

**Erwiderung zur Kritik Ritters an der Arbeit
„Forensischer Beweiswert quantitativer Untersuchungen
der Isoenzyme Saure Erythrocyten-Phosphate (SEP)
und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
bei der Klärung strittiger Abstammungsverhältnisse“
sowie Erörterung des mit der Kritik verknüpften Gutachtens**

K.-G. HEIDE, N. PETERSEN und B. BRINKMANN

Die Stellungnahmen RITTERs befassen sich mit der Frage der Verwertbarkeit von Enzymaktivitätsuntersuchungen der erythrocytären Glutamat - Pyruvat - Transaminase, mit "schwerwiegenden genetischen und technischen Mängeln" unserer o. a. Publikation und weiterhin, in einem speziellen Gutachtenfall, mit Schlußfolgerungen und Interpretationen quantitativer Daten der GPT. Der Autor stützt sich dabei im wesentlichen auf Arbeiten seiner Mitarbeiter KÖMPF und BISSBORT (Humangenetik 22, 251 - 253 (1974), KÖMPF *et al.* (Humangenetik 22, 247 - 249 (1974) und auf eine Untersuchung von CHEN *et al.* (Ann. hum. Genet. 35, 401 - 409 (1972).

A. RITTER teilt die Auffassung seiner Mitarbeiter KÖMPF und BISSBORT und postuliert, daß die Enzymaktivitäten der Typen GPT 1 und GPT 2 sich in eine Reihe von Klassen auflösen lassen, welche genetisch determiniert sind. In der genannten Arbeit von KÖMPF und BISSBORT werden 30 Proben des Typs GPT 1 und 24 Proben des Typs GPT 2 in je sechs Klassen, sowie 25 Proben des Typs GPT 2 - 1 in vier Aktivitätsklassen unterteilt.

Hierzu ist folgendes kritisch anzumerken:

1. Alle drei Stichproben haben einen kleinen Umfang und stammen aus einem ausgelesenen Material (Familien).
2. Nach SACHS (Angewandte Statistik IV. Aufl. Berlin; Springer Verlag 198 f) ist es unzulässig, eine Klassenbildung dann vorzunehmen, wenn nicht beim Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben - kein Überschneiden beider Meßbereiche - jeweils drei bis vier ($\alpha = 0.05$) Beobachtungen vorliegen. In der Arbeit von KÖMPF und BISSBORT wird in sechs der dargestellten Klassen die Zahl drei nicht erreicht, drei der Klassen bestehen nur aus *einer* Beobachtung. Die dargestellte und postulierte Klasseneinteilung ist somit unhaltbar. Weiterhin werden selbst in solchen "Klassen", welche nur aus zwei Beobachtungen bestehen, Standardabweichungen angegeben; ein Verfahren, welches, statistisch betrachtet, als unsinnig zu bezeichnen ist (s. SACHS in Angewandte Statistik, IV. Aufl. Berlin; Springer Verlag, S. 197 f).

Rekonstruiert man z. B. aus TAbelle 1 der Arbeit von KÖMPF und BISSBORT unter Verwendung der angegebenen Standardabweichungen in den einzelnen Gruppen Einzelwerte und errechnet nunmehr hieraus den Mittelwert und seine Standardabweichung, so läßt sich das Ergebnis wie in Abb. 1 grafisch darstellen. Zusätzlich wurde auch der Verteilungsmodus der einzelnen Typen mathematisch und unter Verwendung von sog. logarithmischem Wahrscheinlichkeitspapier analysiert. Die Ergebnisse sind wie folgt zusammenzufassen:

1. Die Daten der einzelnen Aktivitäten ergeben annähernd eine Normalverteilung (*unimodale* Verteilung).
2. Eine Klassenbildung ist nicht erkennbar.
3. Eine Gruppierung der Daten (falls überhaupt vorhanden) ist somit zufällig und durch den geringen Stichprobenumfang bedingt.
4. Für das Postulat des Verfassers, daß genetisch gesteuerte Aktivitätsklassen der erythrocytären GPT bestehen, ergeben sich somit keinerlei naturwissenschaftlich begründete Beweise.

B. Zu den von RITTER behaupteten "schwerwiegenden genetischen und technischen Mängeln" unserer Arbeit seien ebenfalls einige kurze Bemerkungen gestattet.

