

## Scheinbar entgegengesetzte Homozygotie der Gc- und EsD-Merkmale in drei Generationen

H. Patscheider und R. Dirnhofner

Institut für gerichtliche Medizin des Kantonsspitals St. Gallen, CH-9007 St. Gallen, Schweiz

### Apparently Contradictory Homozygosity of Gc and EsD-Markers in Three Generations

**Summary.** In a paternity case we found contradictory blood group antigens in the Serum- and Enzyme-Polymorphisms Gc and EsD of the child, her mother and grand-parents. A possible accidental exchange of the child could be excluded by biostatistical calculations of the probabilities of motherhood, fatherhood and parenthood, and the descent from the parents was proven in both generations. The serological findings may be explained by the concurrent existence of silent genes or of genes that cannot be determined as yet. The genetic information Gc<sup>o</sup> descended from the grandfather and that for EsD<sup>o</sup> from the grandmother. Both were transmitted from the mother to the child. Thus, the case could be cleared by statistical considerations only.

**Key words:** Blood groups, „silent“ genes Gc<sup>o</sup> and EsD<sup>o</sup> – Gc<sup>o</sup> – EsD<sup>o</sup>

**Zusammenfassung.** In einer Vaterschaftssache ergaben sich bei der Kindesmutter, dem Kind und dessen Großeltern widersprechende Befunde im Gc- und EsD-System. Eine deshalb zunächst möglich erscheinende Kindesvertauschung konnte durch die biostatistische Auswertung (Mutterschafts-Vaterschafts- und Elternwahrscheinlichkeit) ausgeschlossen und die Abstammung vom jeweiligen Elternpaar bewiesen werden. Die erhobenen Befunde sind somit durch das gemeinsame Auftreten stummer Gene oder bisher nicht erfassbarer Allele in diesen Systemen zu erklären. Die Erbinformation Gc<sup>o</sup> stammt dabei vom Großvater, jene für EsD<sup>o</sup> von der Großmutter. Beide sind von der Kindesmutter dem Kind weitervererbt worden. Eine Klärung der Verhältnisse konnte nur durch den Einsatz der Biostatistik erreicht werden.

**Schlüsselwörter:** Blutgruppen, „stumme“ Gene Gc<sup>o</sup> und EsD<sup>o</sup> – Gc<sup>o</sup> – EsD<sup>o</sup>

In einer Vaterschaftssache erhoben wir die folgenden Befunde:

KM Erika V. : O MS CcDEe kk Fy(a-b+) Jk(a+b-) P-  
Gm(a-x-f+b+g-) Inv(1-) Hp 1 Gc2 C3 FS Gb S  
acP AB PGM 1 ADA 1 AK 1 GPT 2 EsD 2 Gt 1 6-PGD A GLO 2

*Sonderdruckanfragen an:* Institut für gerichtliche Medizin, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen

K Tamara V. : A<sub>1</sub> MS CcDee KK Fy(a+b+) Jk(a+b-) P+  
 Gm(a-x-f+b+g-) Inv(1-) Hp 2-1 Gc 1 C3 S Gb S  
 acP AB PGM 1 ADA 1 AK 1 GPT 2 EsD 1 Gt 1 6-PGD A GLO 2

PV Leo M. : A<sub>1</sub> MSs ccddee kk Fy(a+b-) Jk(a+b+) P+  
 Gm(a-x-f+b+g-) Inv(1-) Hp 2 Gc 1 C3 S Gb S  
 acP BB PGM 1 ADA 2-1 AK 1 GPT 2 EsD 1 Gt 1 6-PGD A GLO 2

Es schien somit in den Systemen Gc und EsD zwischen Mutter und Kind eine entgegengesetzte Reinerbigkeit zu bestehen. Deshalb wurden weitere Blutproben im Abstand von 3 Wochen sowie 4 Monaten nach der Erstuntersuchung entnommen, wobei die neuerliche Untersuchung die gleichen Ergebnisse zeigte, ohne dabei Hinweise auf das Vorliegen einer seltenen Variante oder eines Dosiseffektes zu ergeben. Kontrolluntersuchungen der Blutproben durch mehrere Untersucher<sup>1</sup> bestätigten die oben angeführten Befunde.

