

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. W. HALLERMANN)

**Wahrscheinliche Homozygotie C^w im Rahmen einer
Vaterschaftsuntersuchung***
(Prüfung des Dosiseffektes bei C^w)

Von

J. BERNHEIM, V. SACHS und E. STEIGLEDER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juli 1961)

Die serologische Feststellung der Homo- bzw. Heterozygotie bei gewissen Blutgruppenmerkmalen (z. B. der sog. A-Untergruppen³) ist oft unmöglich oder bietet doch erhebliche Schwierigkeiten. Bei einzelnen Merkmalen kann nach CALLENDER und RACE, GUNSON und DONOHUE, LAWLER und RACE, RACE, SANGER und LAWLER u. a. die Unterscheidung zwischen Homo- und Heterozygotie durch Darstellung des Dosiseffektes mittels Titration oder Absorption versucht werden.

Diese Dosis-Methode ist für die Klärung einer möglichen Homozygotie des Merkmals C^w von besonderem Interesse, da die Unterscheidung zwischen den Konstellationen C^w/C^w und C^w/C serologisch nicht möglich ist, es sei denn, man verfügt über ein Anti-C-Serum, das keinen Anti-C^w Anteil besitzt.

Ein solches reines Anti-C-Serum ist eine Seltenheit, seine Herstellung stößt auf fast unüberwindliche Schwierigkeiten.

Material

Wir haben im Rahmen unserer Vaterschaftsuntersuchungen bei zwei C^w-Fällen die Methode des Dosiseffektes anwenden können**.

Bei dem 1. Fall ((Tabelle 1) handelt es sich um ein Kind, dessen Blutkörperchen mit gewöhnlichen Anti-C + C^w-Seren sowie mit reinen Anti-C^w-Seren agglutiniert wurden. Die Reaktionen mit Anti-c-Seren verliefen negativ. Die Kindesmutter besaß die Merkmale C^w und c und ebenfalls der Zeuge, der als Erzeuger des Kindes in Frage kam. Der Kläger wies die Faktoren C und c auf.

* Vortrag anlässlich des 5. Internationalen Kongresses für Gerichts- und Sozialmedizin, 22.—27. 5. 61 in Wien.

** Für die freundliche Überlassung von Anti-C^w-Seren sind wir Herrn Prof. Dr. PROKOP, Berlin, und Herrn Dr. LAUER, Hamburg, zu besonderem Dank verpflichtet.

Nach diesen Befunden muß das Kind ein Merkmal C^w von seiner Mutter geerbt haben. Von seinem Vater kann es entweder das Allel C oder C^w geerbt haben. Ist das Kind genotypisch C^w/C , so wäre der Zeuge S. von der Vaterschaft ausgeschlossen; ist es dagegen genotypisch C^w/C^w , könnte der Kläger nicht der Vater sein und die Seltenheit des Merkmals C^w wäre ein schwerwiegendes Indiz für die Vaterschaft des Zeugen S.

Tabelle 1. *Anfechtung der Ehelichkeit*

Kind	Angelika K.	A_1	MN	S+	C^w oder C^w	D	e/e	K^-	P^-
Kindesmutter	Marianne K.	A_1	M	S+	C^w/c	D	e/e	K^-	P^+
Kläger	August K.	0	MN	S+	C/c	D	e/e	K^-	P^+
Zeuge	Horst S.	A_1	MN	S+	C^w/c	D	e/e	K^-	P^-

Tabelle 2. *Anerkennung der Vaterschaft*

Kind	Karsten W.	0	MN	S-	C^w oder C^w	D	e/e	K^-	P^+
Kindesmutter	Waltraud W.	A_1	M	S-	C^w oder C^w	D	e/e	K^+	P^+
Beklagter	Peter T.	0	N	S+	C^w oder C^w	D	e/e	K^-	P^+
Zeuge	Alfred M.	A_1	MN	S+	C/c	D	e/e	K^-	P^+

Bei dem 2. Fall (Tabelle 2) liegen die Verhältnisse nach den serologischen Untersuchungsergebnissen etwas anders. Sowohl das Kind, die Kindesmutter und der Beklagte können genotypisch C^w/C oder C^w/C^w sein. Der Zeuge M. allein ist eindeutig C/c .

