

## Zur Verwendung des Polymorphismus der sauren Erythrocytenphosphatase bei der Vaterschaftsbegutachtung

J. KRÜGER, W. FUHRMANN, K.-H. LICHTÉ und CHR. STEFFENS

Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. F. VOGEL) und Institut für Humangenetik der Universität  
Gießen (Direktor: Prof. Dr. W. FUHRMANN)

Eingegangen am 7. Mai 1968

In ihren Arbeiten von 1963 und 1964 haben HOPKINSON, SPENCER u. HARRIS einen erblichen Polymorphismus der sauren Erythrocytenphosphatase beschrieben. In der horizontalen Stärkegelelektrophorese nach SMITHIES (1959) können nach der Verteilung der Enzymproteine 5 häufigere und ein relativ seltener Phänotyp unterschieden werden, die auf die Wirkung von 3 Allelen  $P^a$ ,  $P^b$ ,  $P^c$  zurückgeführt werden können. Neben den Typen der Homozygoten, Phänotyp *A* (Genotyp  $P^a P^a$ ), Phänotyp *B* ( $P^b P^b$ ) und dem seltenen Typ *C* (Genotyp  $P^c P^c$ ) sind auch die Typen der Heterozygoten klar erkennbar (Abb. 1).

Die einzelnen Phänotypen unterscheiden sich auch in der Enzymaktivität, jedoch überlappen sich die Aktivitätsbereiche so stark, daß im Einzelfall die Aktivitätsbestimmung kaum zur Typenordnung beitragen kann.

Die in England gefundenen Genhäufigkeiten ließen das System für die Vaterschaftsbegutachtung sehr geeignet erscheinen. Wir haben deshalb die Bestimmung 1964 in unserem Laboratorium eingeführt und seit 1965 regelmäßig für die Vaterschaftsbegutachtung mitverwertet. Wir folgten dabei der Originalmethode von HOPKINSON u. Mitarb. mit nur geringen Modifikationen. Gleich gute Ergebnisse können mit dem von RADAM u. STRAUCH (1966 b) angegebenen Puffersystem erzielt werden.

Tabelle 1 zeigt die beobachteten Phänotypenhäufigkeiten in einer von uns untersuchten Stichprobe von 528 nicht verwandten Personen aus dem südwestdeutschen Raum<sup>1</sup>. Die hieraus nach der Genzählmethode berechneten Genfrequenzen für die 3 Allele  $P^a$ ,  $P^b$  und  $P^c$  sind in Tabelle 2 den entsprechenden Werten gegenübergestellt, die andere Untersucher

<sup>1</sup> Die Untersuchungsergebnisse an einem Teil dieser Stichprobe wurden bereits in einer vorhergehenden Arbeit (FUHRMANN u. LICHTÉ, 1966) mitgeteilt.

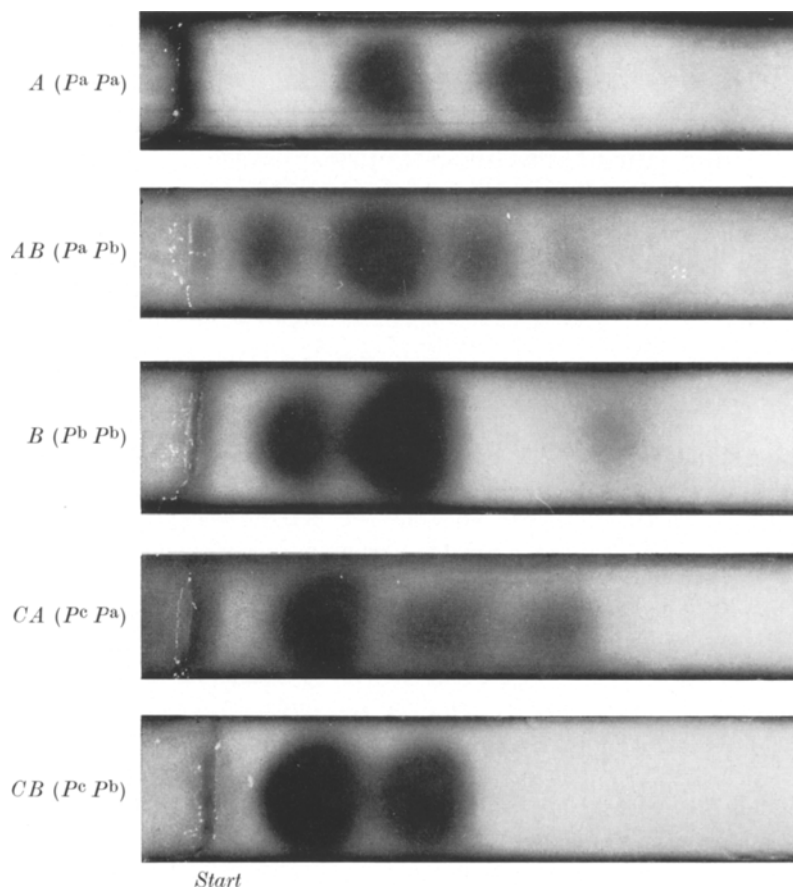


Abb. 1. Elektrophoretische Reaktionsbilder der 5 häufigsten Phänotypen der sauren Erythrocytenphosphatase des Menschen

für europäische Populationen gefunden haben; die Frequenzen weisen eine gewisse Variation auf, die sicher nicht nur zufallsbedingt ist, wie die Nachprüfung mittels  $\chi^2$ -Test zeigte. Die aus unseren Genfrequenzen nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz berechneten Erwartungswerte für die Phänotypenhäufigkeiten stimmen mit den beobachteten Werten nicht sehr gut überein ( $\chi^2 = 8,75$  mit 3 Freiheitsgraden,  $0,025 < P < 0,05$ ). Da die beobachteten Anzahlen der Homozygoten *A* und *B* einen Überschuß gegenüber den Erwartungswerten zeigen, während die beobachtete Anzahl der Heterozygoten *BA* kleiner als der zugehörige Erwartungswert ist, könnte diese Abweichung vom panmiktischen Gleichgewicht, sofern man sie als nicht mehr zufällig ansehen will (die anderen Untersucher von Tabelle 2 haben durchweg ausreichende Übereinstimmung zwischen

Tabelle 1. Verteilung der Phänotypen der sauren Erythrocytenphosphatase in einer südwestdeutschen Stichprobe

	Phänotypen						Gesamt
	A	BA	CA	B	CB	C	
Beobachtet	66	185	21	220	36	0	528
Erwartet	54,09	211,57	18,24	206,88	35,68	1,54	528,00

Tabelle 2. Genhäufigkeiten für den Polymorphismus der sauren Erythrocytenphosphatase in einigen europäischen Populationen

Stichprobe	Autoren	Anzahl	$P^a$	$P^b$	$P^c$
Engländer	HOPKINSON u. Mitarb. (1964)	367	0,36	0,60	0,04
Deutsche (Berlin)	RADAM u. STRAUCH (1966a)	1188	0,362	0,577	0,061
Deutsche (Freiburg)	GOEDDE u. Mitarb. (1966)	171	0,269	0,722	0,008
Deutsche (Leipzig)	DÜRWARD u. HUNGER (1967)	432	0,405	0,559	0,036
Österreicher (Wien)	SPEISER u. PAUSCH (1967)	410	0,365	0,573	0,062
Römer	MODIANO u. Mitarb. (1967)	417	0,261	0,658	0,080
Sarden	MODIANO u. Mitarb. (1967)	365	0,268	0,641	0,090
Deutsche (Freiburg)	WILLE u. Mitarb. (1968)	300	0,310	0,643	0,047
Deutsche (Heidelberg)	diese Arbeit	528	0,320	0,626	0,054

beobachteten und erwarteten Phänotypenhäufigkeiten gefunden), mit einer eventuellen Heterogenität unserer Stichprobe erklärt werden, d. h. damit, daß die Stichprobe aus Teilstichproben zusammengesetzt ist, die Populationen mit unterschiedlicher Genverteilung entstammen<sup>2</sup>. Allerdings ist es fraglich, ob die Unterschiede zwischen den Genfrequenzen innerhalb Deutschlands ausreichen, um einen so relativ großen Effekt zu erzielen.

Bei 242 von uns im Rahmen unserer Vaterschaftsbegutachtung untersuchten Mutter-Kind-Verbindungen ergab sich kein Widerspruch

<sup>2</sup> Hierauf wurden wir freundlicherweise von Herrn Dr. H. FIEDLER vom Robert Koch-Institut, Berlin, hingewiesen, dem wir an dieser Stelle auch noch für wertvolle Anregungen danken möchten.

Tabelle 3. *Phänotypenkonstellationen im System der sauren Erythrocytenphosphatase bei 242 Mutter-Kind-Verbindungen*

Phänotyp der Mutter	A	BA	CA	B	CB	C	Gesamt
A	13	17	4	—	—	—	34
BA	19	44	2	29	1	—	95
CA	1	2	1	—	4	0	8
B	—	36	—	51	0	—	87
CB	—	0	0	10	8	0	18
Gesamt	33	99	7	90	13	0	242

(Das Nichtauftreten einer bestimmten Kombination ist mit „0“ oder „—“ bezeichnet, je nachdem, ob die betreffende Kombination auf Grund des genetischen Modells möglich ist oder nicht).

