältnis  $A_1:A_2$  2,7, während der zu erwartende Wert 3,8 ist.

Das Verhältnis  $A_1B:A_2B$  bei den 43 erwachsenen AB-Individuen ist 2,6 und bei den 19 AB-Kindern nur 1,7; theoretisch müßte dieses Verhältnis gleich dem Verhältnis  $p_1:p_2$ , also 3,1 sein.

Bei den Kindern in unserem Material finden sich also weniger  $A_1$  und mehr  $A_2$  als der Erwartung entspricht, während dagegen die gesamte A-Häufigkeit bei den Kindern dieselbe ist wie bei den Erwachsenen. Desgleichen ist die  $A_1B$ -Häufigkeit bei den Kindern (und gewissermaßen auch bei den Erwachsenen) geringer als die theoretisch berechnete. Diese Abweichungen sind zwar nicht statistisch sichergestellt,

aber doch von einer Größenordnung, die eine gewisse Aufmerksamkeit beansprucht, um so mehr als die Abweichungen ziemlich gleichförmig in der früheren und späteren Hälfte unseres Materiales auftreten. Dies spricht gegen die Annahme, daß wir in der ersten Zeit, wo die Untersuchung nur mit Anti-A<sub>1</sub>-Serum vorgenommen wurde und nicht mit  $\alpha_2$ -Serum, eine beträchtliche Anzahl von A<sub>1</sub>-Individuen fälschlich als A<sub>2</sub> diagnostiziert haben sollten. In einem teilweise anderen Material, welches in der Tab. 2 wiedergegeben ist, von 191 sowohl mit Anti-A<sub>1</sub>- wie mit  $\alpha_2$ -Serum untersuchten A-Kindern und 401 in derselben Weise untersuchten Erwachsenen A-Individuen war das Verhältnis A<sub>1</sub>:A<sub>2</sub> bei den Kindern 3,0, bei den Erwachsenen 3,7, also auch hier eine Differenz in demselben Sinne, wenn auch kleiner.

Falls diese Differenzen nicht zufällig sein sollten, dürfte die am nächsten liegende Erklärung die sein, daß sich unter den als A<sub>2</sub> diagnostizierten Säuglingen einige befinden könnten, die in Wirklichkeit dem Typus A<sub>1</sub> angehören, mit verspäteter Receptorentwicklung. Es ist ja eine von *Thomsen* u. a. hervorgehobene Tatsache, daß der A<sub>1</sub>-Receptor bei Neugeborenen oft nur schwach entwickelt ist und erst allmählich seine volle Entwicklung erlangt. Es wäre deshalb leicht denkbar, daß ein Säugling der Gruppe A<sub>1</sub> mit verspäteter Receptorentwicklung fälschlich als A<sub>2</sub> diagnostiziert werden könnte. Am ehesten würde man erwarten, solche Fälle unter den „doppelnegativen“ zu finden. Nachprüfung hat uns in bezug auf eins der in Tab. 2 als doppelnegativ angeführten A<sub>2</sub>-Kinder tatsächlich Grund gegeben, zu vermuten, daß es es sich in diesem Falle um einen in Entwicklung begriffenen A<sub>1</sub>-Receptor handelt. Es ist wohl auch nicht völlig auszuschließen, daß bei schwach entwickeltem A<sub>1</sub>-Receptor die Blutkörperchen von  $\alpha_2$  und nicht von  $\alpha_1$  agglutiniert werden könnten (wenn nämlich diese Reaktion wirklich von dem O-Receptor abhängig ist), und daß die Reaktion mit  $\alpha_2$  bei der Entwicklung des A<sub>1</sub>-Receptors später verschwinden könnte.

Die Reaktionsfähigkeit mit  $\alpha_2$  scheint in der Regel schon bei Neugeborenen sehr gut ausgebildet zu sein und wir haben auch in einer Anzahl solcher Fälle gleichzeitig gute Reaktion mit  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  beobachtet, was für die soeben erwähnte Möglichkeit eine gewisse Stütze sein könnte.

Eine definitive A<sub>2</sub>-Diagnose soll daher in wichtigeren Fällen nicht gestellt werden, ehe das Kind etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr alt ist.

Die relativ zu kleine Anzahl von A<sub>1</sub>B-Individuen innerhalb der AB-Gruppe kann, da das Material nicht größer ist, sehr gut zufällig sein, eine Abweichung in demselben Sinne findet man jedoch auch in dem allerdings ziemlich spärlichen AB-Material, das von anderen Forschern veröffentlicht worden ist, so bei *Thomsen*<sup>6</sup> 10 A<sub>1</sub>B und 5 A<sub>2</sub>B

(während das Verhältnis  $p_1:p_2$  nach *Wellisch* in dem ganzen Material, 390 Personen, 2,72 ist); bei *Friedenreich*<sup>5</sup> 8  $A_1B$  und 7  $A_2B$  (Erwachsene); bei *Klopstock*<sup>12</sup> 18  $A_1B$  und 12  $A_2B$ . Eine nähere Erörterung dieser Frage dürfte erst dann möglich sein, wenn ein bedeutend größeres  $AB$ -Material in dieser Beziehung untersucht worden ist.

