

Originalarbeiten—Original Papers

Der forensische Beweiswert des Isoenzymystems der Adenosindesaminasen (ADA): Statistische Zuverlässigkeitsprüfung von Vaterschaftsausschlüssen

HANS LEFÈVRE, HARALD FIEDLER und RUTH NIEBUHR

Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung des Robert Koch-Institutes, Berlin, und
Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe, Institut Münster
(BRD)

Eingegangen am 5. April 1971

The Isoenzyme System of Adenosine Deaminase (ADA) and its Conclusivity in Expert Opinions on Paternity: Statistical Examination of Paternity Denying Statements

Summary. The isoenzyme system of adenosine deaminase was selected to exemplify a generally applicable procedure to test the reliability of genetic systems in expert opinions on paternity:

1. All imaginable child/mother/presumable father-combinations, which don't agree with the assumption of paternity, are reduced to as many basic rules as there are alleles within the system.
2. A sufficient large random test of families resp. mother/child-combinations is made to detect potentially occurring exceptions from each of the above-mentioned basic rules.
3. The maximal theoretical rate of exceptions "q" (= probability of error) is calculated for each basic rule separately.
4. For paternity cases, in which has been found more than one paternity-excluding combination within several genetic systems, none sufficiently conclusive, it is recommended that the combined probability of error $q_{(1 \text{ and } 2 \dots \text{ and } x)}$ be calculated.

Zusammenfassung. Für die statistische Prüfung der Zuverlässigkeit von Vaterschaftsausschlüssen wird am Beispiel des Isoenzymystems der Adenosindesaminase (ADA) an Hand eigener Familienuntersuchungen und der Befunde anderer Autoren folgendes Verfahren vorgeschlagen:

1. Reduzierung aller denkbaren Ausschlußkombinationen eines genetischen Systems auf eine der Anzahl der Allele entsprechende Anzahl von exakt formulierten Ausschlußhypothesen.
2. Prüfung jeder dieser Ausschlußhypothesen an einer ausreichend großen Stichprobe von für diese Hypothese kritischen Familien bzw. Elternteil-Kind-Verbindungen.
3. Berechnung der maximalen theoretischen Ausnahmehäufigkeit q (= Irrtumswahrscheinlichkeit = Komplement des Zuverlässigkeitsgrades) für jede Ausschlußhypothese einzeln.
4. In den Fällen, in denen sich mehr als ein nicht hinreichend gesicherter Vaterschaftsausschluß ergibt: Berechnung der kombinierten Irrtumswahrscheinlichkeit $q_{(1 \text{ und } 2 \dots \text{ und } x)}$.

Key words: Adenosindesaminasen, Zuverlässigkeitsprüfung von Vaterschaftsausschlüssen—Blutgruppen, ADA.

Einleitung

Der von Spencer u. Mitarb. [1] entdeckte Polymorphismus der Adenosindesaminasen (ADA) wird, wie zahlreiche Familienuntersuchungen gezeigt haben, durch zwei Allele — ADA¹ und ADA² — eines autosomalen Locus gesteuert.

Da das Isoenzymssystem der ADA für die Vaterschaftsbegutachtung zunehmend Bedeutung erlangen wird, soll in dieser Mitteilung an Hand der Familienuntersuchungen anderer Autoren und des eigenen Materials geprüft werden, wie weit der Erbgang bei der sehr unterschiedlichen Häufigkeit der beiden Allele als gesichert gelten kann. Das dabei angewandte Verfahren wird allgemein zur empirisch-statistischen Prüfung der im Vaterschaftsgutachten möglichen Ausschlußkonstellationen empfohlen.

Material und Methoden

Wir untersuchten Blutproben von 287 unausgelesenen Personen aus der Bevölkerung von Berlin (West), 87 Mutter-Kind-Paare und 40 Familien.

Die benötigten Hämolsate wurden durch Einfrieren und Wiederauftauen von Erythrocytensedimenten gewonnen.