Im Gc-System wurde die Bestimmung mittels der Immunelektrophoresetechnik, sowie der Immunofixation auf Agarosegel und mittels Immunofixations-Isoelektrofokussierung vorgenommen<sup>2</sup>. Die EsD-Typisierung erfolgte durch die übliche elektrophoretische Auftrennung in Stärke- und Agarosegel, die hinsichtlich der Konzentration des Hämolylysats mehrfach variiert wurde.

Da alle Blutproben von uns selbst abgenommen wurden – deren Identität also gesichert ist – und Fehlbestimmungen nicht der Grund der widersprechenden Befunde sein können, mußte an die Möglichkeit einer Kindesvertauschung gedacht werden. Die diesbezüglich durchgeführten Erhebungen ergaben, daß das Kind Tamara V. in einem gut geführten Krankenhaus mit eigener geburtshilflicher Abteilung zur Welt kam. An diesem Tag wurden dort noch zwei weitere Kinder im Abstand von jeweils 6 Stunden geboren. Sie werden dort, wie allgemein üblich, mit einem Namensschildchen am Handgelenk gekennzeichnet, das während des gesamten Krankenhausaufenthaltes getragen wird. Der Leiter dieser Abteilung hielt deshalb eine Kindesvertauschung für äußerst unwahrscheinlich.

Geht man davon aus – ohne dies vorerst beweisen zu können – daß das Kind tatsächlich zu dieser Mutter gehört, so lassen sich die bei ihnen erhobenen Befunde nur durch Besonderheiten der hierfür maßgeblichen Erbanlagen oder möglicherweise ihrer phänotypischen Manifestation erklären. Es durften daher von einer Familienuntersuchung Hinweise zur Klärung dieser Fragen erwartet werden. In der Familie beider Elternteile von Erika V. sind weder Fehlgeburten, Mißbildungen noch Erbkrankheiten oder sonstige Besonderheiten bekannt. Es finden sich keine Verwandtenehen. Alle Familienmitglieder sind gesund. Strahlen- oder andere eingreifende Therapieformen wurden bei ihnen nicht angewandt. Für die Untersuchung stellten sich die Mutter der KM, Mafalda S., der von ihr geschiedene Ehemann und Vater der KM, Hans V., die Schwester der KM, Rosmarie V. und die Halbschwester, Sonja S. (vom zweiten Gatten der Mafalda S. stammend) zur Verfügung. Sie ergab nun die folgenden überraschenden Ergebnisse (dargestellt sind nur die Befunde in den „unverträglichen“ Systemen) (Abb. 1):

Durch diese Befundkonstellation scheinen zunächst sowohl der Vater der KM, Hans V., im System Gc und die Mutter der KM, Mafalda S., im System EsD aufgrund

1 Hierfür sei Herrn Prof. Dr. Büttler Bern, Frau Mahler Zürich, sowie Herrn Prof. Dr. Dr. Ritter Tübingen herzlich gedankt

2 Herrn Prof. Dr. Cleve München danken wir dafür besonders



überprüft werden. Unter Ausklammern der Systeme Gc, EsD und HLA ergab sich dabei für das Mutter-Kind-Paar Mafalda S./Erika V. ein  $W_M$ -Wert von 99,75 % und für die Dublette Erika V./Tamara V. ein solcher von  $W_M = 90,5$  %. Wird hier das HLA-System miteinbezogen, ergibt sich ein  $W_M$ -Wert von 99,91 %. Diese Werte sind „typisch“ für wahre Mutterschaft (Hummel), woraus sich ergibt, daß in den beiden Erbsystemen Gc und EsD keine echte Inkompatibilität vorliegen kann. Daher durfte in einem nächsten Schritt auch die Berechnung der Vaterschaftswahrscheinlichkeit angeschlossen werden. Unter Verwendung des Essen-Möller-Verfahrens und der Tabellen von Hummel ergaben sich dabei, wiederum unter Aussparen der unverträglichen Systeme, die folgenden Werte für