Nach den Erfahrungen, die wir gewonnen haben, welche auch mit *Friedenreichs*<sup>5</sup> Resultaten übereinstimmen, scheint, wie vorher erwähnt, die Gefahr, ein  $A_1B$ -Individuum fälschlich als  $A_2B$  zu diagnostizieren, kaum vorzuliegen.

Eine detaillierte Analyse der übrigen Mutter-Kind-Kombinationen in Tab. 9 scheint uns mit Rücksicht auf die verhältnismäßig geringe Zahl der Fälle nicht angebracht. Doch sei hervorgehoben, daß *keine der nach der Vier-Gen-Hypothese unerlaubten Mutter-Kind-Kombinationen* (in der Tabelle mit — bezeichnet) *beobachtet worden ist*, und daß alle Zahlenwerte innerhalb der Fehlergrenzen der theoretisch erwarteten liegen.

Unsere Erfahrungen mit der  $A_1A_2$ -Diagnostik an den dem Laboratorium eingesandten Blutproben, verglichen mit unseren experimentellen Untersuchungen und den in der Literatur veröffentlichten Resultaten können in Kürze wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Eine bestimmte Diagnose  $A_1$  bzw.  $A_2$  und  $A_1B$  bzw.  $A_2B$  kann in so gut wie allen Fällen gestellt werden.

2. Fälle, die nach Anwendung aller verfügbaren Untersuchungsmethoden als echte Übergangsformen bezeichnet werden müssen, sind jedenfalls außerordentlich selten. In unserem Material ist kein typischer Fall solcher Art vorhanden.

3. Die besonderen Verhältnisse, unter welchen in größerem Umfange betriebene und über ein größeres Gebiet ausgedehnte Untersuchungen ausgeführt werden müssen, scheinen für einen geübten Untersucher eine exakte Blutgruppierung in dieser Hinsicht nicht wesentlich zu erschweren. Eine definitive  $A_2$ -Diagnose bei einem Kinde soll in der Regel nicht gestellt werden, ehe das Kind etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr alt ist.

4. Familienuntersuchungen und bevölkerungsstatistische Untersuchungen stützen im ganzen die sog. Vier-Gen-Hypothese.

5. Nach der Vier-Gen-Hypothese unerlaubte Mutter-Kind-Kombinationen kommen in unserem Material nicht vor und sind, wie es scheint (mit Ausnahme des viel diskutierten Lauerschen Falles), vgl. *Thomsen*<sup>14</sup> (S. 121), auch nicht von anderen Forschern beobachtet worden.

Im folgenden soll eine Übersicht über die Fälle gegeben werden, wo in dem vorher besprochenen Material von 500 Paternitätsfällen Ausschließung der Vaterschaft möglich war. Einleitungsweise geben wir die Formeln wieder, nach welchen wir die theoretischen Ausschließungs-

chancen berechnen, d. h. die Chancen, die Vaterschaft eines beliebigen Mannes auszuschließen. Diese Formeln können verschieden aufgestellt werden. Wir haben versucht, ihnen eine Form zu geben, die einerseits für die Berechnungen bequem und andererseits einigermaßen übersichtlich in bezug auf die Art der verschiedenen Ausschließungen ist. (Die Formeln sind deshalb absichtlich nicht gleichmäßig, sondern enthalten teils Genzahlen, teils Blutgruppennzahlen.) *Mit den Bezeichnungen A, B usw. sind selbstverständlich die aus den ausgeglichenen Genzahlen berechneten Blutgruppennhäufigkeiten gemeint.* Die Prozentzahlen geben die theoretischen Ausschließungschancen bei den in unserem Material vorhandenen Genhäufigkeiten an.