Tabelle 4. *Ergebnisse von erbbiologischen Vaterschaftsgutachten und Ausschlüsse im System der sauren Erythrocytenphosphatase*

	Zahl der Gutachten	Beteiligte Männer					Ausschlüsse durch s. E.P.			%
		Gesamt	Gruppe <sup>a</sup>			Gruppe <sup>a</sup>				
			1—3	4	5—7	1—3	4	5—7		
<b>1-Mann-Gutachten</b>										
Unterhalt	103	103	91	1	11	—	—	4	36,4	
Ehelichk. Anf.	9	9	4	1	4	—	—	2	50,0	
<b>2-Mann-Gutachten</b>										
Unterhalt	45	90	37	8	45	—	—	16	35,6	
Ehelichk. Anf.	32	64	30	1	33	—	—	6	18,2	
<b>3-Mann-Gutachten</b>										
Unterhalt	9	27	9	—	18	—	—	3	16,7	
Ehelichk. Anf.	1	3	1	—	2	—	—	2	100,0	
Insgesamt	199	296	172	11	113	—	—	33	29,2	

<sup>a</sup> Wahrscheinlichkeitsgrad der Vaterschaft nach dem polysymptomatischen Ähnlichkeitsvergleich: 1 = Vaterschaft „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit erwiesen“; 2 = Vaterschaft „sehr wahrscheinlich“; 3 = Vaterschaft „wahrscheinlich“; 4 = Vaterschaft *unentschieden*; 5 = Vaterschaft „unwahrscheinlich“; 6 = Vaterschaft „sehr unwahrscheinlich“; 7 = Vaterschaft „offenbar unmöglich“.

zum 3-Allelen-Modell (Tabelle 3); weiterhin verhielten sich 20 von uns untersuchte eineiige Zwillingspaare ausnahmslos konkordant.

Bei 199 erbbiologischen Vaterschaftsgutachten, in denen wir die Bestimmung der sauren Erythrocytenphosphatase mitverwerteten, hatten wir die in Tabelle 4 zusammengestellten Ergebnisse. In einigen Fällen erfolgte neben dem Ausschluß durch die Phosphatase gleichzeitig auch ein Ausschluß in einem weiteren serologischen System. Meist war

Tabelle 5. *Isolierte und kombinierte Ausschlußwahrscheinlichkeiten von 12 Blutmerkmalsystemen (wegen der einbezogenen Anti-Seren vgl. Text)*

	System bzw. Merkmal	Prozentsatz ausgeschlossener Nichtväter			Prozentsatz nicht aus- geschlossener Nichtväter
		iso- liert	kombi- niert	zusätzl. Effekt	
1	AB0	17,60	17,60		82,40
2	MNSs	23,90	37,29	19,69	62,71
3	Rhesus	25,20	53,09	15,80	46,91
4	Kell	3,79	54,87	1,78	45,13
5	Lutheran	3,33	56,37	1,50	43,63
6	Duffy	4,74	58,44	2,07	41,56
7	Kidd	2,86	59,63	1,19	40,37
8	Hp	17,97	66,88	7,25	33,12
9	Gc	15,13	71,89	5,01	28,11
10	Gm(a)	7,96	74,13	2,24	25,87
11	Inv (1)	5,93	75,66	1,53	24,34
12	s.E.P.	23,41	81,36	5,70	18,64

Die Werte für die erythrocytären Systeme 1—7 stammen von RACE u. SANGER (1962), die für 8—11 sind der Arbeit von RITTER u. Mitarb. (1965) entnommen.

jedoch das serologische Gutachten bereits vorausgegangen, und dort ausgeschlossene Prozeßbeteiligte kamen nicht mehr zur Untersuchung. In keinem Fall ergab sich ein Widerspruch zwischen erbbiologischem Gutachten und der Phänotypenkonstellation im System der sauren Erythrocytenphosphatase: bei allen 33 durch die Phosphatase ausgeschlossenen Männern wurde die Vaterschaft auf Grund des polysymptomatischen Ähnlichkeitsvergleichs als zumindest unwahrscheinlich (Wahrscheinlichkeitsgrad 5—7) beurteilt.

Die allgemeine Ausschlußwahrscheinlichkeit für fälschlich der Vaterschaft beschuldigte Männer errechnet sich auf Grund der von uns gefundenen Genfrequenzen (also für eine Bevölkerung, für die unsere Stichprobe repräsentativ ist) zu 23,41 % (vgl. Anhang 1). Wenn gleichzeitig die Systeme AB0, MNSs (Seren: Anti-M, Anti-N, Anti-S), Rhesus (Seren: Anti-C, Anti-c, Anti-D, Anti-E), Kell (Serum: Anti-K), Lutheran (Serum: Anti-Lu<sup>a</sup>), Duffy (Serum: Anti-Fy<sup>a</sup>), Kidd (Serum: Anti-Jk<sup>a</sup>), Hp und Gc, sowie die Merkmale Gm(a) und Inv(1) herangezogen werden, erhöht sich die kombinierte Ausschlußchance für Nichtväter durch Hinzunahme der sauren Erythrocytenphosphatase (s. E. P.) von 75,66 % um weitere 5,70 % auf 81,36 % (Tabelle 5). Es ist leider nicht möglich, diese Zahlen direkt mit unseren Erfahrungen zu vergleichen, da die Voraussetzungen von Fall zu Fall unterschiedlich sind, und der Anteil der tatsächlichen Nichtväter nicht eindeutig bestimmbar ist.

### Der Beweiswert eines Vaterschaftsausschlusses im System der sauren Erythrocytenphosphatase

Zunächst einige grundsätzliche Betrachtungen über den Beweiswert eines Vaterschaftsausschlusses in einem beliebigen Blut- oder Serumgruppensystem. Sieht man einmal von der Möglichkeit technischer Fehler bei der Bestimmung des Phänotyps einer Person in dem betreffenden System ab, so ist der Beweiswert eines Vaterschaftsausschlusses in dem System danach zu beurteilen, für wie weit gesichert der für das System angenommene Erbgang, auf Grund dessen über Kompatibilität oder Inkompatibilität der Phänotypenkombination von Mutter, Kind und Präsumptivvater („Phänotypenterzett“) entschieden wird, angesehen werden darf. Bekanntlich muß mit der Möglichkeit des gelegentlichen Auftretens von Abweichungen von dem im allgemeinen zutreffenden Erbgang gerechnet werden, die u. U. bei einer tatsächlich bestehenden Erzeugerschaft einen Vaterschaftsausschluß vortäuschen können. Einer der möglichen Gründe für solche Abweichungen vom Erbgang ist das Vorkommen eines bisher noch unbekanntes weiteren Allels an dem Locus, der das System determiniert; HUMMEL (1961) hat noch eine Reihe weiterer Gründe angeführt. Der Beweiswert eines Vaterschaftsausschlusses ist um so größer, je seltener diese Erbgangsabweichungen zu erwarten sind. In Anbetracht dessen wurden 1939 in einem vom damaligen Reichsminister des Innern angeforderten Gutachten des Robert Koch-Instituts (RKI) 3 Sicherheitsgrade des Beweiswertes von Ausschlüssen in einem serologischen System festgelegt<sup>3</sup>: Bei einer Abweichungsrate von höchstens 1:25 (Wahrscheinlichkeit von 96%) ist im Ausschlußfall die Aussage „Vaterschaft unwahrscheinlich“, bei einer Abweichungsrate von höchstens 1:100 (Wahrscheinlichkeit von 99%) die Aussage „Vaterschaft sehr unwahrscheinlich“ und bei einer Abweichungsrate von höchstens 1:500 (Wahrscheinlichkeit von 99,8%) die Aussage „Vaterschaft offenbar unmöglich“<sup>4</sup> zugelassen.

Darüber, wie die im Gutachten des RKI festgelegten Sicherheitsgrade experimentell zu verifizieren sind, besteht in der einschlägigen Literatur keine Einigkeit. Es sind im wesentlichen zwei Auffassungen zu unterscheiden: die erstere geht auf HOPPE u. HAIN (1955) zurück und wird weiter von LAUER (1955), NAGEL (1955) und HUMMEL (1961) vertreten, die zweite findet sich bei MAYSER (1951), WICHMANN (1954, 1958, 1963), IHM (1961), PETTENKOFER (1963) und DAHR (1965).

Gehen wir zunächst auf die erste Auffassung ein, wobei wir der Darstellung bei HUMMEL folgen. *A* sei das Ereignis, daß bei einer zur Untersuchung kommenden echten Vater-Mutter-Kind-Verbindung („echtes Terzett“) in Gestalt einer mit dem angenommenen Erbgang unverträglichen Phänotypenkonstellation eine Abweichung von diesem Erbgang sichtbar wird. Damit das Ereignis *A* bei einem untersuchten echten Terzett grundsätzlich stets eintreten kann, hat man nur solche (echten) Terzette zu betrachten, deren Phänotypenkonstellation durch Änderung des kindlichen Phänotyps zu einer inkompatiblen Konstellation werden kann; im folgenden soll daher unter einem „echten“ Terzett bereits stets ein in diesem Sinne „geeignetes“ oder „kritisches“ Terzett verstanden sein. (Weiterhin ist die Betrachtung nicht auf Terzette beschränkt; an ihre Stelle können auch „kritische“

<sup>3</sup> Das Gutachten des RKI und die darauf fußenden Richtlinien des RMI sind im Originaltext durch Kriegseinwirkung verloren gegangen (PETTENKOFER, 1968). Sie existieren nur noch in Literaturzitaten, die in ihrer Formulierung mehr oder weniger voneinander abweichen; die hier gewählte Formulierung deckt sich im wesentlichen mit der von PETTENKOFER (1963).