Entsprechend der Methode von Spencer u. Mitarb. [1] wurden die Hämolsate in 11%igem Stärkegel (Gelpuffer: 0,01 M Phosphatpuffer/pH 6,5; Elektrodenpuffer: 0,1 M Phosphatpuffer/pH 6,5) horizontal bei einer Feldstärke von 5,1—5,3 V/cm (Laufzeit 16 Std) aufgetrennt und nach der angegebenen Arbeitsvorschrift gefärbt.

Ergebnisse

Die Genfrequenzen ADA¹ und ADA², die wir schon einmal in einer vorausgegangenen Untersuchung errechnet hatten [2], wurden nach Erweiterung unseres Untersuchungsmaterials um 287 nichtverwandter Personen erneut bestimmt. Es ergab sich jedoch keine Änderung gegenüber den vorher bestimmten Werten: ADA¹ = 0,942 und ADA² = 0,058.

Die Verteilung der Phänotypen geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1. Häufigkeit der Phänotypen

Phäno- typen	Häufigkeit		Erwartete Häufigkeit
	absolut	in Prozent	
1	698	88,7	697,6
2—1	86	10,9	86,7
2	3	0,4	2,7
	787	100,0	787,0

Bei der Untersuchung von 87 Mutter-Kind-Paaren und 40 Familien mit 40 Kindern fanden sich keine Abweichungen von der angenommenen Erbregel. Die Häufigkeit der einzelnen Eltern-Kombinationen und die Verteilung der Kinder sind aus Tabelle 2 ersichtlich, die Verteilung der Mutter-Kind-Paare aus Tabelle 3.

Tabelle 2. Verteilung der Phänotypen der Kinder aus 40 Familien

Elternpaare	Ge- fun- den	Er- war- tet	Kind					
			1		2—1		2	
			gef.	erw.	gef.	erw.	gef.	erw.
1/1	32	31,4	32	32	0	0	0	0
1/2—1	7	7,9	4	3,5	3	3,5	0	0
2—1/2—1	1	0,5	0	0,25	0	0,5	1	0,25
1/2	0	} 0,2	0	0	0	0	0	0
2—1/2	0		0	0	0	0	0	0
2/2	0		0	0	0	0	0	0
	40		36		3		1	

Tabelle 3. Verteilung der Phänotypen bei 87 Mutter-Kind-Paaren

Phänotyp der Mutter	An- zahl	Phänotyp der Kinder					
		1		2—1		2	
		gef.	erw.	gef.	erw.	gef.	erw.
1	74	65	68,08	9	5,92	0	0
2—1	12	8	5,52	4	6,00	0	0,48
2	1	0	0	0	0,92	1	0,08
	87	73		13		1	

Zusammengefaßt mit den uns vorliegenden Untersuchungen anderer Autoren ([3—6], Stand Oktober 1970) ergeben sich die in Tabelle 4 und 5 aufgeführten Verteilungen.

Tabelle 4. Verteilung der ADA-Phänotypen in 457 Familien

Elternpaare	Zahl der Familien	Zahl der Kinder	Phänotyp der Kinder		
			1	2—1	2
1/1	332	559	559	0	0
1/2—1	114	225	115	110	0
2—1/2—1	6	11	4	5	2
2—1/2	3	6	0	2	4
1/2	2	7	0	7	0
2/2	0	0	0	0	0
	457	808	678	124	6

Tabelle 5. Verteilung der ADA-Phänotypen bei 841 Mutter-Kind-Paaren

Phänotyp der Mutter	Anzahl	Phänotyp der Kinder		
		1	2—1	2
1	730	681	49	0
2—1	108	52	53	3
2	3	0	1	2
	841	733	103	5

Forensischer Beweiswert der ADA in Vaterschaftsgutachten

Analog zu anderen bekannten genetischen Systemen ist man geneigt, einen triftigen gegen die Erzeugerschaft eines Putativvaters sprechenden Grund dann anzunehmen, wenn eine der 6 nachstehend aufgeführten Ausschlußkombinationen vorliegt:

	Mutter	Kind	Putativvater	Ausschlußhypothese
a)	1	1	2	I
b)	2—1	1	2	
c)	2	2—1	2	
d)	1	2—1	1	II
e)	2—1	2	1	
f)	2	2	1	

Da es sich um ein Zwei-Allelen-System handelt, muß sich jeder der hier aufgeführten Ausschlußkombinationen auf eine von *zwei* Ausschlußhypothesen zurückführen lassen:

1. Das Merkmal 1 kann nicht von einem Erzeuger erworben werden, der es selbst nicht in seinem Phänotyp zeigt (Kombinationen a, b, c).

