

Die forensische Bedeutung der Faktoren M und N und anderer neuerer serologischer Typenmerkmale¹.

Von
F. Schiff, Berlin.

Mit 1 Textabbildung.

Mit der Vorstellung von den 4 Blutgruppen verbindet man häufig die Auffassung, es könne mehr als 4 Blutgruppen nicht geben. Hierfür aber liegt ein zwingender Grund nicht vor. Allerdings ist es richtig, daß das Landsteinersche Einteilungsprinzip, die Untersuchung mit Hilfe der Isoantikörper α und β , immer nur 4 Blutgruppen ergibt. Das besagt aber noch nicht, daß man nicht auf *anderen Wegen* zu neuen Einteilungen des Blutes und damit zu neuen Bluttypen oder Blutgruppen gelangen kann.

Die Immunitätsforschung hat von vornherein mit derartigen Möglichkeiten rechnen müssen, denn seit über 30 Jahren weiß man aus den Versuchen von *Ehrlich* und *Morgenroth*² an Ziegen, daß hier recht weitgehende Differenzierungen zu erzielen sind. Macht man bei Ziegen Blutgruppenversuche nach dem für den Menschen üblichen Schema, so findet man keine Typenunterschiede — keine Blutgruppen. Spritzt man aber einer Ziege 1 die Blutkörperchen einer Ziege 2 ein, so erhält man — nicht immer, aber doch häufig — Isoantikörper gegen Nr. 2 und gleichzeitig auch gegen das Blut einiger anderer Tiere. Hier gibt es also ebenfalls Blutgruppe, nur ist die Nachweismethode ein wenig anders.

Spritzt man das Blut Nr. 2 anderen Ziegen 3, 4 und 5 ein, so erhält man wiederum Isoantikörper. Diese sind nun mit dem Antikörper des Tieres 1 nicht völlig identisch, man sieht also, daß man hier sogar zu recht weitgehenden Differenzierungen gelangt. Man muß annehmen, daß bei den Ziegen eine ganze Reihe von typenbildenden Erythrocytenmerkmalen oder „Faktoren“ vorhanden sind. Diese Faktoren — X, Y, Z — sind offenbar den Faktoren A und B des Menschen wesensverwandt, und es ist ein zwar praktisch wichtiger, aber doch nicht grund-sätzlicher Unterschied, daß für den Nachweis das eine Mal — beim Menschen — normale Isoantikörper im Serum vorhanden sind, während

¹ Erweitert unter Zugrundelegung des am 26. IX. 1932 auf der 21. Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche Medizin erstatteten Referates. Vgl. dieses Arch. **20**, 315, Anmerkung.

² Berl. klin. Wschr. **1900**, 953.

bei der Ziege die spezifischen Isoantikörper erst durch Immunisierung ausgelöst werden müssen.

Wenn es nun beim *Tier* Typenfaktoren ohne normale Isoantikörper gibt, dann ist die Frage berechtigt, ob nicht auch beim Menschen neben A und B noch andere durch Isoantikörper nicht nachweisbare Typenfaktoren existieren. Daß das tatsächlich der Fall sein muß, ist den Serologen seit vielen Jahren bekannt. Schon 1910 haben *von Dungern* und *Hirschfeld*¹ gezeigt, daß man bei Zusatz gewöhnlicher Tiersera zu den roten Blutkörperchen verschiedener Menschen Typenreaktionen beobachten kann, welche unabhängig vom Schema der vier Gruppen sind. Die beiden Forscher gelangten bei genügender Ausdehnung der Versuche zu einer individuellen Differenzierung, d. h. es war ihnen möglich, zwei beliebige Blutproben stets serologisch zu unterscheiden. Diese Versuche waren aber sehr mühsam, und die Autoren sprachen es deshalb ausdrücklich aus, daß praktisch das Verfahren noch kaum durchführbar sei.

Die so nachgewiesenen individuellen Unterschiede müssen auch *erblich* sein. Das ergab sich aus Untersuchungen, über die ich schon 1914 berichtet habe². Von 10 Personen ließ sich jede von der anderen unterscheiden, mit Ausnahme von zweien, die stets serologisch die gleichen Reaktionen gaben. Diese beiden Personen waren eineiige Zwillinge.