<sup>4</sup> HUMMEL schlägt für diese Aussage die seiner Ansicht nach weniger anfechtbare Form „Vaterschaft praktisch ausgeschlossen“ vor.

Mutter-Kind-Verbindungen [„Dublette“] treten. Doch soll dies im weiteren nicht mehr besonders hervorgehoben werden.) Man hat nun anzunehmen, daß das Ereignis  $A$  eine bestimmte von 0 verschiedene Wahrscheinlichkeit  $p$  hat, d.h. in einer praktisch unendlich großen Zahl echter Terzette tritt  $A$  mit der relativen Häufigkeit  $100 \cdot p$  % auf;  $p$  ist als „Abweichungswahrscheinlichkeit“ oder auch als „(theoretische) Abweichungsrate“ zu bezeichnen. Die im Gutachten des RKI genannten Werte 1:25 (= 4%), 1:100 (= 1%) und 1:500 (= 0,2%) der Abweichungsrate sind nun als für die einzelnen Bewertungen festgesetzte obere Grenzen der Abweichungswahrscheinlichkeit  $p$  anzusehen; so darf  $p$  z.B. den Wert 4% nicht überschreiten, wenn im Ausschlußfall die Aussage „Vaterschaft unwahrscheinlich“ erlaubt sein soll. Die in Klammern gesetzten Wahrscheinlichkeitswerte 96, 99 und 99,8% sind entsprechend die unteren Grenzen für die „Zutreffenswahrscheinlichkeit“  $1-p$ , also für die Wahrscheinlichkeit des zu  $A$  komplementären Ereignisses  $\bar{A}$ , daß bei einem echten Terzett keine Abweichung vom Erbgang auftritt. In diesem Sinne ist bei  $p \leq 4$  % das System „mit einer Wahrscheinlichkeit von 96% im Erbgang gesichert“ (HUMMEL), eine Formulierung, die aber zu Mißverständnissen Anlaß geben kann.

Da man nur endlich viele Terzette untersuchen kann, ist  $p$  niemals genau bestimmbar. Ob die Ungleichung  $p \leq p_0$  erfüllt ist, wo  $p_0$  für einen der 3 im Gutachten genannten Werte 0,04, 0,01 und 0,002 steht, kann demnach nur im Sinne einer statistischen Hypothesenprüfung, basierend auf der Theorie von NEYMAN u. PEARSON (vgl. etwa v. D. WAERDEN, 1957), entschieden werden: Man wählt 2 ganze Zahlen  $n$  und  $k$  ( $0 \leq k < n$ ) so, daß der Wert des Ausdrucks

$$w_n(k|p) = \sum_{i=0}^k \binom{n}{i} p^i (1-p)^{n-i} \quad (1)$$

für  $p = p_0$  gerade unterhalb einer vorgegebenen (kleinen) Zahl  $\alpha$  liegt<sup>5</sup>, und verwirft die Hypothese  $p > p_0$  (die sog. *Nullhypothese*) genau dann zugunsten der Alternative  $p \leq p_0$ , wenn in einer Stichprobe von  $n$  echten Terzetten nicht mehr als  $k$  Abweichungen vom Erbgang gefunden werden (das Ereignis  $A$  also höchstens  $k$ -mal eintritt). Die Berechtigung dieses Vorgehens liegt darin, daß eine Stichprobe mit der genannten Eigenschaft nur sehr selten erwartet wird, wenn die Nullhypothese tatsächlich richtig ist: die Wahrscheinlichkeit dafür, daß  $A$  in einer Stichprobe von  $n$  echten Terzetten höchstens  $k$ -mal eintritt, ist nämlich gerade gleich  $w_n(k|p)$ , und für  $p > p_0$  gilt gemäß Wahl von  $n$  und  $k$

$$w_n(k|p) < w_n(k|p_0) \leq \alpha,$$

da  $w_n(k|p)$  bei festen Werten von  $n$  und  $k$  eine monoton abnehmende Funktion von  $p$  ist. Das Risiko einer (fälschlichen) Verwerfung der Nullhypothese, wenn diese in Wahrheit richtig ist, die sog. *Irrtumswahrscheinlichkeit* für die in der Verwerfung liegende Entscheidung, ist also höchstens gleich  $\alpha$  und durch Vorgabe von  $\alpha$  beliebig klein zu machen. Angewandt wird das beschriebene Testverfahren für den vorliegenden Fall im wesentlichen nur in der speziellen Form  $k=0$ , d.h. die Nullhypothese  $p > p_0$  wird genau dann verworfen, wenn das Ereignis  $A$  unter einer bestimmten Anzahl  $n$  echter Terzette überhaupt nicht eingetreten ist („Nullergebnis“), wofür nach (1) die Wahrscheinlichkeit

$$w_n(0|p) = (1-p)^n \quad (2)$$

<sup>5</sup> Die Gleichung  $w_n(k|p_0) = \alpha$  ist wegen der Ganzzahligkeit von  $n$  und  $k$  im allgemeinen nicht exakt erfüllbar.

besteht. Für die Festlegung von  $\alpha$  gibt es keine zwingende Vorschrift; HUMMEL „erscheint es logisch“, für alle 3 Aussagen des Gutachtens des RKI gleichmäßig  $\alpha = 0,002$  zu setzen (was annähernd der Überschreitungswahrscheinlichkeit für die  $3\sigma$ -Grenze bei der Normalverteilung entspricht).

Da aus

$$w_n(0|p_0) = (1 - p_0)^n \leq \alpha \quad (3)$$

durch Auflösen nach  $n$  die Ungleichung

$$n \geq \log \alpha / \log (1 - p_0) \quad (4)$$

folgt, ergeben sich so für die 3 Sicherheitsgrade des Gutachtens folgende Werte des erforderlichen Stichprobenumfangs  $n = n(p_0)^6$ :

$p_0$	$n(p_0)$	Urteil
0,04	153	„Vaterschaft unwahrscheinlich“
0,01	619	„Vaterschaft sehr unwahrscheinlich“
0,002	3105	„Vaterschaft offenbar unmöglich“

Anstatt den erforderlichen Stichprobenumfang  $n(p_0)$  im voraus zu berechnen, kann man auch von einer bereits vorliegenden Stichprobe von  $n$  echten Terzetten mit Nullergebnis ausgehen und hierzu den der Gleichung

$$w_n(0|p) = (1 - p)^n = \alpha$$

genügenden Wert  $\tilde{p}_0$  von  $p$  ermitteln, d.h. denjenigen Wert der Abweichungswahrscheinlichkeit  $p$ , für den die Hypothese  $p > \tilde{p}_0$  auf Grund des Stichprobenergebnisses gerade noch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $< \alpha$  verworfen werden kann und infolgedessen die Aussage  $p \leq \tilde{p}_0$  zu akzeptieren ist (HOPPE u. HAIN, vgl. auch KOLLER, 1940); dies wird als „Nullergebnisrechnung“ bezeichnet. Den so gefundenen Wahrscheinlichkeitswert  $\tilde{p}_0$  kann man nun mit den 3 Werten für  $p_0$  im Gutachten des RKI vergleichen, um zu entscheiden, welcher der 3 Sicherheitsgrade einem Ausschluß in dem betreffenden System zukommt, oder man begnügt sich mit dem Wert  $\tilde{p}_0$  selbst als Angabe des bislang erreichten Beweiswertes; das letztere Vorgehen ergibt sich zwangsläufig, wenn man in einem System, in dem echte (geeignete) Terzette bzw. Dublette selten sind, eine Stichprobe von vorgegebenem Umfang  $n(p_0)$  nicht zusammenbringen kann.

Im Gegensatz zu der soeben geschilderten Auffassung hält die 2. Gruppe der eingangs genannten Autoren für die Zulassung der Bewertung „Vaterschaft unwahrscheinlich“ bereits eine Stichprobe von 25 echten Terzetten ohne Abweichung vom Erbgang für ausreichend, entsprechend eine Stichprobe von 100 bzw. 500 echten Terzetten mit Nullergebnis für die Bewertungen „Vaterschaft sehr unwahrscheinlich“ und „Vaterschaft offenbar unmöglich“. Mit Ausnahme von IHM<sup>7</sup> gibt keiner der Autoren für diese Auffassung eine Begründung, die u. E. nur dann überflüssig wäre, wenn man unter der „Abweichungsrate“ des Gutachtens des RKI das tat-

<sup>6</sup> Die entsprechenden Werte bei HUMMEL weichen hiervon geringfügig ab, da der Autor zur Berechnung von  $n$  die Näherung  $\log \alpha / \log (1 - p_0) \approx 1/p_0 \ln (1/\alpha)$  benutzt hat.