Nach der ursprünglichen von Dungen-Hirszfeldschen Theorie konnte ein angeblicher Vater nur dann ausgeschlossen werden, wenn bei dem Kinde ein A- oder B-Receptor vorhanden war, der sowohl bei der Mutter wie bei dem angeblichen Vater fehlte. Die theoretische Häufigkeit dieser Art von Ausschließungen, die für das von Dungen-Hirszfeldsche und das Bernsteinsche System gemeinsam sind — im folgenden „klassische Ausschließungen“ genannt — kann in verschiedener Weise berechnet werden. Wir pflegen die folgende einfach abgeleitete Formel anzuwenden:

$$a) q \cdot (A + O)^2 + p \cdot (B + O)^2 = 12,69\%.$$

Nach der Bernsteinschen Drei-Gen-Theorie kommen noch die Fälle hinzu, wo das Kind der Gruppe O angehört und der angebliche Vater der Gruppe AB bzw. Mutter und Kind der Gruppe AB und der angebliche Vater der Gruppe O. Die Häufigkeit dieser Fälle — im folgenden „Bernstein-Ausschließungen“ genannt — ist:

$$b) 1 \cdot O \cdot AB + \frac{1}{2} \cdot (p + q) \cdot O \cdot AB = 2,15\%.$$

Die Summe der theoretischen Ausschließungschancen nach der Drei-Gen-Hypothese wird also bei den Genzahlen unseres Materials 14,84%.

Durch Anwendung der Vier-Gen-Hypothese kommen noch eine Reihe von Ausschließungstypen hinzu.

1. A<sub>1</sub>- oder A<sub>1</sub>B-Kinder in Fällen, wo der A<sub>1</sub>-Receptor bei der Mutter und dem angeblichen Vater fehlt, von welchen aber der eine oder beide einen A<sub>2</sub>-Receptor haben. (Selbstverständlich sind hier die Fälle nicht mitgerechnet, wo schon nach der Drei-Gen-Hypothese eine Ausschließung möglich ist, z. B. Kind A<sub>1</sub>B, Mutter A<sub>2</sub>B und angeblicher Vater O.)

2. Die Kombination Kind A<sub>1</sub>B, Mutter A<sub>1</sub>B und angeblicher Vater A<sub>2</sub>.

3. A<sub>2</sub>-Kinder, wo der angebliche Vater A<sub>1</sub>B ist, und die A<sub>2</sub>B-Kinder, wo der A-Receptor vom Vater kommen muß, wo der angebliche Vater aber A<sub>1</sub>B ist, sowie die ähnliche Kombination Kind A<sub>2</sub>B, Mutter A<sub>1</sub>B und angeblicher Vater A<sub>1</sub>B.

Die Häufigkeiten dieser Ausschließungen berechnen wir nach folgenden Formeln:

1.  $p_1 \cdot (A_2 + A_2B) \cdot (2 \cdot O + A_2 + 2 \cdot B + A_2B) - \frac{1}{2} \cdot p_1 \cdot O \cdot A_2B.$
2.  $\frac{1}{2} \cdot (p_1 + q) \cdot A_2 \cdot A_1B.$
3.  $A_1B \cdot [A_2 + \frac{1}{2} \cdot A_2B (p_1 + q + r)].$

Die Summe dieser Ausschließungen — im folgenden A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>-Ausschließungen genannt — ist mit unseren Genzahlen 3,11%.

In der Tab. 11 sind die Fälle zusammengestellt, wo ein angeblicher Vater nach der Vier-Gen-Theorie ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 11.

Mutter	Kind	Vater kann nicht sein	Mutter	Kind	Vater kann nicht sein
O	O	$A_1B$ u. $A_2B$	B	O	$A_1B$ u. $A_2B$
O	$A_1$	O, $A_2$ , B u. $A_2B$	B	$A_1$	O, $A_2$ , B u. $A_2B$
O	$A_2$	O, B u. $A_1B$	B	$A_2$	O, B u. $A_1B$
O	B	O, $A_1$ u. $A_2$	B	B	—
$A_1$	O	$A_1B$ u. $A_2B$	B	$A_1B$	O, $A_2$ , B u. $A_2B$
$A_1$	$A_1$	—	B	$A_2B$	O, B u. $A_1B$
$A_1$	$A_2$	$A_1B$	$A_1B$	$A_1$	—
$A_1$	B	O, $A_1$ u. $A_2$	$A_1B$	B	—
$A_1$	$A_1B$	O, $A_1$ u. $A_2$	$A_1B$	$A_1B$	O u. $A_2$
$A_1$	$A_2B$	O, $A_1$ u. $A_2$	$A_1B$	$A_2B$	O, B u. $A_1B$
$A_2$	O	$A_1B$ u. $A_2B$	$A_2B$	$A_1$	O, $A_2$ , B u. $A_2B$
$A_2$	$A_1$	O, $A_2$ , B u. $A_2B$	$A_2B$	$A_2$	$A_1B$
$A_2$	$A_2$	$A_1B$	$A_2B$	B	—
$A_2$	B	O, $A_1$ u. $A_2$	$A_2B$	$A_1B$	O, $A_2$ , B u. $A_2B$
$A_2$	$A_2B$	O, $A_1$ u. $A_2$	$A_2B$	$A_2B$	O

Die Ausschließungschancen nach dem MN-System, berechnet nach der u. a. von Schiff<sup>13</sup> angegebenen Formel  $m \cdot n(1 - m \cdot n)$  sind mit unseren Genzahlen (siehe weiter unten) 18,25%.