2. Das Merkmal 2 kann nicht von einem Erzeuger erworben werden, der es selbst nicht in seinem Phänotyp zeigt (Kombinationen d, e, f).

Da Abweichungen von jeder der beiden Ausschlußhypothesen denkbar sind, muß der Gutachter dem Richter mit jedem Ausschluß statistisch gesicherte Zahlen über die maximale theoretische Häufigkeit der denkbaren Ausnahmen und damit Informationen über ihre wahrscheinlichkeitstheoretische Beachtlichkeit mitteilen können. Die Ausnahmehäufigkeit muß für jede der beiden Ausschlußhypothesen I und II gesondert geschätzt werden, da Analogieschlüsse innerhalb eines genetischen Systems, von einem genetischen System auf ein anderes oder Schlüsse aus dem allgemeinen genetischen Erfahrungsschatz unter bestimmten Umständen berechtigt sein mögen, aber keine Angabe eines quantifizierbaren und damit der richterlichen Würdigung zugängigen Zuverlässigkeitsgrades erlauben.

Die maximale theoretische Ausnahmehäufigkeit q errechnet sich unter der Voraussetzung, daß unter n kritischen Erbgängen keine Ausnahme gefunden worden ist, nach einer der nachstehend aufgeführten Gleichungen:

$$(1 - q)^n = P \text{ (Bernoulli [7]) oder}$$

$$e^{-qn} = P \text{ (Poisson [7]).}$$

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit P wird nach Konvention vorgegeben. Als wirklichkeitsnaher Kompromiß zwischen den praktischen Möglichkeiten und einem legitimen Sicherheitsbedürfnis hat sich eingeführt, P auf 0,01 (= 1%) festzusetzen.

Da die Anwendbarkeit der leichter zu handhabenden Poissonschen Gleichung an bestimmte Voraussetzungen gebunden ist, welche nicht immer gegeben sind, wenden wir grundsätzlich die Bernoullische Gleichung an.

Werden in den Familienstichproben Ausnahmen von der zu prüfenden Erbregel gefunden, so muß sowohl die Bernoulli- als auch die Poisson-Gleichung um so

viele zusätzliche Glieder ergänzt werden, wie Ausnahmen beobachtet worden sind (s. z.B. Freudenberg [7]). Überdies empfiehlt es sich nach der Beobachtung von Ausnahmen, das Familienmaterial differenzierend zu gliedern, da auf diese Weise oft Ursache und Gültigkeitsbereich der gefundenen Ausnahmekonstellation aufgeklärt werden können (u. a. stumme Gene; s. z.B. Fiedler u. Pettenkofer [8]).

Berechnung von q für die Ausschlußhypothese I

Kritische Verbindungen:

1. Kinder des Phänotyps 1 und mindestens ein Elternteil, wobei Kinder, von denen beide Eltern untersucht werden können, doppelt zählen. Nach der Hypothese darf kein Elternteil dem Phänotyp 2 angehören.

2. Kinder des Phänotyps 2—1 von einem Elternteil des Phänotyps 2 und der andere Elternteil. Dieser darf nach der Hypothese nicht dem Phänotyp 2 angehören.

Es wurden insgesamt 2098 für die Ausschlußhypothese I kritische Verbindungen untersucht ($n = 2098$). Dabei fand sich keine Abweichung.

$$\begin{aligned} (1 - q)^{2098} &= P = 0,01 \\ q &= 0,0022. \end{aligned}$$

Demzufolge könnte von 454 Trägern des Merkmals 1 höchstens einer dieses Merkmal von einem Erzeuger erworben haben, der es selbst nicht in seinem Phänotyp zeigt.