Daß serologische Unterteilungen beim Menschen weit über das Viergruppenschema hinaus wissenschaftlich nichts Neues sind, betone ich deshalb, weil man mitunter die Auffassung hört, daß das Viergruppenschema durch das Auftauchen neuer Gruppen erschüttert werde. Das ist in Wirklichkeit nicht der Fall.

Worin liegen nun die Schwierigkeiten der Methode von *von Dungern* und *Hirschfeld*? Zweierlei ist hier von Bedeutung:

Erstens sind die Befunde unübersichtlich und nicht untereinander vergleichbar;

zweitens sind die Befunde auch nicht reproduzierbar. Die Feststellungen gelten nur für diejenigen Tiersera, mit denen gerade gearbeitet wird; will man etwa die Vererbung studieren, so kann man das, solange der Vorrat eines bestimmten Serums reicht, dann aber ist es zu Ende.

Was fehlte, war also zweierlei:

1. Eine *Systematik* der Befunde an den Erythrocyten. Es war notwendig, die Unterschiede auf bestimmte, scharf charakterisierte, einheitlich benannte Elemente zu beziehen. Dies war nur möglich, wenn

2. eine *einheitliche Nachweismethode* zur Verfügung stand. Das heißt, außer den identifizierbaren Faktoren mußten auch identifizierbare Serumantikörper gewonnen werden.

¹ Z. Immun.forsch. 8, 526 (1910).

² Berl. klin. Wschr. 1914, 1905.

Diese Aufgabe scheint einfach, aber sie ist praktisch sehr schwer zu lösen gewesen, und das, was bisher vorliegt ist erst eine Teillösung. Das heißt, von den vermutlich vorhandenen zahlreichen Typenfaktoren lassen sich jetzt einige wenige, außer den Faktoren A und B, heraussondern. Es ist so, wie wenn wir aus einem Sternnebel mit Hilfe eines neuen besseren Instrumentes einige neue Sterne einzeln herausgelöst haben. Auch eine solche an der großen Aufgabe gemessene bescheidene Leistung kann praktische Bedeutung erlangen.

Daß die neuen Erkenntnisse nur mit großen experimentellen Schwierigkeiten zu gewinnen waren, ersieht man allein schon aus dem großen Zeitintervall, das zwischen der Auffindung der 4 Blutgruppen und der Auffindung neuer Typen liegt. Sicherlich waren schon längst viele Forscher um dieses Problem bemüht gewesen, aber ohne Erfolg. Es scheint mir kein Zufall, daß der erste entscheidende Fortschritt gerade dem Forscher zu verdanken ist, der auch die Blutgruppen entdeckt hat, *Karl Landsteiner*.

Landsteiner und seine Mitarbeiter haben sich mehrere Jahre lang an das Ziel, wenn ich so sagen darf, herangetastet. In mühevollen Versuchen haben sie eine serologische Feintechnik ausgebildet, um schwächste irreguläre Isoreaktionen menschlicher Normalsera zu studieren¹. Dabei ließen sich von den 4 Blutgruppen unabhängige Unterteilungen beobachten, und es ergab sich, daß auch hier bei den „irregulären“ Agglutininen gewisse Regelmäßigkeiten bestanden, weshalb *Landsteiner* auch von Extraagglutininen spricht. In überwiegender Häufigkeit fand sich ein gewisser Typus, das sog. „Extraagglutinin 1“. Die betreffenden Sera zeigten eine „unverkennbare, wenn auch nicht vollkommene Übereinstimmung der Reaktionen, wenn man sie mit einer Anzahl verschiedener Blutkörperchen prüfte“.

Tabelle 1. Extraagglutinine nach Landsteiner. Wirkung ausgesuchter Sera auf 12 Blutproben der Gruppe O.

[Aus *Landsteiner*, I. Congr. Internat. de Microbiol. Paris. 2, 157 (1930).]

Spch. = Spürchen; Sp. = Spur.

	Körperchen der Gruppe O Nummer											
	33	34	46	250	299	538	901	915	916	938	974	1021
Serum O, Nr. 299 . .	0	+	Spch.	+	0	0	0	Spch.	0	0	+	+
„ A, „ 1172 . .	0	+	„	+	Sp.	Sp.	Sp.	Spch.	0	0	+	±
„ B, „ 1048 . .	Spch.	+	Sp.	+	0	0	0	0	0	0	+	±

„Durch diese Reaktionen ist ein bestimmter Typus von Zellen charakterisiert, der sich auch leicht durch die Anwendung absorbiert Pferdesera nachweisen läßt und wahrscheinlich zu dem als P bezeichneten Agglutinogen in Beziehung steht².“

¹ *Landsteiner u. Levine, J. of Immun.* 12, 441 (1926).