Methode

Zur Prüfung des Dosiseffektes wurden geometrische Verdünnungsreihen verschiedener Anti- C^w -Seren gegen die Blutkörperchen beider Kinder sowie gegen C^w/c -Kontrollblutkörperchen angesetzt.

Weiter wurde bei mehreren Anti- C^w -Seren die Herabsetzung des Titters nach Absorption durch die fraglichen und die Kontrollblutkörperchen festgestellt. Zur Absorption wurden gleiche Volumina Serum und dicht gepacktes Blutkörperchensediment während 1 Std bei 37° inkubiert.

Sämtliche Reaktionen wurden in Kochsalzlösung nach dreimaligem Waschen der Blutkörperchen angesetzt.

Die Blutproben der Kinder waren etwa 15 Std, die Kontrollblutproben etwa 2 Std vor der Untersuchung entnommen worden*. Die Stärke der Reaktionen wurde von zwei voneinander unabhängigen Untersuchern in der üblichen Weise mit

* Bei der Blutentnahme hatte das Kind A. K. (Fall 1) ein Alter von 12 Monaten und das Kind K. W. (Fall 2) ein Alter von 14 Monaten.

$\frac{1}{2}$ —4 Kreuzen bewertet, denen dann nach der von RACE und SANGER vorgeschlagenen Skala Zahlen zugeordnet wurden.

Ergebnisse und Diskussion

Bei der Gegenüberstellung der Reaktionen in jeder Stufe der verschiedenen Anti-Serum-Verdünnungsreihen ergab sich, daß das Kind A. K. (Fall 1) offenbar eine erheblich größere Dosis C^w besaß als die beiden Kontrollblute C^w/c und das Kind K. W. (Fall 2).

Tabelle 3. Titration. Seren privater (1, 2 und 3) und industrieller (4, 5, 6 und 7) Herstellung

	1 Ber.	2 Zei.	3 Scha.	Ge- samt- be- träge	Ge- samt- beträge auf 100 berech- net	4 Mo.	5 Da.	6 Bi.	7 Misch- serum Pool	Ge- samt- beträge	Ge- samt- beträge auf 100 berech- net
Kontrolle C ^w /c	24	16	20	60	100	26	17	13	38	94	100
Kontrolle C ^w /c	—	13	—	—	—	25	14	—	37	—	—
Kind K. W. Fall 2	24	16	25	65	108	33	16	16	41,5	104,5	113
Kind A. K. Fall 1	32	27	28	87	145	42	17	20	44	123	131

Dieses Ergebnis kommt recht gut zum Ausdruck, wenn für jedes zur Prüfung herangezogene Anti-C^w-Serum die Beträge der einzelnen Stufen zusammengezählt werden (Tabelle 3); wobei Anti-Seren privater Herstellung den Effekt weit deutlicher als die industriellen Anti-Seren zeigen.

Um das Endergebnis, die C^w-Dosis der einzelnen untersuchten Proben in einfachen Zahlenverhältnissen ausdrücken zu können, wurden sämtliche Beträge zusammengezählt und der bei den einfach C^w-dosierten Kontrollen ermittelte Betrag als 100 gesetzt. Dann verhalten sich die Kontrollblute, das Kind A. K. (Fall 1) und das Kind K. W. (Fall 2) bei Verwendung privater Seren wie 100:145:108, bei Verwendung von industriellen Seren wie 100:131:113.

Um den Vergleich zwischen den Ergebnissen der Kontrollen und der beiden fraglichen Proben möglichst anschaulich darzustellen, haben wir, getrennt für Anti-C^w-Seren privater und industrieller Herstellung, in den Abb. 1 und 2 in jeder Verdünnungsstufe die Beträge aller verwendeten Anti-C^w-Seren addiert.