Berechnung von q für die Ausschlußhypothese II

Kritische Verbindungen:

1. Kinder des Phänotyps 2 und mindestens ein Elternteil, wobei Kinder, von denen beide Elternteile untersucht werden können, doppelt zählen. Nach der Hypothese darf kein Elternteil dem Phänotyp 1 angehören.

2. Kinder des Phänotyps 2—1 von einem Elternteil des Phänotyps 1 und der andere Elternteil. Dieser darf nach der Hypothese nicht dem Phänotyp 1 angehören.

Es wurden insgesamt 134 für die Ausschlußhypothese II kritische Verbindungen untersucht ($n = 134$). Dabei fand sich keine Abweichung.

$$\begin{aligned} (1 - q)^{134} &= P = 0,01 \\ q &= 0,0338. \end{aligned}$$

Demzufolge könnte von 30 Trägern des Merkmals 2 höchstens einer dieses Merkmal von einem Erzeuger erworben haben, der es selbst nicht in seinem Phänotyp zeigt.

Nebenbei konnte durch die Untersuchung von 1422 Mutter-Kind-Verbindungen mit reinerbigen Kindern nachgewiesen werden, daß Abweichungen von der Erbregel infolge der Intervention „stummer Gene“ im ADA-System nicht in einer beachtenswerten Häufigkeit zu befürchten sind:

$$\begin{aligned} (1 - q)^{1422} &= P = 0,01 \\ q &= 0,0032. \end{aligned}$$

Demzufolge kann höchstens bei einem von 313 Kindern eine durch Intervention eines stummen Gens vorgetäuschte Vater-Kind-Unverträglichkeit auftreten.

Diskussion

Bisher hat die letztinstanzliche Rechtsprechung einen Vaterschaftsausschluß dann als beweiskräftig im Sinne der gesetzlichen Regelungen anerkannt, wenn die ihm zugrundeliegende Erbhypothese an 500 kritischen Erbgängen ohne Ausnahmen belegt werden konnte. Der damit geforderte und in der Grundsatzbegutachtung durch das Bundesgesundheitsamt stets als verbindlich betrachtete Sicherheitsgrad entspricht einer maximalen theoretischen Ausnahmehäufigkeit von knapp 1%.

$$(1 - q)^{500} = P = 0,01$$

$$q = 0,0091.$$

Ob die letztinstanzliche Rechtsprechung nach der Neuformulierung des Unehelichenrechts ihre Maßstäbe für die Beurteilung von Vaterschaftsausschlüssen beibehalten oder ändern wird, bleibt abzuwarten. Die nachstehenden Ausführungen werden von dieser momentanen Unsicherheit nicht berührt, da sie mutatis mutandis für jeden denkbaren Grenzwert gelten.

Aus der Berechnung der maximalen theoretischen Ausnahmehäufigkeit q (= Irrtumsrisiko) für die beiden im ADA-System wirksam werdenden Ausschlußhypothesen ergeben sich zwei Folgerungen:

1. Mit statistischen Mitteln läßt sich nicht die Zuverlässigkeit eines genetischen Systems, sondern nur die einer *Ausschlußhypothese* prüfen.

Wenn in einem System Vaterschaftsausschlüsse nach verschiedenen Hypothesen möglich sind, so können deren statistisch ermittelte Zuverlässigkeitsgrade divergieren.

2. Im hier untersuchten ADA-System zeigt sich, daß der konventionell geforderte statistisch belegbare Sicherheitsgrad

$$(q \leq 0,01)$$

nur von 3 der 6 möglichen Ausschlußkombinationen erreicht wird (a, b und c). Für die restlichen 3 Ausschlußkombinationen läßt sich die geforderte Zuverlässigkeit an dem bisher vorliegenden Familienmaterial noch nicht empirisch-statistisch nachweisen.

Es erhebt sich die Frage nach der forensischen Bedeutung von statistisch noch nicht hinreichend gesicherten Vaterschaftsausschlüssen.