<sup>7</sup> IHM unterscheidet Chance und objektive Wahrscheinlichkeit als „Wahrscheinlichkeit<sub>1</sub>“ und „Wahrscheinlichkeit<sub>2</sub>“.



sächlich beobachtete Verhältnis der Anzahl von Abweichungen zur Gesamtzahl untersuchter Terzette verstehen würde (bei 0 Abweichungen auf 25 Terzette ist diese empirische Abweichungsrate offenbar kleiner als 1:25), was sich aber schlecht mit dem im Zusammenhang mit den Abweichungsraten genannten Wort „Wahrscheinlichkeit“ verträge. Die von IHM gegebene Begründung basiert auf der Anwendung der *indirekten Wahrscheinlichkeitstheorie* von RICHTER (1954) auf das vorliegende Problem. Der Grundgedanke ist folgender: Es ist zwar nicht angängig, von der Wahrscheinlichkeit (im gewöhnlichen Sinne) einer bestimmten Hypothese über die Abweichungswahrscheinlichkeit  $p$  zu sprechen, da  $p$  ein Parameter mit einem objektiv gesehen festen (lediglich unbekanntem) „wahren“ Wert ist, die Hypothese also objektiv gesehen nur entweder richtig oder falsch sein kann. Jedoch hat es einen Sinn, einer Hypothese  $p = p_0$  relativ zu anderen Hypothesen über  $p$  eine bestimmte „Plausibilität“ beizumessen, etwa danach, wie groß die Wahrscheinlichkeit eines beobachteten Versuchsergebnisses unter der Hypothese ist. Eine solche subjektive Bewertung stellt der „Glaubwürdigkeitsgrad“ (G-Grad) dar, eine Zahl  $g(p) \geq 0$ , die nach RICHTER jedem möglichen  $p$ -Wert ( $0 \leq p \leq 1$ ) zugeordnet wird. Diese Bewertung  $g(p)$  wird bei Vorliegen experimenteller Erfahrung nach einer bestimmten Vorschrift zu einer neuen Bewertung  $g^*(p)$  „verbessert“. Sei z. B. in einer Stichprobe von  $n$  echten Terzetten  $r$ -mal das Ereignis  $A$  (Abweichung vom Erbgang) und  $(n-r)$ -mal das Ereignis  $\bar{A}$  (keine Abweichung) eingetreten, ein Gesamtereignis mit der Wahrscheinlichkeit

$$L(p|n, r) = \binom{n}{r} p^r (1-p)^{n-r}, \tag{5}$$

(wobei  $\binom{n}{r}$  = Binomialkoeffizient), die man als Funktion von  $p$  betrachtet als *Likelihood* des Beobachtungsergebnisses bezeichnet, so lautet die Änderungsvorschrift für die G-Grade

$$g^*(p) = L(p|n, r) \cdot g(p) \quad (0 \leq p \leq 1). \tag{6}$$

Setzt man in Ermangelung von Vorkennntnis zu Anfang  $g(p) = 1$  (alle  $p$ -Werte sind „gleich-glaubwürdig“), so wird aus (6)

$$g^*(p) = L(p|n, r),$$

d. h. derjenige  $p$ -Wert erhält die höchste Glaubwürdigkeit, für den  $L(p|n, r)$  zum Maximum wird, das Versuchsergebnis also die größte Wahrscheinlichkeit hat. Die Verbesserung der G-Grad-Verteilung mittels (6) kann bei Hinzukommen weiterer experimenteller Erfahrung beliebig oft wiederholt werden, so daß die jeweilige Bewertung  $g(p)$  stets die gesamte bereits gewonnene Information über  $p$  berücksichtigt. Sei nun  $E$  ein beliebiges Ereignis mit der (vom  $p$ -Wert abhängigen) Wahrscheinlichkeit  $w_E(p)$ , so betrachtet RICHTER statt der unbekanntem objektiven Wahrscheinlichkeit  $w_E(\hat{p})$  von  $E$  (wobei  $\hat{p}$  den „wahren“ Wert von  $p$  bedeutet) als *subjektive Wahrscheinlichkeit* oder *Chance*<sup>7</sup> von  $E$  (bei Vorliegen der Bewertung  $g$ ) das mit den G-Graden  $g(p)$  gewogene Mittel aller  $w_E(p)$ :

$$\chi(E|g) = \int_0^1 w_E(p) g(p) dp / \int_0^1 g(p) dp. \tag{7}$$

Änderungsvorschrift (6) für die G-Grade und Formel (7) für die Chance ergeben sich zwangsläufig, wie RICHTER zeigt, wenn man für die Änderungsvorschrift und die Chance eine Reihe „vernünftiger“ Eigenschaften fordert; wir können darauf an dieser Stelle jedoch nicht näher eingehen. Willkürlich bleibt nur die Wahl der anfänglichen G-Grad-Verteilung, jedoch läßt sich — zumindest für den vorliegenden Fall — zeigen, daß der Einfluß dieser Wahl auf die Chance mit wachsendem

Umfang  $n$  der zur Änderung der G-Grade herangezogenen Stichprobe abnimmt. Nach (5), (6) [mit der Anfangsbewertung  $g(p) = 1$ ] und (7) ist nun nach Vorliegen einer Stichprobe von  $n$  echten Terzeten, von denen genau  $r$  eine Abweichung vom Erbgang zeigen, die Chance für das Eintreten des Ereignisses  $\bar{A}$  [ $w_E(p) = 1 - p$  für  $E = \bar{A}$ ] bei einem weiteren echten Terzett

$$\chi(\bar{A} \| g^*) = \int_0^1 p^r (1-p)^{n-r+1} dp / \int_0^1 p^r (1-p)^{n-r} dp = \frac{n-r+1}{n+2} \quad (8)$$

(vgl. IHM). Insbesondere beträgt nach Beobachtung einer Stichprobe vom Umfang  $n$  ohne Abweichungen ( $r=0$ ) die Chance, daß der Erbgang auch bei einem weiteren echten Terzett eingehalten wird,

$$\chi(\bar{A} \| g^*) = \frac{n+1}{n+2} \approx \frac{n-1}{n}. \quad (9)$$

Interpretiert man also, wie IHM das tut, die in dem Gutachten des RKI genannte „Wahrscheinlichkeit“ als die (auf Grund der bereits vorliegenden experimentellen Erfahrung berechnete) Chance (im Richterschen Sinne) dafür, daß sich bei einem künftig zu untersuchenden echten Terzett keine Erbgangsabweichung zeigt, so ist im Anschlußfall das Urteil „Vaterschaft unwahrscheinlich“ bereits nach Vorliegen von 25 abweichungsfreien Terzeten zulässig, da nach (9) für  $n=25$  die genannte Chance (annähernd) 24:25 oder 96% beträgt. Entsprechend lassen sich für die beiden anderen Sicherheitsgrade des Gutachtens  $n=100$  und  $n=500$  als ausreichende Stichprobenumfänge begründen.

Hiernach beruhen also die beiden unterschiedlichen Auffassungen darüber, wie die Sicherheitsgrade des Gutachtens des RKI experimentell zu verifizieren sind, auf verschiedenen Interpretationen des im Gutachten verwendeten Begriffes „Wahrscheinlichkeit“. Es läßt sich nicht mehr klären (vgl. Fußnote 3 auf S. 132), welche Interpretation die Verfasser des Gutachtens im Sinne hatten. Wir glauben jedoch nicht, daß es eine Interpretation subjektivistischer Art war, wie wir sie zuletzt beschrieben haben. Wir sind der Meinung, daß hier allein der gewöhnliche (objektive) Wahrscheinlichkeitsbegriff am Platze ist, und entscheiden uns daher für die erstere der beiden beschriebenen Auffassungen, also die von HUMMEL, wie wir sie kurz bezeichnen wollen. Wir tun das, obwohl diese Auffassung zu nicht unbeträchtlich höheren Werten für den erforderlichen Umfang  $n$  des als abweichungsfrei zu befindenden Familienmaterials bzw. bei festgehaltenem  $n$  zu einem erheblich geringerem Sicherheitsgrad für einen Ausschluß in dem betreffenden System führt.

Es sei noch erwähnt, daß sich die nach der Hummelschen Auffassung ergebenden Werte von  $n$  auch seitens der Richterschen Wahrscheinlichkeitstheorie begründen lassen. Nach RICHTER läßt sich nämlich die Chance nicht nur für das Eintreten eines (künftigen) Ereignisses angeben, sondern auch für die Richtigkeit einer objektivistischen Behauptung (Hypothese), z. B. für die Hypothese  $p \leq p_0$ . Bei Vorliegen der Bewertung  $g^*(p)$  ist diese Chance, die man als die subjektive „Vertrauenswahrscheinlichkeit“ für die Hypothese  $p \leq p_0$  bezeichnen könnte, durch

$$\chi(p \leq p_0 \| g^*) = \int_0^{p_0} g^*(p) dp / \int_0^1 g^*(p) dp \quad (10)$$

gegeben. Basiert  $g^*$  auf der Beobachtung einer abweichungsfreien Stichprobe von  $n$  echten Terzeten, ist also, wenn als Anfangsbewertung wieder  $g(p) = 1$  gesetzt wird, nach (5) und (6)

$$g^*(p) = (1-p)^n,$$

so ergibt sich speziell

$$\chi(p \leq p_0 \| g^*) = \int_0^{p_0} (1-p)^n dp / \int_0^1 (1-p)^n dp = 1 - (1-p_0)^{n+1}.$$

Die Forderung, daß

$$\chi(p \leq p_0 \| g^*) \geq 1 - \alpha \quad \text{mit} \quad \alpha = 0,002$$

ist, d.h. daß die Chance für die Richtigkeit der Hypothese  $p \leq p_0$  mindestens 99,8% betragen soll, führt dann für  $p_0 = 0,04, 0,01$  und  $0,002$  auf fast die gleichen Werte für  $n$  wie die von HUMMEL angegeben.