Mit diesen Zahlen wird in 3,28% der Fälle sowohl nach der Vier-Gen-Theorie wie auch nach dem MN-System eine Ausschließung zustande kommen.

Die Totalsumme der theoretischen Ausschließungschancen ist also mit unseren Genzahlen 32,92%. (Der P-Faktor ist bis jetzt noch nicht berücksichtigt worden.)

Tabelle 12.

Theoretische Ausschließungs-Chancen. (Prozentische Werte.)

Klassische Ausschließung . . . . .	12,69
Bernstein-Ausschließung . . . . .	2,15
$A_1A_2$ -Ausschließung . . . . .	3,11
Summe nach der Drei-Gen-Hypothese . . . . .	14,84
Summe nach der Vier-Gen-Hypothese . . . . .	17,95
Totalsumme nach der Vier-Gen-Hypothese und der MN-Hypothese . . . . .	32,92 (davon 3,28% Doppelt-Ausschließungen)

Die Ausschließungschancen wären noch größer, wenn die genotypische Konstitution der Mutter und des angeblichen Vaters sicher ermittelt werden könnten. Es ist auch vereinzelt versucht worden, durch Untersuchung der vorhergehenden Generation zu einem Resultat zu kommen. Die Möglichkeit illegitimer Herkunft der Mutter oder des angeblichen Vaters bedingt aber eine so beträchtliche Unsicherheit, daß die Ergebnisse der rechtlichen Beweiskraft entbehren (vgl. Koller<sup>16</sup>).

Dagegen ist unseres Wissens noch nicht hervorgehoben worden, daß es nach der Vier-Gen-Theorie möglich ist, nur durch Untersuchung der mütterlichen Großmutter oder der Mutter des angeblichen Vaters

eine nicht unwesentliche Vergrößerung der Ausschließungschancen zu erzielen. Da die Mutterschaft dieser beiden Frauen in der Regel in juristisch einwandfreier Weise feststellbar sein dürfte, ist es einleuchtend, daß die so zustande kommenden Ausschließungen mit den übrigen  $A_1A_2$ -Ausschließungen gleichwertig sind. Eine Zusammenstellung der Kombinationen von Mutter, Kind und angeblichem Vater, wo die Untersuchung der mütterlichen Großmutter oder der Mutter des angeblichen Vaters oder beider wünschenswert ist, bringen wir in der Tab. 12. Durch Untersuchung eventueller Geschwister des Kindes kann noch eine kleine Anzahl Ausschließungen erreicht werden (dann nämlich, wenn eine Heterozygotie der Mutter nachgewiesen werden kann), was in der Praxis jedoch schon weniger Bedeutung hat.

Tabelle 13.

	Angeblicher Vater	Mutter	Kind	Ausschließungsbedingung
a	$A_1$	O	$A_2$	Mutter des angeblichen Vaters muß O oder B sein
	$A_1$	B	$A_2$	
	$A_1$	B	$A_2B$	
	$A_1$	$A_1B$	$A_2B$	
b	O	$A_1$	$A_2$	Großmutter mütterlicherseits muß O oder B sein
	B	$A_1$	$A_2$	
c	$A_1$	$A_1$	$A_2$	Sowohl Mutter des angeblichen Vaters als Großmutter mütterlicherseits müssen O oder B sein
d	$A_1$	O	O	Mutter des angeblichen Vaters muß $A_2B$ sein
	$A_1$	$A_1$	O	
	$A_1$	$A_2$	O	
	$A_1$	B	O	
	$A_1$	B	B	
	$A_1$	$A_1B$	B	
	$A_1$	$A_2B$	B	

Die absolute Zunahme der Ausschließungschancen, die auf diese Weise erhalten wird, ist allerdings nicht sehr groß. Die Summe der theoretischen Ausschließungschancen nach Tab. 13 beträgt mit unseren Genzahlen nur etwas mehr als 0,6%, dies bedeutet aber doch eine Zunahme der  $A_1A_2$ -Ausschließungen um rund 20%.