Die Unterschiede in der C^w-Dosierung sind nicht zu übersehen. Sie äußern sich jedoch mehr in der verschiedenen Reaktionsstärke der gleichen Verdünnungsstufen als in größeren Stufendifferenzen.

Verschiedene Autoren, u. a. ¹¹, haben beim Vergleich von einfacher und doppelter C^w-Dosis nicht selten Differenzen von 2—3 Stufen beobachtet. Unsere verhältnismäßig geringen Stufendifferenzen dürften

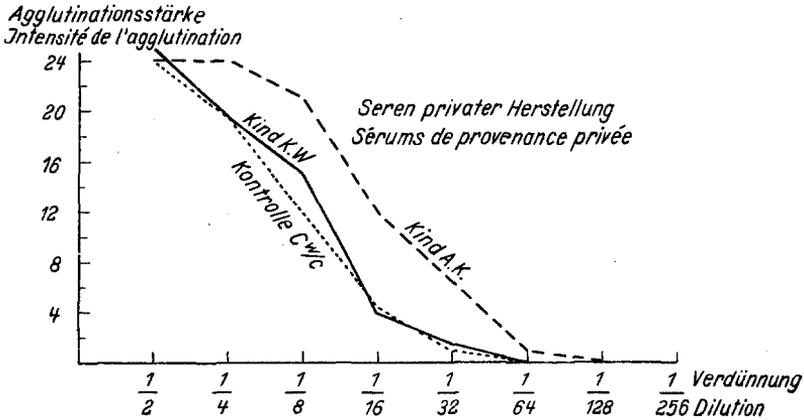


Abb. 1. Graphische Darstellung des Dosiseffektes von C^w mit Seren privater Herstellung

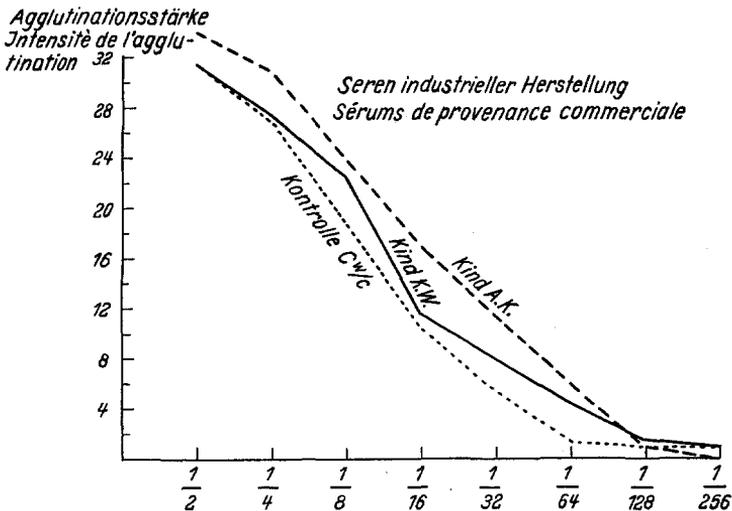


Abb. 2. Graphische Darstellung des Dosiseffektes von C^w mit industriellen Seren

darauf zurückzuführen sein, daß wir sämtliche Reaktionen im Kochsalzmilieu und nicht in AB-Serum oder in Gelatine angesetzt haben. Der Ansatz in Kochsalz wurde von uns vor allem deshalb bevorzugt, weil bei der Verdünnung der uns zur Verfügung stehenden Anti-Seren mit eiweißreichen Medien (AB-Serum und Albumin) es oft zu unspezifischen, höhere Titer vortäuschenden Reaktionen kam, welche die Ablesung und Be-

wertung der Ergebnisse erschwerten und zu falschen Schlußfolgerungen hätten Anlaß geben können.

Die Ergebnisse der Titration wurden durch die Absorption weitgehend bestätigt (Tabelle 4). Insbesondere bei dem Vergleich der Gesamtbeträge kommt deutlich zum Ausdruck, daß ausschließlich die Blutkörperchen des Kindes A. K. (Fall 1) in der Lage waren, die Anti-C^w-Agglutinine der Seren fast vollständig zu absorbieren.