Im Falle der sauren Erythrocytenphosphatase sind zur Zeit mindestens 3204 Mutter-Kind-Verbindungen ohne Abweichung vom postulierten Erbgang bekannt (Tabelle 6); bei Berücksichtigung bisher unveröffentlichter weiterer Untersuchungen dürfte sich die Zahl nicht unerheblich erhöhen. Da somit der nach HUMMEL für  $p_0 = 0,002$  erforderliche

Tabelle 6. *Mutter-Kind-Verbindungen ohne Abweichung vom Erbgang beim System der sauren Erythrocytenphosphatase*

Autoren	Anzahl
HOPKINSON u. Mitarb. (1964)	251
LAI u. Mitarb. (1964)	395
GIBLETT u. SCOTT (1965)	279
GOEDDE u. Mitarb. (1966)	118
HARRIS (1966)	194 <sup>a</sup>
PROKOP (1967)	871
DÜRWARD u. HUNGER (1967)	371
SPEISER u. PAUSCH (1968)	100
FIEDLER u. PETTENKOFER (1968)	383
Diese Arbeit	242
Summe	3204

<sup>a</sup> Differenz zwischen den dort angegebenen 445 Mutter-Kind-Verbindungen und den 251 bereits in der Arbeit von HOPKINSON u. Mitarb. berücksichtigten MKV.

Stichprobenumfang bereits überschritten wurde, ist das Urteil „Vaterschaft offenbar unmöglich“ im Falle eines Ausschlusses auf Grund dieses Systems formal dann gerechtfertigt, wenn das Ergebnis durch einen Zweitgutachter bestätigt ist.

Diese Einschränkung erscheint angebracht, um der Möglichkeit eines Bestimmungsfehlers Rechnung zu tragen. Die Chance<sup>8</sup> eines solchen Fehlers ist nicht gleichmäßig auf die einzelnen Bestimmungen verteilt.

<sup>8</sup> Nicht zu verwechseln mit der subjektiven „Chance“ im Sinne von RICHTER; hier und im folgenden ist „Chance“ als Synonym für die gewöhnliche Wahrscheinlichkeit zu verstehen.

So kann gelegentlich die Differenzierung besonders zwischen den Phänotypen *B* und *CB* Schwierigkeiten bereiten, vorliegende Abbildungen weisen auch auf die Möglichkeit einer Fehlinterpretation zwischen *CB* und *C* hin. Mit einiger Erfahrung wird man derartige Grenzfälle erkennen und durch wiederholte Bestimmung klären können. Als Fehlerquelle in der Hand von weniger erfahrenen Untersuchern kommen Kunstprodukte, die durch Einfrieren und Aufbewahren der Erythrocyten entstehen können, in Betracht. Die besten Voraussetzungen für eine fehlerfreie

Tabelle 7. Beobachtete Ausschlußkonstellationen im System der sauren Erythrocytenphosphatase (33 Anschlüsse von Tabelle 4 und 6 Ausschlüsse aus rein serologischen Gutachten)

Kind	Kindes- mutter	Prä- sumptiv- vater	Anzahl	
<i>BA</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	4	} 32 Homozygote Männer
<i>CA</i>	<i>BA</i>	<i>A</i>	1	
<i>B</i>	<i>BA</i>	<i>A</i>	2	
<i>B</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	3	
<i>A</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	2	
<i>A</i>	<i>BA</i>	<i>B</i>	7	
<i>BA</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	11	
<i>CA</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	1	
<i>CA</i>	<i>CA</i>	<i>B</i>	1	
<i>CA</i>	<i>A</i>	<i>BA</i>	1	
<i>BA</i>	<i>A</i>	<i>CA</i>	1	} 7 Heterozygote Männer
<i>B</i>	<i>CB</i>	<i>CA</i>	1	
<i>CB</i>	<i>CA</i>	<i>CA</i>	1	
<i>A</i>	<i>BA</i>	<i>CB</i>	1	
<i>BA</i>	<i>B</i>	<i>CB</i>	2	

39

Bestimmung bietet eine Blutentnahme im eigenen Labor und die Verarbeitung innerhalb weniger Tage. In jedem Falle ist bei einem Ausschluß die Bestätigung durch ein unabhängiges Zweitgutachten zu fordern.

Die Beobachtung weiterer seltener Allele bei Negern durch GIBLETT u. SCOTT (1965) und durch KARP u. SUTTON (1967) weist auf die Möglichkeit hin, daß auch in unserer Bevölkerung einmal seltene Allele entdeckt werden können. Die bisherigen Beobachtungen bei Negern hätten unter Standardbedingungen jedoch nicht zu falschen Ausschlüssen geführt. Die entsprechenden Phänotypen waren nur unter besonderen Elektrophoresebedingungen darstellbar.

Die weiter oben angegebene Ausschlußwahrscheinlichkeit von 23,41% (vgl. auch Anhang 1) ist die Ausschlußchance eines Nichtvaters, sofern

er nicht nach dem Phänotyp ausgewählt wird. Geht man nämlich von Nichtvätern eines bestimmten Phänotyps aus, so hängt die Ausschlußchance vom Phänotyp des Betreffenden ab. Dies läßt auch Tabelle 7 deutlich erkennen: Von den 39 ausgeschlossenen Männern waren 32 homozygot und nur 7 heterozygot, während auf Grund der Phänotypenverteilung in unserer Bevölkerung ein Verhältnis von Homozygoten zu Heterozygoten von etwa 1:1 (genauer 0,497:0,503) zu erwarten ist; hieraus ist zu schließen, daß heterozygote Männer eine geringere Ausschlußchance als homozygote Männer haben. Entsprechende Unterschiede bestehen auch zwischen den einzelnen Phänotypen innerhalb der Homozygoten und Heterozygoten. Allgemeine Formeln für die Ausschlußchancen von Nichtvätern der verschiedenen Phänotypen in einem System von 3 kombi- nanten Allelen haben SPEISER u. PAUSCH (1968) angegeben; die auf Grund unserer Genfrequenzen im System der sauren Erythrocytenphosphatase nach diesen Formeln berechneten Werte der Ausschlußchance sind in Tabelle 8 angegeben. Auf diese unterschiedliche „Wertigkeit“ der verschiedenen Phänotypen (bzw. Genotypen) von Nichtvätern für einen möglichen Ausschluß, aber auch im Essen-Möller-Verfahren, hat bereits VOGEL (1965) ganz allgemein hingewiesen.

Tabelle 8. Ausschlußchancen für Nichtväter gegebenen Phänotyps im System der sauren Erythrocytenphosphatase

Phänotyp	Ausschlußchance in %
<i>C</i>	91,93
<i>A</i>	55,37
<i>CA</i>	47,94
<i>B</i>	30,81
<i>CB</i>	25,04
<i>BA</i>	5,12

Da das System der sauren Erythrocytenphosphatase in zunehmendem Maße Eingang in die Gerichtspraxis findet, und das Essen-Möller-Verfahren trotz aller Einschränkungen (vgl. VOGEL) in geeigneten Fällen brauchbar ist, haben wir auf Grund der von uns in Südwestdeutschland ermittelten Genfrequenzen die Essen-Möller-Werte  $Y/X$  (bzw. deren Logarithmen) errechnet und tabelliert (Tabelle 9). Das allgemeine Rechenverfahren hierzu ist im Anhang 2 erläutert.

*Anhang 1.* Die Wahrscheinlichkeit eines Vaterschaftsausschlusses in einem serologischen System, dem ein autosomaler Locus mit  $n$  kombi- nanten Allelen zugrunde liegt.

Als Maß für die Information, mit der ein serologisches System  $S$  zur Vaterschaftsbegutachtung beiträgt, dient bekanntlich u. a. die Wahrscheinlichkeit, mit der eine zu Unrecht behauptete Vaterschaft eines Mannes auf Grund einer in  $S$  bestehenden phänotypischen Inkompatibilität des Mannes mit Mutter und Kind ausgeschlossen wird, genauer die Wahrscheinlichkeit  $W$  dafür, daß bei einem beliebigen (d. h. nicht nach dem Phänotyp ausgewählten) echten Mutter-Kind-Paar ( $M, K$ ) und einem beliebigen, weder mit  $M$  noch mit  $K$  verwandten Mann  $V$  eine mit der Hypothese „ $V$  ist der Erzeuger von  $K$ “ unvereinbare Phänotypenkonstel- lation gefunden wird. Neben  $W$  ist auch die Wahrscheinlichkeit  $W'$  eines sog.