² *Landsteiner, I. Congr. internat. de microbiol. Paris 1930 II*, 149.

Andere Extraagglutinine zeigten ebenfalls gewisse Regelmäßigkeiten. Diese Versuche in ihrer Gesamtheit stützten die Vorstellung von der Existenz *ganz bestimmter* neuer Faktoren, sie verlangen aber eine so subtile Ausführung, daß für die forensische Praxis zunächst nur wenig gewonnen war.

Es war deshalb ein weiterer wesentlicher Fortschritt, daß *Landsteiner* und *Levine*¹ in *Immunseren* gegen menschliches Blut Agglutinine auffanden, welche zwischen Blutproben derselben Gruppe scharfe Unterschiede aufzeigen. Bisher wurden 3 Arten solcher Agglutinine gefunden, und entsprechend müssen auch 3 besondere Blutkörperchenmerkmale, M, N und P genannt, angenommen werden.

Die Tatsache, daß diese 3 Faktoren durch *Immunserum* nachgewiesen werden, ist ein Zeichen dafür, daß M, N und P den Charakter von *Antigenen* tragen, mit anderen Worten, daß sie, dem Tier eingespritzt, die Bildung spezifischer Antikörper auslösen.

Diese Eigenschaft teilen sie mit den Gruppeneigenschaften A und B. Für diese hat *Landsteiner* die Fähigkeit, antigen zu wirken, schon im Jahre 1902 festgestellt. Die Methode, die *Landsteiner* damals angewandt hat, deckt sich genau mit derjenigen, mit der wir heute M, N und P nachweisen. Da sich die Nachweismethode am anschaulichsten an einem bekannten Objekt darstellen läßt, so darf ich mir erlauben, hierauf etwas näher einzugehen. *Landsteiner*² schrieb damals:

„Untersucht man die Wirkung eines Menschenblutkörperchen spezifisch agglutinierenden Immunserums (vom Kaninchen), nachdem man es durch Behandeln mit nicht³ isoagglutinablen Blutkörperchen eines Menschen indifferent gemacht hat, so wirkt der Abguß noch agglutinierend auf eine Anzahl anderer menschlicher Blutkörperchen. Die bei dieser Art der Untersuchung auftretenden Differenzen der Blutkörperchen korrespondieren nach den bisherigen Beobachtungen mit den Unterschieden, die sich bei der Isoagglutinationsprobe ergeben.“

Landsteiner hat hier also das Verfahren der elektiven Absorption angewendet. Er hat Immunsera gegen Menschenblutkörperchen hergestellt und gezeigt, daß hier mehrere Sorten von Antikörpern nebeneinander enthalten sein können. Hat man das Immuntier mit Menschenblut der Gruppe O behandelt, so erhält man als Immunkörper einfach ein *Arttagglutinin*, welches wahllos, d. h. ohne Unterschied der Blutgruppe, Menschenblutkörperchen agglutiniert.

Setzt man zu einem solchen Immunserum im Reagensglas Menschenblutkörperchen hinzu, so absorbieren diese das Agglutinin, die nach Entfernung der Erythrocyten verbleibende Flüssigkeit ist unwirksam geworden, das *Arttagglutinin* ist durch Absorption entfernt.

Stellt man sich nun ein Immunserum gegen *A-Blutkörperchen* her, so erhält man auch wieder ein *Arttagglutinin*, das sich von dem soeben

¹ *Landsteiner u. Levine, J. of exper. Med.* **47**, 757 (1928).

² *Wien. klin. Rdsch.* **1902**, 774.

³ Das Wort „nicht“ fehlt im Original, offenbar infolge eines Druckfehlers.

besprochenen nicht unterscheidet. Außerdem aber enthält das Serum noch *gruppenspezifische* Antikörper gegen A. In dem nativen Immunserum sind die A-Antikörper nicht ohne weiteres zu erkennen, denn das Serum reagiert ja kraft seines Artantikörpers mit *allen* Sorten von Menschenblut. Unterwirft man nun aber das Immunserum der Absorption mit einem A-freien Blut, so wird der *Artantikörper* entfernt, und es bleibt allein der Faktorantikörper im Serum zurück. Das Serum agglutiniert nunmehr nur noch Erythrocyten der Blutgruppe A, es verhält sich wie ein normales Isoserum B α .