Zur Überprüfung der Daten aus den vorliegenden drei Publikationen benutzt RITTER eine in Tab. 1 seiner Stellungnahme zu unserer o.a. Arbeit dargestellte Quotientenbildung und vergleicht hierbei u.a. Minimal- und Maximalwerte. Da der Autor selbst genetisch bedingte Klasseneinteilungen in den beiden großen verglichenen Gruppen postuliert, müßte er dementsprechend berücksichtigen, daß die Minimalwerte in der einen großen Gruppe (gemeint ist die Gruppe des Phänotyps GPT 1) von ganz anderen Genen kontrolliert werden als die Minimalwerte in der anderen Gruppe (die Abweichung vom Mittelwert hätte nicht zufäl-

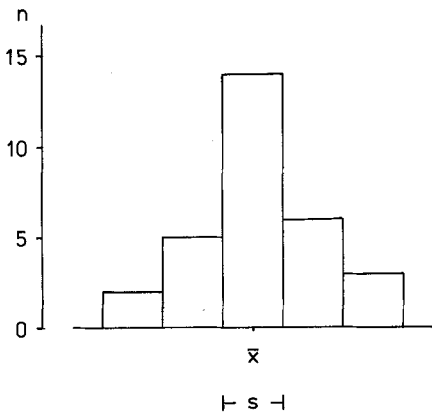


Abb. 1. Verteilung der GPT 1 - Aktivitäten nach KÖMPF und BISSBORT (Humangenetik 22, 252 (1974) Tab. 1)

ligen Streucharakter, sondern eine systematische, z.B. genetische Ursache; gleiches gelte für die Abweichung nach oben, d.h. die Maximalwerte). Mit dem Vergleich seiner eigenen Minimal- und Maximalwerte negiert RITTER sein "Klassen"-Postulat; das gilt vor allem hinsichtlich der aus dem Quotienten abgeleiteten Schlußfolgerungen. Mit durch unterschiedliche Gene zustande gekommenen Werten kann man keine Fehlerbreiten errechnen. Selbst wenn man die Klassentheorie RITTERs fallen ließe, hätten beide Meßreihen eine unterschiedliche Ursache - die eine Reihe wäre von dem Gen GPT 1 kontrolliert, die andere von dem Gen GPT 2, entsprechend dem unterschiedlichen biochemischen Verhalten beider Enzyme wären durchaus unterschiedliche "Variationsbreiten" der Aktivitäten möglich. Die Streubreite wäre somit u.a. genetisch kontrolliert. Daher wäre auch dann eine Quotientenbildung zur Ermittlung der "Fehlerbreite" falsch. Im übrigen ist das angewandte Verfahren per se völlig ungeeignet für die Bestimmung von Fehlerbreiten. Hierzu dienen andere Verfahren, wie man sie selbst aus jedem Handbuch der klinischen Chemie entnehmen kann. (Schließlich benutzte RITTER nicht die aus der Tabelle I aus unserer Arbeit ersichtlichen richtigen Werte, sondern entnahm diese aus dem Text, in welchen sich ein Druckfehler eingeschlichen hatte. Unter Verwendung der richtigen Werte lauten die entsprechenden Quotienten 66,1, 65,5 und 69,1. Ausdrücklich sei bemerkt, daß wir hieraus keinerlei Ableitungen über die Qualität unserer Untersuchung vornehmen.)

Zur Bemerkung einer 14,22 Zigen "Fehlerbreite ... im eigenen Labor" (gemeint ist im hiesigen) ist somit anzumerken, daß RITTER ein Rechenverfahren anwendet, mit welchem er seine eigenen Vorstellungen widerlegt und unabhängig davon mit einer falschen Methodik auf "Fehlerbreiten" schließt. Die weiteren Erörterungen RITTERs über Meßfehler im Maximumbereich etc. entbehren - wie auch die Schlußsätze - damit jeglicher wissenschaftlicher Grundlage; Ausführungen hierzu erübrigen sich somit.

Die "einschlägige" Literatur ist durchaus von uns berücksichtigt worden (s. z.B. S. 179 Hinweis auf CHEN und GIBBLETT). Die Untersuchung von KÖMPF und BISSBORT konnte nicht berücksichtigt werden, da sie damals noch nicht publiziert war. Die uns aus dem von RITTER zitierten mündlichen Vortrag bekannten Ergebnisse waren für das erörterte Thema unserer Arbeit verzichtbar.

Sinn unserer Veröffentlichung war es, zur Frage des Beweiswertes quantitativer Untersuchungen anhand zweier Enzymsysteme Stellung zu nehmen. Eine detaillierte Methodenbeschreibung hätte den Rahmen der Arbeit überschritten. Die von uns benutzte Bezeichnung IU heißt: "Internationale Einheiten". Hierfür gibt es nur *eine* Definition, welche in Fachkreisen bekannt ist.