Im Einzelfalle ist diese Erweiterung der Chancen nicht gering zu schätzen. Von den Kombinationen von Mutter, Kind und angeblichem Vater, die in der Tab. 13 angeführt sind, ist in der Gruppe a) die theoretische Ausschließungsmöglichkeit nach Untersuchung der Mutter des angeblichen Vaters etwa 27%, in der Gruppe b) nach Untersuchung der Großmutter mütterlicherseits etwa 31%, und in der Gruppe c) nach

Untersuchung beider „Großmütter“ gut 8% ; in der Gruppe d) sind dagegen die Ausschließungschancen sehr klein. Wenn die Vier-Gen-Theorie in der Paternitätspraxis benutzt werden soll, scheint es uns deshalb notwendig, in den Fällen, die in der Tab. 13 a), b) und c) angeführt sind, und wünschenswert in den Fällen, die in dieser Tabelle unter d) angeführt sind, zu veranlassen, daß auch Blutproben von der mütterlichen Großmutter, oder der Mutter des angeblichen Vaters, oder von beiden zur Untersuchung eingesandt werden. Wegen der noch ungewissen juristischen Bedeutung der  $A_1A_2$ -Ausschließungen, haben wir uns aber noch nicht für berechtigt angesehen, den Parteien die Unkosten und den Zeitverlust zu verursachen, die ein solches Verfahren mit sich bringen würde. Wir besitzen deshalb keine praktische Erfahrung, wie oft eine Untersuchung der Mütter der Parteien sich ermöglichen läßt, halten es jedoch für zweckmäßig, fernerhin in unseren Aussagen die Betreffenden auf diese Sachlage aufmerksam zu machen.

Die Ausschließungen, die in den 500 Fällen mit Mutter, einem Kind und einem angeblichen Vater vorgekommen sind, verteilen sich folgendermaßen:

Klassische Ausschließungen . . . . .	33 = 6,6%
Bernstein-Ausschließungen . . . . .	6 = 1,2%
$A_1A_2$ -Ausschließungen . . . . .	7 = 1,4%
Summe . . . . .	46 = 9,2%

Wenn man diese Zahl mit den Ausschließungschancen vergleicht, die für einen beliebig ausgewählten Mann vorhanden sind, kann man daraus berechnen, daß etwa 51% der angeblichen Väter von den Müttern beliebig ausgewählt worden sind. Das Verhältnis zwischen den verschiedenen Ausschließungstypen muß mit Rücksicht auf die relativ kleinen Zahlen als mit der Vier-Gen-Hypothese gut übereinstimmend bezeichnet werden.

Zum Vergleich seien die Resultate angeführt, die an dem späteren Teil des Materiales, 383 in der Zeit vom 21. Januar 1932 bis zum 4. April 1933 sowohl in bezug auf  $A_1A_2$  wie auf M und N untersuchten Fällen mit Mutter, einem Kinde und einem angeblichen Vater, gewonnen worden sind. Eine ausführlichere Darstellung der M- und N-Untersuchungen in unserem Laboratorium soll demnächst in einer besonderen Arbeit gegeben werden. Über die Methodik, siehe *Wolff*<sup>17</sup>.

In diesen 383 Fällen verteilen sich die Ausschließungen folgendermaßen:

Klassische Ausschließungen . . . . .	22
Bernstein-Ausschließungen . . . . .	2
$A_1A_2$ -Ausschließungen . . . . .	5
MN-Ausschließungen . . . . .	23
Doppelausschließungen (davon 3 klassische und zugleich MN-, 1 Bernstein- und zugleich MN-Ausschließung)	4
Summe . . . . .	56 = 14,6%



was einer Häufigkeit von etwa 44% beliebig ausgewählten „Vätern“ entspricht.

Die Ausschließungen nach der Vier-Gen-Hypothese sind also zusammen 33, oder 8,6%, die Ausschließungen nach dem MN-System 27 oder 7,05%, d. h. die Ausschließungen nach den beiden Systemen sind in Übereinstimmung mit den theoretischen Forderungen von derselben Größenordnung.

Die beobachtete Ausschließungsfrequenz in unserem Material ist also etwa 40—50% der theoretischen Ausschließungschancen in interessanter und gewissermaßen überraschender Übereinstimmung mit den in anderen Ländern gewonnenen Erfahrungen (*Schiff*<sup>18</sup>, *Sand*<sup>19</sup> u. a.).

Tabelle 14.  
Verhältnis zwischen den beobachteten Ausschließungsfrequenzen und den theoretischen Ausschließungschancen.  
(Prozentische Werte.)

Ausschließungstypus	Gefunden: Erwartet in %
a) 500 in Bezug auf A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , B und O untersuchten Fälle.	
Klassischer . . . . .	52
Bernstein . . . . .	54,5
A <sub>1</sub> A <sub>2</sub> . . . . .	45,2
Nach der Drei-Gen-Hypothese . . . . .	52,7
Nach der Vier-Gen-Hypothese . . . . .	51,1
b) 383 auch in Bezug auf M und N untersuchte Fälle.	
Klassischer . . . . .	51,1
Nach der Drei-Gen-Hypothese . . . . .	49,3
Nach der Vier-Gen-Hypothese . . . . .	47,8
MN . . . . .	38,9
Total . . . . .	44,2

Die Tab. 14 zeigt das Verhältnis der beobachteten Ausschließungsfrequenz und der theoretischen bei den verschiedenen Ausschließungstypen teils in dem nur in bezug auf das A<sub>1</sub>-, A<sub>2</sub>-, B-, O-System untersuchten Material von 500 Fällen, teils in dem auch in bezug auf M und N untersuchten Material von 383 Fällen. Die Übereinstimmung innerhalb der verschiedenen Kategorien ist in Betracht der kleinen absoluten Zahlen sehr gut, eine Beobachtung, die wohl als eine Stütze für die Richtigkeit der Vier-Gen-Hypothese und der allgemein angenommenen Theorie für den Erbgang der Faktoren M und N gelten darf.