Auf Grund unserer Untersuchungen kommen wir also zu dem Schluß, daß das Kind A. K. sehr wahrscheinlich C^w in doppelter Dosis und das Kind K. W. in einfacher Dosis besitzt.

Forensische Interpretation

Bevor wir den Wert der längst bekannten und dem serologischen Untersucher geläufigen Methode zur Feststellung der Antigendosis für die forensische Praxis besprechen, soll eine kurze statistische Betrachtung vorangestellt werden.

Geht man davon aus, daß die Häufigkeit des Merkmals C^w in der Bevölkerung etwa 4% beträgt^{7,8,10 u. a.}, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich zwei C^w-Träger zufällig treffen, höchstens 0,16%. Diese Wahrscheinlichkeit ist so gering, daß ein solches Ereignis im Rahmen eines Rechtsstreites als offenbar unmöglich angesehen werden könnte. Dennoch hat sich dieses Ereignis in unserem Material des Jahres 1960 (insgesamt 382 Vaterschaftssachen) zweimal verwirklicht: Sowohl bei Frau K. und dem Zeugen S., als auch bei Fräulein W. und dem Beklagten T. ist das Merkmal C^w nachgewiesen worden; ihr Zusammentreffen war ohne Frage zufällig.

Berechnet man im Falle 1 (Tabelle 1) die Irrtumswahrscheinlichkeiten, mit welchen die Behauptung der Vaterschaft des Klägers oder des Zeugen belastet sind, so gelangt man, solange es offenbleibt, ob das Kind A. K. mischerbig C^w/C oder reinerbig C^w/C^w ist, zu etwa gleichgroßen Zahlen: Der nach GÜRTLER⁶ errechnete „Vaterschaftsindex“ beträgt 1 für den Kläger zu 3 für den Zeugen.

Berücksichtigt man jetzt die Ergebnisse des Dosiseffektes, so ist die Vaterschaft des Klägers sehr unwahrscheinlich bzw. unmöglich, da er das Merkmal C^w nicht besitzt. Dagegen darf der Zeuge S. mit großer Wahrscheinlichkeit als der Vater angesehen werden.

Tabelle 4. *Absorption*

	Ber.	Mo.	Da.	Mischserum	Gesamtergebnisse
Kontrolle C ^w /c	2	2	w	2	6
Kontrolle C ^w /c	2	2	w	2	6
Kind K. W. Fall 2	w	2	0	w	2
Kind A. K. Fall 1	w	w	0	w	w

Eine Mitteilung dieser Ergebnisse an das Gericht erübrigte sich insofern, als der Kläger nachträglich durch ein Reifegradgutachten ausgeschlossen wurde.

Bezüglich des Falles 2 (Tabelle 2) ergab die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Vaterschafts-Vermutung der beiden in Frage kommenden Männer ebenfalls keinen relevanten Unterschied, solange die Konstellation am C-Locus bei dem Kinde ungeklärt blieb. Der sog. Vaterschaftsindex betrug 1 für den Zeugen zu 6 für den Beklagten.

Hätte das Kind das Merkmal C^w reinerbig besessen, dann wäre der Zeuge M. ausgeschlossen worden. Nach unseren Untersuchungen weist das Kind dagegen mit großer Wahrscheinlichkeit das Muster C^w/C auf. Sowohl der Beklagte T. als auch der Zeuge M. kommen also als Erzeuger in Frage. Durch eine spätere Haptoglobinbestimmung wurde der Zeuge M. tatsächlich von der Vaterschaft ausgeschlossen: Kd 1—1; Kdm 2—1; Beklagter 2—1; Zeuge M. 2—2.