Dieses Verfahren also dient auch zum Nachweis von M, N und P. Landsteiner und Levine hatten unter ihren Serumvorräten etwa 40 Immunsera gegen Menschenblut. Sie sagten sich, daß etwa vorhandene neuartige Faktorantikörper rein hervortreten mußten, wenn das faktorspezifische Immunserum mit faktorfreiem Blut absorbiert wurde. Ob ein Serum faktorspezifische Antikörper enthielt, und ob ein Blut faktorfrei war, das konnte nur durch Probieren entschieden werden. Es mußten also aufs Geratewohl zahlreiche Absorptionsversuche vorgenommen werden. Nach vollzogener Absorption war dann jedesmal zu prüfen, ob das Serum etwa noch Antikörper gegen *andere* Blutproben behalten hatte. War das der Fall, so konnte es sich nicht mehr um den *Artantikörper* handeln, es mußte ein *Faktorantikörper* sein. Dabei waren natürlich Antikörper gegen A und B unbedeutlich. Um sie auszuschalten, wollen wir für die folgenden Versuche ausschließlich Blutproben der Gruppe O verwenden.

Die Tab. 2 und 3 geben das Verhalten zweier Menschenimmunsera wieder, welche nach dem Ergebnis orientierender Vorversuche besondere von den Antikörpern α und β verschiedene Typenagglutinine enthalten mußten. Beide Sera wurden in Einzelversuchen mit dem Blutkörperchen-sediment von 10 verschiedenen Personen absorbiert. Es wurden je 10 verschiedene absorbierende Sera („Abgüsse“) erhalten, welche sämtlich auf Agglutiningehalt für die 10 Erythrocytensorten geprüft wurden.

Dem Kaninchenserum Nr. 1 sind durch 8 Blutkörperchenproben sämtliche Agglutinine entzogen worden, 2 Proben, Nr. 4 und 7, haben aber nur die Agglutinine für diese beiden Proben, nicht aber für die übrigen Blutkörperchensorten entfernt. Das Serum Nr. 1 muß also neben dem Artagglutinin noch ein besonderes Agglutinin enthalten, welches nicht auf *alle* Erythrocytenarten wirkt, sondern (Reihe 4 und 7) nur auf die 8 Proben 1—3, 5, 6 und 8—10. Diesen 8 Proben hat man daher einen besonderen einheitlichen Receptor oder „Faktor“ zuzuschreiben, welchen wir mit „M“ bezeichnen können. Entsprechend nennen wir den Antikörper des Kaninchenserums Nr. 1 „Anti-M“.

Die Anwesenheit des Faktors M äußert sich, wie die Tab. 2 zeigt, in doppelter Weise, im Absorptionsvermögen (senkrechte Reihe der

Tabelle) und in der Agglutinierbarkeit der Erythrocyten durch diejenigen absorbierten Sera, welche den Faktorantikörper behalten haben (waagerechte Reihen 4 und 7).

Tabelle 2. Absorptionsversuch mit dem Kaninchenimmunserum Nr. 1 (Anti-M).

Absorbiert mit Blutkörperchen	Nach Absorption geprüft mit den Blutkörperchen									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	+	+	+	—	+	+	—	+	+	+
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	+	+	+	—	+	+	—	+	+	+
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Der in der Tab. 3 dargestellte Versuch wurde mit einem zweiten Immunserum, aber den gleichen Erythrocyten ausgeführt.

Tabelle 3. Absorptionsversuch mit dem Kaninchenimmunserum Nr. 2 (Anti-N).

Absorbiert mit Blutkörperchen	Nach Absorption geprüft mit den Blutkörperchen									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Wir sehen hier 3 horizontale Reihen mit + -Zeichen, welche wiederum anzeigen, daß das Serum einen besonderen, nicht artspezifischen Antikörper enthalten muß. Der entsprechende Blutkörperchenfaktor ist bei 7 Proben vorhanden, die 3 Proben, denen er fehlt (Nr. 2, 6, 8), sind sämtlich von den beiden faktorfreien Proben des vorigen Versuches verschieden. Es muß sich also um einen anderen als den durch das Serum 1 nachgewiesenen Faktor M handeln. Wir wollen diesen neuen Faktor „N“, den Antikörper des Serums 2 „Anti-N“ nennen.