Durch Anwendung der Vier-Gen-Theorie erhält man bei unseren Genzahlen eine Zunahme der theoretischen Ausschließungschancen von etwa 22% gegenüber der Bernsteinschen Drei-Gen-Theorie. (Durch Untersuchung der Mütter der Parteien würde die Zunahme auf etwa 25% steigen.)

Es ist immer noch schwierig, einen endgültigen Standpunkt zu der Frage zu nehmen, welche Beweiskraft man den sog.  $A_1A_2$ -Ausschließungen zuerkennen soll. Einerseits sprechen viele wichtige Gründe stark für die Richtigkeit der Vier-Gen-Theorie, während schwerwiegende Befunde, die dagegensprechen würden, kaum vorhanden sind. Dies macht, daß man unseres Erachtens kaum unterlassen kann, diese Ausschließungen in den Gutachten zu berücksichtigen. Andererseits ist das vorgebrachte Material noch ziemlich spärlich und nicht hinreichend für eine endgültige Beurteilung mehrerer wichtiger Fragen (z. B. der Frequenz der Mutter-Kind-Kombinationen, des Verhältnisses zwischen  $A_1B$  und  $A_2B$ ). Außerdem sind gewisse Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose zwischen den „Subgruppen“ vorhanden, welche sich allerdings in der großen Mehrzahl der Fälle überwinden lassen.

In der Praxis nehmen wir augenblicklich folgenden Standpunkt ein. Wenn eine klassische Ausschließung vorliegt, benutzen wir in der Aussage die kategorische Formulierung, „daß N. N. nicht der Vater des betreffenden Kindes sein kann“. Wenn eine Bernsteinausschließung vorliegt, haben wir bis in die allerletzte Zeit die Formulierung angewandt, „daß das Resultat der Untersuchung mit an Gewißheit grenzender Wahrscheinlichkeit dagegen spricht, daß N. N. der Vater des betreffenden Kindes sein könne“, halten es aber jetzt für berechtigt, dieselbe kategorische Formulierung wie bei den klassischen Ausschließungen anzuwenden. Bei den  $A_1A_2$ -Ausschließungen haben wir folgende Ausdrucksweise benutzt, „daß das Resultat mit sehr großer Wahrscheinlichkeit dagegen spricht, daß N. N. der Vater des betreffenden Kindes sein könne.“ Zur Sicherstellung der Diagnose halten wir es bei einer  $A_1A_2$ -Ausschließung für notwendig, auch wenn die Reaktionen mit Anti- $A_1$ - und  $\alpha_2$ -Serum ganz eindeutig ausgefallen sind, Absorptionsversuche auszuführen. Von seiten der Gerichte liegt in Schweden noch kein Präjudikatfall in bezug auf  $A_1A_2$ -Ausschließung vor.

Was endlich die MN-Ausschließungen betrifft, schreiben wir: „Daß das Resultat der Untersuchung mit an Gewißheit grenzender Wahrscheinlichkeit dagegen spricht, daß N. N. der Vater des betreffenden Kindes sein könne.“

In diesem Zusammenhang müssen wir den Haselhorst-Lauerschen Fall mit AB- (aller Wahrscheinlichkeit nach  $A_2B$ -) Mutter und O-Kind erwähnen. Wenn eine Kindesverwechslung für ausgeschlossen gelten darf, sind die beiden zunächstliegenden Erklärungsmöglichkeiten eine Verlustmutation oder ein phänotypischer Wegfall, eventuell durch einen hemmenden Faktor. Die von *Dungern-Hirszfeldsche* Theorie in ihrer ursprünglichen Form dürfte nämlich als widerlegt gelten. Wenn eine Verlustmutation vorliegt, kann eine solche natürlich nur bei der Kombination Kind O, angeblicher Vater AB (bzw. nach der Vier-Gen-