Hans V.:  $W = 99,75$  %

Leo M.:  $= 99,75$  %

Diese Befunde stimmen gut mit den Ergebnissen der Berechnung der allgemeinen Vaterschaftsausschlußchance nach Speiser und Jancik überein, die ebenfalls unter Nichteinbeziehung der Systeme Gc und EsD, für die Terzette Mafalda S./Erika V./Hans V. einen Wert von 99,97 % und für Erika V./Tamara V./Leo M. einen solchen von 94,70 % ergab. Um indessen eine möglichst gute Absicherung zu erreichen, war aber noch eine biostatistische Berechnung unter Einbeziehen des HLA-Systems wünschenswert und notwendig. Herr Prof. Hummel hat sie freundlicherweise für uns mit den Computerprogrammen nach Ihm und Hummel sowie Conradt und Hummel durchgeführt, wobei sich die folgenden Werte ergaben:

Mutterschaftswahrscheinlichkeit der Erika V.:  $EM = 4,7416$   
umgerechnet auf  $W = 99,9994$  %

Elternschaftswahrscheinlichkeit Erika V./Leo M.:  $EM = 1,1862$   
umgerechnet auf  $W = 99,9999993$  %

Diese Werte liegen so hoch, daß dadurch sowohl ein Ausschluß der Mutter- wie Vaterschaft in beiden Generationen nicht nur nicht mehr in Frage kommt, sondern diese im Gegenteil vielmehr mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit erwiesen ist.

Damit ist die Frage nach anderen Ursachen der scheinbaren Unverträglichkeit der beiden Blutgruppensysteme in beiden Generationen zu stellen. So könnten zunächst Störungen der Chromosomenstruktur, die sich neben psychischen und anderen somatischen Erscheinungen auch in Besonderheiten der Blutgruppeneigenschaften manifestieren können, dafür verantwortlich sein. Die körperliche Untersuchung der Probanden ergab jedoch keine krankhaften Befunde. Dennoch schien es angezeigt, auch hier die Möglichkeiten auszuschöpfen und deshalb noch eine Chromosomenanalyse durchzuführen<sup>3</sup>. Weder bei der Großmutter noch der Kindesmutter oder dem Kind fanden sich dabei Aberrationen, sodaß etwa die Bildung eines Ringchromosoms oder auch das Bestehen einer Translokation bei Erika V. mit praktischer Gewißheit auszuschließen ist. Daher engt sich die Frage nach den möglichen Ursachen der scheinbaren Inkompatibilität auf die Deutung der festgestellten Befunde ein.

Am naheliegendsten und einfachsten ist dabei die Annahme des Vorhandenseins stummer Gene oder von Eigenschaften, die mit den üblichen Untersuchungsmethoden

<sup>3</sup> Herrn Prof. Dr. W. Schmid, Kinderspital Zürich, sei dafür herzlich gedankt