Tabelle 9.  $Y/X$ -Werte für das System der sauren Erythrocytenphosphatase unter Zugrundelegung der Genfrequenzen

$$p = 0,320 (P^a), q = 0,626 (P^b), r = 0,054 (P^c).$$

Kind	Mutter	Vater	$Y/X$	$\log_{10} Y/X + 10$
A	A, BA, CA	A	$p = 0,320$	9,50515
		BA, CA	$2p = 0,640$	9,80618
B	B, BA, CB	B	$q = 0,626$	9,79657
		BA, CB	$2q = 1,252$	10,09760
C	C, CA, CB	C	$r = 0,054$	8,73239
		CA, CB	$2r = 0,108$	9,03342
BA	A, CA	B	$q = 0,626$	9,79657
		BA, CB	$2q = 1,252$	10,09760
	BA	A, BA, B	$p + q = 0,946$	9,97589
		CA, CB	$2(p + q) = 1,892$	10,27692
B, CB	A	$p = 0,320$	9,50515	
	BA, CA	$2p = 0,640$	9,80618	
CA	A, BA	C	$r = 0,054$	8,73239
		CA, CB	$2r = 0,108$	9,03342
	CA	A, CA, C	$p + r = 0,374$	9,57287
		BA, CB	$2(p + r) = 0,748$	9,87390
	C, CB	A	$p = 0,320$	9,50515
		BA, CA	$2p = 0,640$	9,80618
CB	B, BA	C	$r = 0,054$	8,73239
		CA, CB	$2r = 0,108$	9,03342
	CB	B, CB, C	$q + r = 0,680$	9,83251
		BA, CA	$2(q + r) = 1,360$	10,13354
	C, CA	B	$q = 0,626$	9,79657
		BA, CB	$2q = 1,252$	10,09760

klassischen Vaterschaftsausschlusses von Interesse, der dann vorliegt, wenn der Phänotyp des Kindes das Vorhandensein eines Allels anzeigt, das weder die Mutter noch der Präsumtiv-Vater besitzen; offenbar gilt  $W' \leq W$ .

Wir betrachten hier speziell den Fall<sup>9</sup>, daß das System durch einen autosomalen Locus mit  $n$  Allelen  $A_1, A_2, \dots, A_n$  determiniert wird, zwischen denen keine Dominanzbeziehungen bestehen, so daß also die Genotypen  $A_i A_j$  ( $i, j = 1, 2, \dots, n$ ) zugleich die Phänotypen in  $S$  darstellen. Wie üblich werde angenommen, daß in der Population bezüglich des Systems Panmixie vorliegt, so daß also das Hardy-

<sup>9</sup> Obwohl sich verschiedene Autoren mit der Aufstellung von Formeln für die Wahrscheinlichkeit eines Vaterschaftsausschlusses in serologischen Systemen befaßt haben (z. B. WIENER u. Mitarb., 1930; COTTERMAN, 1951), sind unseres Wissens für diesen Fall noch keine allgemeinen Formeln für die Ausschlußwahrscheinlichkeiten  $W$  und  $W'$  angegeben worden. Allerdings haben SPEISER u. PAUSCH (1967, 1968) und FIEDLER (1968) Formeln für  $W$  im Spezialfall  $n = 3$  hergeleitet, die uns aber auch erst kurz vor der Fertigstellung dieser Arbeit bekannt geworden sind.

Tabelle 10. *Typen der zum Vaterschaftsausschluß führenden Phänotypenkonstellationen von Mutter, Kind und Präsuntiv-Vater*

	Kombination Mutter-Kind	Häufigkeit	Ausschließbare Männer	Häufigkeit
1	$A_i A_i$ $A_i A_i$	$p_i^3$	$A_l A_m$ mit $l \neq i, m \neq i$	$(1-p_i)^2$
2	$A_i A_i$ $A_i A_j$	$p_i^2 p_j$	$A_l A_m$ mit $l \neq j, m \neq j$	$(1-p_j)^2$
3	$A_i A_j$ $A_j A_j$	$p_i p_j^2$	$A_l A_m$ mit $l \neq j, m \neq j$	$(1-p_j)^2$
4	$A_i A_j$ $A_i A_j$	$p_i p_j (p_i + p_j)$	$A_l A_m$ mit $\begin{cases} l \neq i, m \neq i, \\ l \neq j, m \neq j \end{cases}$	$(1-p_i-p_j)^2$
5	$A_i A_j$ $A_i A_k$	$p_i p_j p_k$	$A_l A_m$ mit $l \neq j, m \neq j$	$(1-p_k)^2$

Weinberg-Gesetz anwendbar ist. Die Genfrequenzen der Allele  $A_1, A_2, \dots, A_n$  seien mit  $p_1, p_2, \dots, p_n$  ( $p_1 + p_2 + \dots + p_n = 1$ ) bezeichnet.

Die verschiedenen Typen der zu einem Vaterschaftsausschluß schlechthin führenden Phänotypenkonstellationen von Mutter, Kind und Präsuntiv-Vater sind in Tabelle 10 zusammengestellt, in der  $i, j, k$  drei verschiedene der Zahlen  $1, 2, \dots, n$  bedeuten (im Falle  $n = 2$  fallen die Konstellationstypen 4 und 5 natürlich weg). Die Ausschlußwahrscheinlichkeit  $W$  erhält man nun, indem man für jede Ausschlußkonstellation die in Tabelle 10 angegebene (relative) Häufigkeit des Phänotypendoublets von Mutter und Kind mit der gleichfalls angegebenen Häufigkeit der ausschließbaren männlichen Phänotypen multipliziert und die Produkte über alle möglichen Ausschlußkonstellationen summiert:

$$\begin{aligned}
 W &= \sum_i p_i^3 (1-p_i)^2 + \sum_{i \neq j} p_i^2 p_j (1-p_j)^2 + \sum_{i \neq j} p_i p_j^2 (1-p_j)^2 + \\
 &\quad + \sum_{i < j} p_i p_j (p_i + p_j) (1-p_i-p_j)^2 + \sum_{i \neq j \neq k \neq i} p_i p_j p_k (1-p_k)^2 \\
 &= \sum_i p_i^3 (1-p_i)^2 + \sum_{i \neq j} p_i p_j (p_i + p_j) (1-p_j)^2 + \sum_{i \neq k} p_i p_k (1-p_i-p_k) (1-p_k)^2 \\
 &\quad + \sum_{i < j} p_i p_j (p_i + p_j) (1-p_i-p_j)^2 = \sum_i p_i^3 (1-p_i)^2 + \sum_i p_i (1-p_i)^3 \\
 &\quad + \sum_{i < j} p_i p_j (p_i + p_j) (1-p_i-p_j)^2
 \end{aligned} \tag{1}$$

(Summation hier und im folgenden stets über die unter dem Summenzeichen stehenden Indizes unabhängig voneinander von 1 bis  $n$ , unter Berücksichtigung der angegebenen Bedingungen, wie z. B.  $i < j$ ). Unter Einführung von

$$m_r = \sum_i p_i^r \quad (r = 1, 2, \dots)$$

( $r$ -tes Moment der Genfrequenzen) erhält man aus (1) nach leichter Umformung auch

$$W = 1 - 2m_2 + m_3 + 2m_4 - 3m_5 - 2m_2^2 + 3m_2 m_3. \tag{1'}$$

Ein klassischer Vaterschaftsausschluß liegt genau bei den Konstellationen vom Typ 2 und 5 der Tabelle 10 vor. Daher ist die Wahrscheinlichkeit dieses Ausschusses

$$\begin{aligned}
 W' &= \sum_{i \neq j} p_i^2 p_j (1-p_j)^2 + \sum_{i \neq j \neq k \neq i} p_i p_j p_k (1-p_k)^2 = \sum_{i \neq j} p_i^2 p_j (1-p_j)^2 \\
 &\quad + \sum_{i \neq j} p_i p_j (1-p_i-p_j) (1-p_j)^2 = \sum_i p_i (1-p_i)^4.
 \end{aligned} \tag{2}$$

Insbesondere gilt für  $n = 3$  mit  $p_1 = p$ ,  $p_2 = q$  und  $p_3 = r$

$$W = p^3(1-p)^2 + p(1-p)^3 + q^3(1-q)^2 + q(1-q)^3 + r^3(1-r)^2 + r(1-r)^3 \\ + 2pqr(pq + pr + qr),^{10} \\ W' = p(1-p)^4 + q(1-q)^4 + r(1-r)^4.$$

Speziell für das System der sauren Erythrocytenphosphatase mit  $p = 0,320$  ( $P^a$ ),  $q = 0,626$  ( $P^b$ ) und  $r = 0,054$  ( $P^c$ ) ergibt sich hiernach

$$W = 0,2341 \quad \text{und} \quad W' = 0,1239.$$

Die Formeln (1) und (2) gelten selbstverständlich auch für  $n = 2$ ; in Formel (1) fällt dann die letzte Summe automatisch weg, und man erhält (mit  $p_1 = p$ ,  $p_2 = q = 1 - p$ ):

$$W = p^3(1-p)^2 + q^3(1-q)^2 + p(1-p)^3 + q(1-q)^3 \\ = pq(p^2q + pq^2 + q^2 + p^2) = pq(1-pq), \\ W' = p(1-p)^4 + q(1-q)^4 = pq(1-3pq),$$

die bekannten, zuerst von WIENER u. Mitarb. angegebenen Formeln für die beiden Ausschlußwahrscheinlichkeiten im 2-Allelenfall.