Theorie auch bei der Kombination Kind  $A_2$ , angeblicher Vater  $A_1B$ ) eine unrichtige Ausschließung veranlassen. Sollte dagegen die Möglichkeit eines phänotypischen Wegfalles vorliegen, dann würde die Möglichkeit einer unrichtigen Ausschließung auch bei den klassischen Ausschließungen vorhanden sein. Sollte der Fall schließlich durch einen anderen Erbgang erklärt werden, dann würde die Unsicherheit das ganze Blutgruppensystem treffen. Es scheint uns nach dem in den letzten Jahren veröffentlichten großen Familienmaterial nicht mehr berechtigt, mit Rücksicht auf diesen einzigen Fall, der so viele Deutungen zuläßt, von denen keine auch nur mit Wahrscheinlichkeit mehr als die andere bestätigt worden ist, einen prinzipiellen Unterschied zwischen klassischen und Bernstein-Ausschließungen aufrechtzuerhalten. Auch liegt unseres Erachtens heute kein Grund vor, Ausschließungen vom Typus: Mutter O, Kind  $A_2$ , angeblicher Vater O usw. zu verwerfen, wie *Lauer*<sup>20</sup> es für wünschenswert hält.

Dagegen sind wir der Ansicht, daß in solchen Fällen eine besonders eingehende Untersuchung vorgenommen werden muß und daß es unter anderem unbedingt nötig ist, bei der Untersuchung des Blutserums der betreffenden Personen außer B- und  $A_1$ -Blutkörperchen auch  $A_2$ -Blutkörperchen anzuwenden. Ob eine solche Prüfung in dem *Haselhorst-Lauerschen* Falle ausgeführt worden ist, geht nicht aus den betreffenden Veröffentlichungen (<sup>20, 21</sup>) hervor. Wir können zwar nicht behaupten, daß der  $A_2$ -Charakter eines Individuums mit besonders schwach entwickeltem  $A_2$ -Receptor durch das Fehlen eines gegen  $A_2$ -Blutkörperchen wirksamen Agglutinins im Serum nachgewiesen werden könne, halten dies aber durchaus nicht für unwahrscheinlich. Jedenfalls wollen wir besonders hervorheben, daß wir in den  $A_2B$ -Fällen, wo der  $A_2$ -Receptor nur gerade noch nachweisbar gewesen ist, wohl in einigen Fällen ein sogar sehr starkes  $\alpha_1$  [bis ++ (+)] gegen  $A_1$ -Blutkörperchen gefunden haben, daß wir aber nie mit diesen Seren irgendwelche Agglutination von  $A_2$ -Blutkörperchen erhalten haben.

Diese Beobachtung ist ein Beispiel dafür, welche Bedeutung die  $A_1A_2$ -Untersuchungen für die klassische Blutgruppendiagnostik haben können. Diese Bedeutung ist keineswegs gering und dürfte augenblicklich größer sein als die juristische Bedeutung der  $A_1A_2$ -Ausschließungen. Jedenfalls haben wir die Erfahrung gemacht, daß in der einen oder anderen Richtung atypische Reaktionen, die früher nicht ganz selten viel Kopfzerbrechen und besondere Mühe verursachen konnten, seitdem nun alle von uns angewandten Testsera und Testblutkörperchen uns in bezug auf ihre  $A_1A_2$ -Eigenschaften wohlbekannt sind, fast immer mit der größten Leichtigkeit aufgeklärt werden. Besonders gewinnt die Diagnostik durch Anwendung von sowohl  $A_1$ - als  $A_2$ -Testblutkörperchen bei der Serumkontrolle sehr an Sicherheit: dieses Verfahren

sollte daher in größtmöglicher Ausdehnung regelmäßig und nicht nur in den soeben besprochenen Fällen angewandt werden. Es dürfte wohl heute als selbstverständlich gelten, daß A-Testsera (bzw. AB-Testsera) genau auf das Vorkommen eines  $\alpha_1$  bzw.  $\alpha_2$  geprüft werden.

Da wir in einem Falle in einem menschlichen Serum ein ziemlich starkes Anti-M-Agglutinin nachgewiesen haben (mit homozygoten M-Blutkörperchen gab es eine Agglutination, die wir mit ++ [+ ] bezeichnen; der Fall wird bald ausführlicher in einer besonderen Mitteilung beschrieben werden), wollen wir nebenbei betonen, daß es nicht ohne Bedeutung für die klassischen Blutgruppenuntersuchungen ist, daß die Testsera und Testblutkörperchen auch in bezug auf ihre MN-Eigenschaften genau untersucht sind.

Ob die  $A_1A_2$ -Diagnostik bei der Wahl der Spender bei Bluttransfusionen von Bedeutung sein kann, ist umstritten. Da  $A_2$ -Individuen, wie wir gefunden haben, ein noch bei  $37^\circ$  wirksames  $\alpha_1$  haben können, wäre wohl in einem solche Falle eine Gefahr nicht ausgeschlossen. Jedenfalls ist dies noch ein Grund dafür, den gekreuzten Agglutinationsversuch zwischen Empfänger- und Spenderblut nie zu unterlassen.