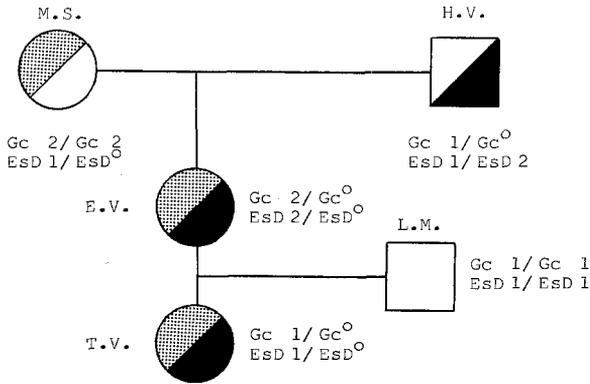


Abb. 2. Erbgang der „stummen“ Allele für Gc und EsD

nicht erfaß- oder differenzierbar sind. Für das Gc-System haben Prokop und Rackwitz das Vorkommen eines solchen stummen Gens beschrieben und Henningsen fand bei einer Frau, die ein Kind mit dem Phänotyp Gc 1–1 hatte, die Eigenschaft Gc 2–2. Der Vater dieser KM hatte gleichfalls den Phänotyp 1–1. In diesem Fall erwies sich, daß die Personen nur jeweils etwa die Hälfte der normalen Gc-Menge besaßen. Daß derartige Befunde auch durch Chromosomenanomalien bedingt sein können, geht aus der Mitteilung von Henningsen, Jacobsen und Mikkelsen hervor, die bei einem Gc 2–2 Kind, das von einem Vater mit dem Phänotyp 1–1 abstammte, eine Translokation zwischen dem langen Arm eines Chromosoms der Gruppe B und einem Arm eines F-Chromosoms fanden. Weitere Angaben über stumme Gene im Gc-System haben wir in der Literatur nicht gefunden. Ihr Vorkommen ist also offensichtlich ein seltenes Ereignis, wobei die Wahrscheinlichkeit seines Eintreffens nach Ritter gleich oder kleiner als 1:800000 ist.

Im EsD-System ist bisher das Auftreten eines stummen Gens nicht bekannt [2, 3, 10, 15], wengleich über einen Mann aus einem südwestafrikanischen Stamm berichtet wurde, der vielleicht Träger eines homozygoten EsD<sup>0</sup> sein könnte [11]. Dennoch müssen wir dies jedoch für unseren Fall annehmen, so lange nicht durch empfindlichere Untersuchungsmethoden als sie heute zur Verfügung stehen, vielleicht das Vorliegen besonderer Varianten erwiesen werden kann. Das gleichzeitige Vorkommen zweier stummer Anlagen aber bei einem Menschen – das wir für unsere eigene Beobachtung annehmen müssen – ist ein offensichtlich äußerst seltenes Ereignis. Bei Hummel findet sich ein Fall von Pulverer und Mauff dargestellt, in dem gleichzeitig im Ss- und GPT-System stumme Anlagen vorhanden waren, wobei die eine vom Vater, die andere von der Mutter stammte und dies durch Dosisuntersuchungen und die biostatistische Auswertung bestätigt werden konnte. Mit diesem Vorgehen konnte auch Spielmann einen scheinbar doppelten Homozygotieausschluß als Mk-bedingt aufklären. In unserem eigenen Fall muß aber das Kind beide stummen Allele von der Kindesmutter erhalten haben, die ihrerseits die Gc<sup>0</sup>-Information vom Vater und das EsD<sup>0</sup>-Gen von der Mutter geerbt haben muß, sodaß sich für diese Gene folgender Erbgang ergibt (Abb. 2):

Da nun nach Mc. Kusick und Ruddle, sowie Mikkelsen, Jacobsen und Henningsen das Gc-determinierende Gen auf dem Chromosom Nr. 4 liegt, während die Erbinformation für EsD, nach den erstgenannten und anderen Autoren [1, 4, 17], dem Chromosom Nr. 13 zugeordnet ist, kann eine Deletion, Inversion oder Translokation als Ursache des Auftretens der Null-Varianten ausgeschlossen werden. Das Vorliegen solcher Allele muß aber angenommen werden, solange nicht Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen, die den Nachweis bisher nicht erfaßbarer Genprodukte auch in heterozygotem Zustand erlauben. Es bleibt daher die Frage offen, ob es sich um echte „stumme“ Informationen handelt oder vielleicht bisher unbekannte und derzeit nur nicht nachweisbare Genprodukte in beiden Systemen für die gefundenen Phänotypen verantwortlich sind.

Unabhängig von der Entscheidung dieser Frage lehrt aber unsere Beobachtung, daß auch bei derart außergewöhnlichen Blutgruppenkonstellationen noch ein den Anforderungen der Rechtspflege genügendes Ergebnis erzielt werden kann. Als entscheidend wichtig hat sich dabei in unserem Fall der Einsatz der biostatistischen Auswertung erwiesen, weil erst mit diesem Verfahren ein Beweis für die tatsächliche Mutterschaft der Kindesmutter und deren Mutter und in weiterer Folge auch für die Vaterschaft erbracht werden konnte.