*Anhang 2.* Die Berechnung der  $Y/X$ -Werte des Essen-Möller-Verfahrens für einen autosomalen Locus mit  $n$  Allelen.

HUMMEL u. IHM (1961) haben für eine Reihe serologischer Systeme die zur Anwendung des Essen-Möller-Verfahrens erforderlichen Werte des Quotienten  $Y/X$  (bzw. deren dekadische Logarithmen) tabelliert; für jede der verschiedenen möglichen Phänotypenkombinationen des Kindes ( $K$ ), seiner (wahren) Mutter ( $M$ ) und des Präsumptivvaters ( $V$ ) („Terzett“) gibt der tabellierte Wert von  $Y/X$  das Verhältnis an zwischen der Häufigkeit, mit der das betreffende Terzett in der Population auftritt, wenn  $V$  nicht mit  $K$  oder  $M$  verwandt ist (insbesondere also nicht der Erzeuger von  $K$  ist), und der entsprechenden Häufigkeit des Terzetts für den Fall, daß  $V$  tatsächlich der Erzeuger von  $K$  ist. Hier soll die Methode der Berechnung von  $Y/X$  für einen beliebigen autosomalen Locus mit  $n$  Allelen  $A_1, A_2, \dots, A_n$  angegeben werden, an dem, wie bei dem im Anhang 1 behandelten Fall, keine Dominanzbeziehungen zwischen den Allelen bestehen. Wieder werde angenommen, daß in der Population bezüglich des Systems Panmixie vorliegt.

In der Terminologie von HUMMEL u. IHM ist

$$X = (M \cdot K \cdot V)_{Ph}, \quad Y = (M \cdot K)_{Ph} \cdot V_{Ph}, \quad (1)$$

worin  $(M \cdot K \cdot V)_{Ph}$  die (relative) Häufigkeit bedeutet, mit der das Phänotypenterzett von  $M, K$  und  $V$  in der Population bei einer echten Eltern-Kind-Verbindung auftritt,  $(M \cdot K)_{Ph}$  die entsprechende Häufigkeit des Phänotypendubletts von  $M$  und  $K$  bei einer echten Mutter-Kind-Verbindung, und schließlich  $V_{Ph}$  die Häufigkeit des Phänotyps von  $V$ . Die Genotypen von  $M, K$  und  $V$  lassen sich offenbar

<sup>10</sup> SPEISER u. PAUSCH (1967, 1968) geben die Formel

$$W = pq(1-pq) + pr(1-pr) + qr(1-qr) + 2pqr[1 - (pq + pr + qr)]$$

an, und die Formel von FIEDLER (1968) lautet

$$W = 1 - 3(p^2 + q^2 + r^2) + 4(p^3 + q^3 + r^3) - 3(p^4 + q^4 + r^4) \\ + (p^5 + q^5 + r^5) + 2pqr(pq + pr + qr);$$

beide Formeln erweisen sich auf Grund der Relation  $p + q + r = 1$  als mit unserer Formel identisch.



in der Form  $G_1G_2$ ,  $G_1G_3$  und  $G_3G_4$  schreiben, wobei die Gene  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  und  $G_4$  vier nicht notwendig verschiedene der  $n$  Allele  $A_1, A_2, \dots, A_n$  sind. Bezeichnet noch  $f(G_i)$  die Genfrequenz von  $G_i$ , so gilt (vgl. HUMMEL u. IHM):

$$(M \cdot K)_{Ph} = \begin{cases} f(G_1)f(G_2)[f(G_1) + f(G_2)], & \text{wenn } G_1 \neq G_2, G_2 = G_3, \\ f(G_1)f(G_2)f(G_3) & \text{sonst,} \end{cases} \quad (2)$$

d. h.  $(M \cdot K)_{Ph}$  ist gleich dem Produkt der Frequenzen der mütterlichen Gene und der Summe der Frequenzen derjenigen Gene des Kindes, die unter Berücksichtigung des mütterlichen Genotyps vom wahren Vater stammen können. Entsprechend gilt (vgl. ebenfalls HUMMEL u. IHM)

$$(M \cdot K \cdot V)_{Ph} = F \cdot f(G_1)f(G_2)f(G_3)f(G_4), \quad (3)$$

worin  $F=2$  genau dann, wenn  $M$ ,  $K$  und  $V$  den gleichen heterozygoten Genotyp haben ( $G_1=G_4 \neq G_2=G_3$ ), andernfalls  $F=1$ . Mit Hilfe von (2) und (3) läßt sich der Quotient  $Y/X$  leicht für die verschiedenen möglichen Phänotypenterzette als Funktion der Genfrequenzen  $p_1, p_2, \dots, p_n$  der Allele  $A_1, A_2, \dots, A_n$  ausdrücken (Tabelle 11). In Worten besagt das Ergebnis von Tabelle 11:  $Y/X$  ist gleich der Summe der Frequenzen derjenigen Gene des Kindes, die unter alleiniger Berücksichtigung des mütterlichen Genotyps vom Erzeuger des Kindes stammen können, multipliziert mit einem Faktor, der den Wert 1 hat, wenn der Präsumptivater  $V$  homozygot ist oder den gleichen heterozygoten Genotyp aufweist wie Mutter und Kind, andernfalls den Wert 2.

Tabelle 11 gilt auch für den Fall  $n=2$ ; die in den letzten 3 Zeilen stehenden Kombinationen fallen dann automatisch weg, da für  $n=2$  kein von  $A_i$  und  $A_j$  ( $i \neq j$ ) verschiedenes Allel  $A_k$  (bzw.  $A_l$ ) existiert.

Tabelle 11. Werte von  $(M \cdot K)_{Ph}$ ,  $V_{Ph}$ ,  $(M \cdot K \cdot V)_{Ph}$  und  $Y/X$  für die verschiedenen Phänotypenterzette von Mutter ( $M$ ), Kind ( $K$ ) und Präsumptivater ( $V$ ) in Abhängigkeit von den Genfrequenzen  $p_1, p_2, \dots, p_n$  der Allele  $A_1, A_2, \dots, A_n$  in einem  $n$ -Allelen-System ohne Dominanz

$K$	$M$	$(M \cdot K)_{Ph}$	$V$	$V_{Ph}$	$(M \cdot K \cdot V)_{Ph}$	$Y/X$	
$A_iA_i$	$A_iA_i$	$p_i^3$	$A_iA_i$	$p_i^2$	$p_i^4$	$p_i$	$k \neq i$
	$A_iA_k$	$2p_i p_k$	$A_iA_k$	$2p_i p_k$	$p_i^3 p_k$	$2p_i$	
	$A_iA_j$	$p_i^2 p_j$	$A_iA_i$	$p_i^2$	$p_i^3 p_j$	$p_i$	$k \neq i$
	$A_iA_k$	$2p_i p_k$	$A_iA_k$	$2p_i p_k$	$p_i^2 p_j p_k$	$2p_i$	
$A_iA_j$	$A_iA_i$	$p_i^2 p_j$	$A_jA_j$	$p_j^2$	$p_i^2 p_j^2$	$2p_j$	$k \neq j$
	$A_iA_k$	$2p_i p_k$	$A_jA_k$	$2p_j p_k$	$p_i^2 p_j p_k$	$2p_j$	
	$A_iA_j$	$p_i p_j (p_i + p_j)$	$A_iA_i$	$p_i^2$	$p_i^3 p_j$	$p_i + p_j$	$k \neq i,$ $k \neq j$
	$A_iA_k$	$2p_i p_k$	$A_iA_j$	$2p_i p_j$	$2p_i^2 p_j^2$	$p_i + p_j$	
			$A_iA_k$	$2p_i p_k$	$p_i^2 p_j p_k$	$2(p_i + p_j)$	
$A_iA_l$	$p_i p_j p_l$		$A_jA_j$	$p_j^2$	$p_i p_j^2 p_l$	$p_j$	$l \neq i,$ $l \neq j$
			$A_jA_k$	$2p_j p_k$	$p_i p_j p_k p_l$	$2p_i$	

### Zusammenfassung

Es wird über Erfahrungen mit dem System der sauren Erythrocytenphosphatase in der Vaterschaftsbegutachtung berichtet. Im Anschluß

darán wird die Frage untersucht, ob dem System bereits voller Beweiswert zuerkannt werden kann, wobei zunächst ganz allgemein auf zwei verschiedene Auffassungen eingegangen wird, darüber, welchen Umfang das Familienmaterial haben muß, das in einem serologischen System als frei von Abweichungen von dem für das System postulierten Erbgang befunden wurde, damit dem System ein bestimmter Beweiswert hinsichtlich eines Vaterschaftsausschlusses zukommt. Die  $Y/X$ -Werte des Essen-Möller-Verfahrens werden für das System der sauren Erythrocytenphosphatase nach den von den Autoren in Südwestdeutschland ermittelten Genfrequenz tabelliert. Im Anhang werden für einen beliebigen autosomalen Locus mit zwei oder mehr Allelen ohne Dominanz Formeln für die Wahrscheinlichkeit eines Vaterschaftsausschlusses abgeleitet und das allgemeine Rechenverfahren zur Ermittlung der  $Y/X$ -Werte des Essen-Möller-Verfahrens angegeben.