Wenn die  $A_1A_2$ -Ausschließungen auch, wie wir oben hervorgehoben haben, noch nicht so sichergestellt sind, daß ihnen allein ausschlaggebende Bedeutung in Rechtsfällen zugesprochen werden darf, so müssen sie doch unseres Erachtens als ein wertvolles Indizium geschätzt werden, das im Verein mit anderen Indizien (z. B. wenn 2 Männer als eventuelle Väter angegeben worden sind, oder wenn der angeblich befruchtende Beischlaf dicht an der einen Grenze der möglichen Empfängniszeit liegt) für das Urteil von Bedeutung werden kann. Mit Rücksicht auf das lebhafteste Interesse, das heutzutage diesen Fragen gewidmet wird, dürfte in absehbarer Zeit ein so großes Material vorliegen, daß eine mehr positive Stellungnahme berechtigt wird. Jedenfalls wollen wir noch besonders betonen, daß es uns schon jetzt aus mehreren Gründen nötig erscheint, daß jede Blutgruppenuntersuchung zu forensischem Zweck auch die  $A_1A_2$ -Diagnostik umfaßt.

#### *Zusammenfassung.*

1. Die Verfasser geben eine Übersicht über die augenblickliche Lage des  $A_1A_2$ -Problems.
2. Die diagnostischen Methoden werden erörtert und es wird ein Bericht über die sehr günstigen Resultate vorgelegt.
3. Das Material wird in bevölkerungsstatistischer Hinsicht und in bezug auf Mutter-Kind-Kombinationen analysiert.
4. Die Häufigkeit der Vaterschaftsausschließungen in den 500 untersuchten Paternitätsfällen, sowie in einem Material von 383 gleichartigen, auch in bezug auf M und N untersuchten Fällen wird mit den theo-

retischen Ausschließungschancen nach den verschiedenen Systemen verglichen.

5. Alle Resultate liefern im großen und ganzen eine starke Stütze für die Vier-Gen-Hypothese.

6. Es wird hervorgehoben, daß durch Untersuchung der Mütter der einen oder beider Parteien die Ausschließungschancen nicht unwesentlich steigen.

7. Die forensische Bedeutung der Subgruppenuntersuchungen wird besprochen und es wird über die augenblickliche Stellungnahme des Laboratoriums gegenüber den verschiedenen Ausschließungstypen berichtet.

8. Die sonstige Bedeutung der  $A_1A_2$ - (und MN-) Diagnostik, unter anderem auch für die klassische Blutgruppendiagnostik, wird erwähnt.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> v. Dungern u. Hirszfeld, Z. Immun.forsch. **8**, 526 (1911). — <sup>2</sup> Thomsen, Friedenreich u. Worsaae, Hosp.tid. **72**, 1077 (1929). — <sup>3</sup> Friedenreich, Z. Immun.forsch. **71**, 283 (1931). — <sup>4</sup> Friedenreich, Z. Immun.forsch. **71**, 314 (1931). — <sup>5</sup> Friedenreich u. Zacho, Z. Rassenphysiol. **4**, 164 (1931). — <sup>6</sup> Wellisch u. Thomsen, Hereditas (Lund) **14**, 50 (1930). — <sup>7</sup> Wellisch, Handbuch der Blutgruppenkunde **1932**, 166. — <sup>8</sup> Thomsen, Z. Rassenphysiol. **5**, 97 (1932). — <sup>9</sup> Schiff, Klin. Wschr. **6**, 303 (1927). — <sup>10</sup> Brahn u. Schiff, Klin. Wschr. **8**, 1523 (1929). — <sup>11</sup> Schiff u. Akune, Münch. med. Wschr. **1931**, 657. — <sup>11a</sup> Akune, Z. Immun.forsch. **73**, 75 (1931/32). — <sup>12</sup> Klopstock, Z. Immun.forsch. **74**, 211 (1932). — <sup>13</sup> Schiff u. Adelsberger, Z. Immun.forsch. **40**, 335 (1924). — <sup>14</sup> Thomsen, Z. Rassenphysiol. **4**, 119 (1931). — <sup>15</sup> Schiff, Klin. Wschr. **9**, 1956 (1930). — <sup>16</sup> Koller, Z. Rassenphysiol. **3**, 121 (1931). — <sup>17</sup> Wolff, Z. Rassenphysiol. **5**, 159 (1932). — <sup>18</sup> Schiff, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **18**, 41 (1931). — <sup>19</sup> Sand, Ugeskr. Laeg. **1932**, H. 24, 159. — <sup>20</sup> Lauer, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **19**, 76 (1932). — <sup>21</sup> Haselhorst u. Lauer, Z. Konstit.lehre **16**, 227 (1932).