C. In seinem Gutachten stützt RITTER seine Schlußfolgerungen auf folgende Überlegungen:

Der höchste bei ihm gemessene Aktivitätswert beim Typ GPT 1 sei 48,8 μmol Pyruvat. Bei einem Menschen mit der stummen Information GPT⁰ sei nur *ein* intaktes Strukturgen vorhanden, dementsprechend auch nur die Hälfte an aktiven Genprodukten - die Aktivität wäre daher signifikant erniedrigt. Der Beklagte weist dagegen eine Aktivität von 33,87 μmol Pyruvat auf; wenn er heterozygot GPT 1 - 0 wäre, müßte die höchste Aktivität bei Homozygotie 67,74 μmol P. betragen - ein Wert, der wesentlich höher ist, als der höchste bisher beobachtete. Daher sei es ausgeschlossen, daß der Beklagte die stumme Information GPT⁰ aufweise. Gleiche Überlegungen gelten für das Kind. Der Beklagte sei daher als Erzeuger unmöglich.

In diesen Überlegungen scheint der Gutachter einem gravierenden Irrtum erlegen: Folgt man der von ihm postulierten genetisch determinierten Klasseneinteilung, so existieren Phänotypen GPT 1, welchen Enzymaktivitäten von ca. 10 μmol P. korreliert sind. Da normalerweise *zwei* Gene die Gesamtaktivität steuern, wäre im Falle der Reinerbigkeit *einem* Gen eine Aktivität von ca. 5 μmol P. zuzuordnen. In der höchsten Klasse werden Aktivitäten von ca. 37 μmol P. beobachtet - unterstellt man hier "Reinerbigkeit" bezüglich der "Klassensteuerung", so wäre *einem* Gen eine Aktivität von 18,5 μmol P. zuzuordnen. Für diese Reinerbigkeit" gibt es aber keinerlei Beweis; es wäre durchaus möglich, daß ein derartiges Individuum mischerbig bezüglich eines "schwachen" Gens (korreliert mit z.B. 5 μmol P.) und eines "starken" Gens ist, welchem dann eine Aktivität von 37 minus 5, also 32 μmol P. zuzuordnen ist.

Geht man in diesen Überlegungen von seinem bisherigen Höchstwert von 48,8 μmol P. aus, so wären, Mischerbigkeit unterstellt zwischen "schwachem" Gen (welches z.B. für 5 bis 10 μmol P. zuständig wäre) und "starkem" Struktur-Gen, mühelos solche Gene berechenbar, denen Enzymaktivitäten zwischen 38,8 und 43,8 μmol P. korreliert wären - natürlich auch jeder beliebige Wert darunter! Mit anderen Worten: Ein Individuum des Phänotyps GPT 1 kann, wenn es mischerbig GPT¹/GPT⁰ ist, ohne weiteres eine Enzymaktivität von 33,87 μmol P. aufweisen; denn es ist möglich, und auch aus den Untersuchungen von RITTER und Mitarb. erkennbar, daß einem einzelnen Strukturgen eine derartige Aktivität zuzuordnen ist. Ähnliche Rechnungen und Überlegungen gelten für das Kind im genannten Gutachten. Der Beklagte ist demnach durchaus als Erzeuger möglich, keinesfalls auszuschließen.

Läßt man die RITTERsche "Klassentheorie" unberücksichtigt und geht in den Überlegungen lediglich von den bisher erarbeiteten Fakten aus, so gilt, daß

man bei derartig starker Streuung der Einzelaktivitäten u.a. auch an genetische Einflüsse denken muß - in diesem Punkt stimmen wir durchaus mit der Grundidee RITTERs überein. Dann jedoch gelten ähnliche Überlegungen über das mögliche Zustandekommen der Einzelaktivitäten wie in unseren obigen Ausführungen.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß man bei evtl. Vorhandensein von stummen Merkmalen und damit von partiellen Enzymdefekten immer an eine leichte, durch erhöhte Zerfallsbereitschaft der Blutkörperchen zustandekommende Anaemie denken muß. Diese ist regelmäßig korreliert mit jüngeren Erythrocyten-Populationen als normalerweise, diese wiederum mit erhöhten Enzymaktivitäten. Diese Möglichkeit wurde ebenfalls vom Gutachter nicht überprüft.

Im übrigen ist das Bundesgesundheitsamt in einem Grundsatzgutachten (Ärztl. Lab. 20, 363 - 364 (1974) bzw. Amtsvormund XLVII 228 - 230 (1974) über den Beweiswert der GPT unseren Vorstellungen gefolgt.

Dr. Karl-Günter HEIDE
D - 2300 Kiel, Kopenhagener Allee 46
Bundesrepublik Deutschland