## Literatur

1. Bender, K., Grzeschik, K. H.: Assignment of the genes for human glyoxalase I to chromosome 6 and for human esterase D to chromosome 13. *Cytogenet. Cell Genet.* 16, 93–96 (1976)
2. Berg, K., Schwarzfischer, F., Wischerath, H.: Esterase D polymorphism: gene frequencies and family data. *Humangenetik* 24, 325 (1976)
3. Brinkmann, B., Püschel, K.: Forensischer Anwendungsbereich und Populationsgenetik der Enzym polymorphismen Esterase D und Glyoxalase I. *Z. Rechtsmed.* 81, 181–190 (1978)
4. Chen, S., Creagan, R. P., Nichols, E. A., Ruddle, F. H.: Assignment of human esterase D gene to chromosome 13. *Cytogenet. Cell Genet.* 14, 99–102 (1975)
5. Henningsen, K., Jacobsen, P., Mikkelsen, M.: B–F chromosome translocation associated with father-child incompatibility within the Gc-system. *Hum. Hered.* 19, 283–287 (1969)
6. Hummel, K.: Gegenwärtiger Stand des serostatistischen Vaterschafts- und Verwandtschaftsnachweises auf der Basis des Bayes'schen Theorems. *Aerztl. Lab.* 23, 285–297 (1977)
7. Hummel, K.: Abstammungsbegutachtung-Verständigungsschwierigkeiten zwischen Juristen und Gutachtern. In: Molter-Kolleg, 1. Ausgabe, Nov. 1977
8. Hummel, K.: Medizinisch-statistischer Beweis der Blutsverwandtschaft. *Freiburger Univ. Blätter* H 56, Juni 1977
9. McKusick, V. A., Ruddle, F. H.: The status of the gene map of the human chromosomes. *Science* 196, 390–405 (1977)
10. Kühnl, P., Nowicki, L., Spielmann, W.: Untersuchungen zum Polymorphismus der intraerythrocytären Esterase D (EsD) mittels Hochspannungselektrophorese auf Agarosegel. *Z. Rechtsmed.* 75, 179–182 (1974)
11. Marks, M. P., Jenkins, T., Nurse, G. T.: The red cell Glutamic-Pyruvate Transaminase, Carbonic Anhydrase I and II and Esterase D Polymorphisms in the Ambo populations of South West Africa, with evidence for the existence of the EsD<sup>o</sup> Allele. *Hum. Genet.* 37, 49–54 (1977)
12. Martin, W., Ott, A.: Polymorphismus der menschlichen Erythrozyten-Esterase D. Phänotypenverteilung Genfrequenzen in Berlin (West). *Blut* 30, 299–301 (1975)
13. Mayr, W. R.: Das HLA-System in der Paternitätsserologie. *Z. Rechtsmed.* 75, 81–103 (1974)
14. Mikkelsen, M., Jacobsen, P., Henningsen, K.: Possible localization of Gc-system on chromosome 4. Loss of long arm 4 material associated with father-child incompatibility within the Gc-system. *Hum. Hered.* 27, 105–107 (1977)

15. Prokop, O.: Pers. Mitteilung
16. Prokop, O., Rackwitz, A.: Beweis für die Existenz eines „neuen“ Gc-Gens, aufgedeckt durch eine anscheinend inkompatible Mutter-Kindpaarung: Mutter Gc 1-1, Kind Gc 2-2. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 62, 261-268 (1968)
17. Ritter, H.: Pers. Mitteilung
18. Robson, E. B., Hopkinson, D. A., Buckton, K. E., Robinson, J., Polani, P. E.: Family studies on esterase D and chromosome 13 in man. Cytogenet. Cell Genet. 16, 351-354 (1976)
19. Spielmann, W.: Eine M<sup>K</sup>-Sippe in Südwestdeutschland. 7. Int. Tagg. Ges. f. forens. Blutgruppenkunde, Hamburg 1977, S. 119
20. Van Heyningen, V., Bobrow, M., Bodmer, W. F., Povey, S., Gardiner, S. E., Hopkinson, D. A.: Assignment of the genes for human mitochondrial malate dehydrogenase to chromosome 7, for mannose phosphate isomerase and pyruvate kinase to chromosome 15, and, probably, for human esterase-D to chromosome 13 using man-mouse hybrids. Cytogenet. Cell Genet. 14, 353-357 (1975)

Eingegangen am 22. September 1978