Abschließend möchten wir unsere Meinung über den forensischen Wert derartiger Untersuchungen dahingehend zusammenfassen, daß Ergebnisse, die durch Darstellung eines Dosis-Effektes gewonnen werden, in bestimmten Fällen und in Verbindung mit anderen Erkenntnismitteln durchaus einen wertvollen Hinweis darstellen, daß sie aber für sich allein sicher keine Beweiskraft haben. Da nur Untersuchungen mit „geeigneten“ (einen Dosis-Effekt gebenden) Seren erfolgversprechend sind, also stets eine größere Zahl von Anti-Seren in ausreichender Menge zur Verfügung stehen muß, halten wir den Versuch der Darstellung des Dosis-Effektes im Rahmen forensischer Fragestellungen nur als letzten Schritt in besonders gelagerten, seltenen Fällen für gerechtfertigt.

Zusammenfassung

Im Rahmen von zwei serologischen Vaterschaftsuntersuchungen wurde durch Darstellung eines Dosis-Effektes zwischen den Genotypen C^w/C und C^w/C^w unterschieden.

Résumé

A l'occasion de deux expertises sérologiques de paternité, l'effet de dosage a permis de faire la distinction entre les génotypes C^w/C et C^w/C^w .

Literatur

- ¹ CALLENDER, S. T., and R. R. RACE: A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffusus. *Ann. Eugen. (Lond.)* **13**, 102—117 (1946).
- ² CHOWN, B., and M. LEWIS: The occurrence of an Rh-haemagglutinin of specificity anti- C^w in the absence of known stimulation: suggestions as to cause. *Vox Sang. (Basel)* **4**, 41—45 (1954).

- ³ FILITTI-WURMSER, S., Y. ARMAND-JACQUOT and R. WURMSER: On the differentiation of the blood groups through their agglutinins. Proc. IIIrd Internat. Congr. Hematol. Cambridge 21.—25. 8. 50. New York: Grune & Stratton 1951.
- ⁴ GUNSON, H. H., and W. L. DONOHUE: The blood genotype C^wD—/C^wD—. Proc. Vth Congr. Int. Soc. Blood Transfusion 1956, pp. 52—53.
- ⁵ — — Multiple examples of the blood genotype C^wD—/C^wD— in a Canadian family. Vox Sang. (Basel) **2**, 320—321 (1957).
- ⁶ GÜRTLER, H.: Principles of blood-group statistical evaluation of paternity cases at the University Institute of Forensic Medicine, Copenhagen. Acta Med. leg. soc. (Liège) **9**, 83—93 (1956).
- ⁷ HOPPE, H. H.: Persönliche Mitteilung.
- ⁸ KORNSTAD, L.: The frequency of the antigen C^w in 2750 Oslo blood donors. Vox Sang. (Basel) **4**, 225—230 (1959).
- ⁹ LAWLER, S., and R. RACE: Quantitative aspects of Rh antigens. Proc. Internat. Soc. Hematology 1950, pp. 168—170.
- ¹⁰ PROKOP, O., u. F. SCHLEYER: Untersuchungen über die Häufigkeit des Rh-Merkmals C^w. Z. Hyg. Infekt.-Kr. **6**, 119 (1960).
- ¹¹ — u. A. RACKWITZ: Ein weiterer Fall von R_z^w in der seltenen Kombination R_z^w R₁^w mit einer Bemerkung über den Dosis-effekt von C^w. In: Forschen und Wirken, Festschrift zur 150-Jahr-Feier der Humboldt-Universität Berlin 1960, S. 439—441.
- ¹² RACE, R., and R. SANGER: Blood groups in man. Oxford: Blackwell Publ. 1958.
- ¹³ — — and S. LAWLER: Rh genes allelomorph to C. Nature (Lond.) **161**, 316 (1948).
- ¹⁴ — — — Allelomorphs of the Rh gene C. Heredity **2**, 237—250 (1948).

Dr. J. BERNHEIM, Institut für gerichtliche Medizin
der Universität Genf (Schweiz)

Dr. V. SACHS, jetzt: Hygiene-Institut der Universität Kiel

Dr. E. STEIGLEDER, Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Universität Kiel