### Summary

We report about experiences in the use of human red cell acid phosphatase polymorphism in cases of disputed paternity. In this connexion we answer the question, whether this system can be recognized as fully conclusive for excluding paternity. At first we discuss two different opinions about the number of families (unquestioned mother-child pairs or father-mother-child combinations) to be found in unexceptional agreement with the predicted mode of inheritance of the serological system in order to make the system applicable to exclusion of paternity with a required degree of reliability.

The  $Y/X$ -values of the so-called Essen-Möller method are tabulated for the system of red cell acid phosphatase according to the gene frequencies observed by the authors in a sample of the population of South-Western Germany. In the appendix formulae for the probability of paternity exclusion in a serological system determined by an autosomal locus with two or more alleles without dominance are derived and the general computing scheme for the  $Y/X$ -values of Essen-Möller method is given.

### Literatur

- COTTERMAN, C. W.: A note on the detection of interchanged children. *Amer. J. hum. Genet.* **3**, 362 (1951).
- DAHR, P.: Blutgruppengutachten. In: G. BEITZKE, H. HOSEMANN, P. DAHR u. H. SCHADE, *Vaterschaftsgutachten für die gerichtliche Praxis*, 2. Aufl., S. 106ff. Göttingen: Otto Schwartz 1965.
- DÜRWARD, W., u. H. HUNGER: Populationsgenetische und formalgenetische Untersuchungen zum Polymorphismus der sauren Erythrocytenphosphatase. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **22**, 2368 (1967).

- FIEDLER, H.: Vortrag 6. Tagg Arbeitsgem. d. Blutgruppensachverst., 5./6. 4. 68 in Mainz.
- , u. H. PETTENKOFER: Persönliche Mitteilung (1968).
- FUHRMANN, W., and K.-H. LICHT: Human red cell acid phosphatase polymorphism. A study on gene frequencies and forensic use of the system in cases of disputed paternity. *Humangenetik* **3**, 121(1966).
- GIBLETT, E. R., and N. M. SCOTT: Red cell acid phosphatase: racial distribution and report of a new phenotype. *Amer. J. hum. Genet.* **17**, 425 (1965).
- GOEDDE, H. W., H. RITTER, U. CALLEN u. H. FLOCK: Untersuchungen zum Polymorphismus der sauren Erythrozytenphosphatasen (EC 3.1.3.2). *Humangenetik* **3**, 113 (1966).
- HARRIS, H.: Enzyme polymorphisms in man. *Proc. roy. Soc. B* **164**, 298 (1966).
- HOPKINSON, D. A., N. SPENCER, and H. HARRIS: Red cell acid phosphatase variants: a new human polymorphism. *Nature (Lond.)* **199**, 969 (1963).
- — — Genetical studies on human red cell acid phosphatase. *Amer. J. hum. Genet.* **16**, 141 (1964).
- HOPPE, H. H., u. E. HAIN: Zum Beweiswert der Blutgruppenuntersuchung im Vaterschaftsprozeß mit besonderer Berücksichtigung des Rh-Systems. *Z. Hyg.* **141**, 429 (1955).
- HUMMEL, K.: Die serologische Begutachtung mit biostatistischer Auswertung. In: Die medizinische Vaterschaftsbegutachtung mit biostatistischem Beweis. Herausgeg. von K. HUMMEL. Stuttgart: G. Fischer 1961.
- , u. P. IEM: Tabellenwerk zur Berechnung der Vaterschaftswahrscheinlichkeit im serologischen Gutachten. In: Die medizinische Vaterschaftsbegutachtung mit biostatistischem Beweis. Herausgeg. von K. HUMMEL. Stuttgart: G. Fischer 1961.
- IEM, P.: Die mathematischen Grundlagen vor allem für die statistische Auswertung des serologischen und anthropologischen Gutachtens. In: Die medizinische Vaterschaftsbegutachtung mit biostatistischem Beweis. Herausgeg. von K. HUMMEL. Stuttgart: G. Fischer 1961.
- KARP, G. W., and H. E. SUTTON: Some new phenotypes of human red cell acid phosphatase. *Amer. J. hum. Genet.* **19**, 54 (1967).
- KOLLER, S.: Allgemeine statistische Methoden in speziellem Blick auf die menschliche Erblehre. In: Handbuch der Erbbiologie des Menschen. Herausgeg. von G. JUST, Bd. 2. Berlin: Springer 1940.
- LAI, L., S. NEVO, and A. G. STEINBERG: Acid phosphatase of human red cells: predicted phenotype conforms to a genetic hypothesis. *Science* **145**, 1187 (1954).
- LAUER, A.: Der Beweiswert des Vaterschaftsausschlusses mit den Blutfaktoren C und c. *Jur. Ztg* **10**, 151 (1955).
- MAYSER, H.: Neue Schlüsse aus gerichtlichen Blutuntersuchungen eines Sachverständigen in den Jahren 1945—1948. *Diese Z.* **40**, 326 (1951).
- MODIANO, G., G. FILIPPI, F. BRUNELLI, W. FRATTAROLI, M. SINISCALCO, R. PALMARINO, and C. SANTOLAMAZZA: Studies on red cell acid phosphatasen in Sardinia and Rome. Absence of postmalarial morbidity. *Acta genet. (Basel)* **17**, 17 (1967).
- NAGEL, V.: Über den Beweiswert der klassischen Blutgruppen, der MN-Faktoren und der A-Untergruppen. *Z. Hyg.* **142**, 177 (1955).
- PETTENKOFER, H.: Die Blutgruppen als Beweismittel im Vaterschaftsprozeß. Sammlung von Gutachten. Abhandl. a. d. Bundesgesundheitsamt, H. 6. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- Persönliche Mitt. (1968).

- PROKOP, O.: Die Phosphatasegruppen bei 871 Mutter-Kind-Paaren. *Berichtsheft 5. Tagg Arbeitsgem. d. Blutgruppensachverst. 7./8.5. 67* in Würzburg, S. 22.
- RACE, R. R., and R. SANGER: *Blood groups in man*, 4th ed. Oxford: Blackwell 1962.
- RADAM, G., u. H. STRAUCH: Populationsgenetik der sauren Erythrozytenphosphatase. *Humangenetik* **2**, 378 (1966a).
- — Elektrophoretische Darstellung der sauren Erythrozytenphosphatase. *Z. klin. Chem.* **4**, 234 (1966b).
- RICHTER, H.: Zur Grundlegung der Wahrscheinlichkeitstheorie. V. Indirekte Wahrscheinlichkeitstheorie. *Math. Ann.* **128**, 305 (1954).
- RITTER, H., E. KRAH, F. SCHWARZFISCHER u. H. BAITSCH: Zum forensischen Beweiswert des Inv-Polymorphismus. *Anthrop. Anz.* **29**, 196 (1965).
- SMITHLES, O.: Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins *Advanc. Protein Chem.* **14**, 5 (1958).
- SPEISER, P., and V. PAUSCH: The distribution of the red cell acid phosphatase variants in Vienna. *Vox Sang. (Basel)* **13**, 12 (1967).
- — Die saure Erythrozytenphosphatase des Menschen. *Wien. klin. Wschr.* **80**, 5 (1968).
- VOGEL, F.: Der Beweiswert des sog. „Essen-Möller-Verfahrens“ auf Grund serologischer Merkmale im Rahmen der Vaterschaftsbegutachtung. *Neue jur. Wschr.* **65**, 1993 (1965).
- WAERDEN, B. L. v. D.: *Mathematische Statistik*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- WICHMANN, D.: Der Beweiswert der Rh-Untergruppen vom Standpunkt der Genetik. *Z. Immun.-Forsch.* **111**, 122 (1954).
- Die Zuverlässigkeit des Vaterschaftsausschlusses auf Grund des Rhesusblutgruppensystems. *Neue jur. Wschr.* **58**, 252 (1958).
- Über statistische Verfahren im erbbiologischen Vaterschaftsnachweis. *Neue jur. Wschr.* **63**, 383 (1963).
- WIENER, A. S., M. LEDERER, and S. H. POLAYES: Studies in isohemagglutination. IV. On the chances of proving nonpaternity, with special reference to blood groups. *J. Immunol.* **19**, 259 (1930).
- WILLE, B., K. BENDER, U. WOLF u. H. RITTER: Zur Populationsgenetik der sauren Phosphatase der Erythrozyten (EC 3.1.3.2): Phänotypen- und Allelhäufigkeiten in Südwestdeutschland. *Humangenetik* **5**, 274 (1968).

Prof. Dr. WALTER FUHRMANN  
 Institut für Humangenetik  
 der Universität  
 63 Gießen, Ludwigstraße 27

Dipl.-Math. JENS KRÜGER  
 Dr. KARL-HENNING LICHTÉ  
 Dr. Dr. CHRISTINE STEFFENS  
 Institut für Anthropologie  
 und Humangenetik der Universität  
 69 Heidelberg, Mönchhofstraße 15a