Selbstverständlich kann auch in diesen Fällen prinzipiell in weiteren Familienuntersuchungen das für die Prüfung der Erbhypothese erforderliche statistische Material erarbeitet werden.

Da kritische Mutter-Kind-Verbindungen automatisch bei jedem Blutgruppen-gutachter anfallen, der seine Probanden auf ADA untersucht, bedürfte es lediglich der systematischen Sammlung und Publikation dieses Materials. Aber auch in der Zwischenzeit können Vaterschaftsausschlüsse über das Merkmal ADA 2 im Gutachten unter bestimmten Voraussetzungen die Entscheidung herbeiführen, ohne daß auf die Forderung nach der empirisch-statistischen Sicherung des Ausschlusses verzichtet werden muß.

Empirisch-statistisch läßt sich zwar bisher nicht widerlegen, daß z. B. bei der Kombination Kind 2—1 / Mutter 1 / Putativvater 1 mit einer Wahrscheinlichkeit q_1 von maximal 0,0338 die Anlage ADA² des Kindes von einem das Merkmal ADA 2 nicht tragenden Elternteil stammen könnte. Findet sich jedoch in einem derartigen Fall noch ein weiterer statistisch nicht gesicherter Ausschluß in einem

anderen System mit einem Irrtumsrisiko q_2 von beispielsweise 0,05, so errechnet sich das Risiko $q_{(1 \text{ und } 2)}$, daß beiden voneinander unabhängigen Ausschlußkombinationen eine echte Vaterschaft bei regelwidrigem Erbgang zugrunde liegt, aus dem Produkt der beiden Irrtumswahrscheinlichkeiten.

$$q_{(1 \text{ und } 2)} = q_1 \cdot q_2 = 0,0338 \cdot 0,05 = 0,00169.$$

Derartige statistisch kombiniert-gesicherte Vaterschaftsausschlüsse sind beweiskräftiger als die meisten einfach gesicherten Ausschlüsse. Selbstverständliche Voraussetzung für jede Beurteilung von Vaterschaftsausschlüssen bzw. Nichtausschlüssen ist die methodische Zuverlässigkeit des Gutachters bei der Bestimmung der Phänotypen aller Probanden.

Literatur

1. Spencer, N., Hopkinson, D. A., Harris, H.: Adenosine deaminase polymorphism in man. *Ann. hum. Genet.* **32**, 9 (1968).
2. Lefèvre, H., Niebuhr, R.: Polymorphismus der Adenosin-desaminase. Untersuchung an einer Stichprobe aus der Berliner Bevölkerung. *Humangenetik* **10**, 88 (1970).
3. Hopkinson, D. A., Cook, P. J. L., Harris, H.: Further data on the adenosine deaminase (ADA) polymorphism and a report of a new phenotype. *Ann. hum. Genet.* **32**, 361 (1969).
4. Tariwerdian, G., Ritter, H.: Adenosine deaminase polymorphism (EC: 3.5.4.4.): Formal genetics and linkage relations. *Humangenetik* **7**, 176 (1969).
5. Renninger, W., Bimboese, Ch.: Zur Genetik der Erythrozyten-Adenosin-Desaminase. Genfrequenzen und Familienuntersuchungen. *Humangenetik* **9**, 34 (1970).
6. Dissing, J., Kundsén, J. B.: Human erythrocyte adenosin deaminase polymorphism in Denmark. *Hum. Hered.* **20**, 173 (1970).
7. Zit. nach Freudenberg, K.: Grundriß der medizinischen Statistik. Stuttgart: Schattauer 1962.
8. Fiedler, H., Pettenkofer, H.: Ein „neuer“ Phänotyp im Isoenzymssystem der Phosphoglukomutasen des Menschen (PGM₁O). *Blut* **18**, 33 (1968); **18**, 358 (1969).

Dr. Hans Lefèvre
 DRK-Blutspendedienst
 D-44 Münster i. Westf., Sperlichstraße 15
 Bundesrepublik Deutschland