Die Nebeneinanderstellung der Versuchsergebnisse für die beiden Sera (Tab. 4) läßt die Verschiedenheit der beiden Antikörpertypen besonders deutlich in die Erscheinung treten. Wir können mit dem

Tabelle 4. Die Versuche der Tabellen 2 und 3 nebeneinandergestellt.

Absorbiert mit Blutkörperchen	Serum Anti-M										Serum Anti-N									
	geprüft mit den Blutkörperchen																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+	+
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+	+
7	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+	+
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

einen Serum den Faktor M, mit dem anderen den Faktor N nachweisen. Dabei ist es nicht weiter auffällig, daß mehrfach ein und dieselbe Blutkörperchenprobe die beiden Faktoren nebeneinander enthält (z. B. die Proben 1 und 3), wie ja auch im System der 4 Blutgruppen die beiden Faktoren A und B bei ein und derselben Person auftreten können.

Diese Darstellung zeigt, was damit gemeint ist, wenn wir in knapper Buchstabensymbolik einfach von M und N sprechen. Genau so wie *Landsteiner* und *Levine* zunächst mit unbekanntem Ausgangsmaterial ihre Versuche angestellt haben, so kann auch jeder andere vorgehen. Man immunisiert einige Kaninchen mit beliebigem Menschenblut und bekommt dann von einzelnen Tieren auch Faktorantikörper, die sich nach Absorption mit geeignetem Blut rein erhalten lassen. War man von einem Blut MN ausgegangen, so kann man unter Umständen auch Sera mit 2 Sorten von Faktorantikörpern erhalten, was nicht stört, da bei der Absorption jedenfalls mindestens einer der beiden Antikörper entfernt wird¹.

Man hat dann nur noch die Aufgabe, die gefundenen Antikörper zu identifizieren. Das läßt sich durch Vergleich mit den Typen anderer Untersucher leicht durchführen, man kann aber auch ohne fremde Hilfe die Diagnose stellen. Der Faktor P ist daran zu erkennen, daß er häufig auch durch Pferdeserum nachgewiesen werden kann, es verbleiben dann

¹ Theoretisch ist also gegen die Benutzung derartiger Sera nichts einzuwenden, insbesondere brauchen sie bei der Einarbeitung und zur ersten Auffindung der Faktoren nicht verworfen zu werden; dagegen habe ich für Untersuchungen zu praktischen Zwecken wegen der Gefahr von Verwechslungen von ihrer Verwendung abgeraten.

praktisch nur noch M und N, die sich deutlich durch die ungleiche Häufigkeit unterscheiden.

Man ist also, um sich einzuarbeiten, nicht etwa vom Besitz der Sera abhängig, man kann ohne Schwierigkeiten allein zum Ziel gelangen.

Natürlich muß man auch daran denken, daß ein Immunserum außer P, M und N auch noch andere nicht bekannte Faktoren spezifisch agglutinieren könnte. Durch umfangreiche kontrollierende Absorptionsversuche und durch die parallele Benutzung mehrerer Immunsera läßt sich diese Fehlerquelle ausschalten. Daß sie nicht rein theoretischer Art ist, ergibt sich aus der Existenz eines merkwürdigen typenspezifischen Antikörpers, den ich kürzlich beschrieben habe. Der Antikörper γ scheint nur selten vom Kaninchen gebildet zu werden, der Faktor G ist sehr häufig; gerade deswegen entgeht er dem Nachweis zumeist. Das klingt zunächst auffallend, erklärt sich aber sehr einfach daraus, daß faktorfreie Blutproben, mit denen ja das Immunserum zunächst zu absorbieren wäre, nur selten gefunden werden. Eine Eigenart des Faktors G liegt darin, daß O-Blutkörperchen, welche nach ihrem Verhalten im Absorptionsversuch den Faktor besitzen, gleichwohl durch Anti-G nicht agglutiniert werden¹.

Besitzt man nun die faktorspezifischen Immunsera Anti-M und Anti-N, so gelingt die Trennung der Typen mit aller Schärfe. Man darf sich nicht mit zweifelhaften Reaktionen begnügen, sondern kann krass Unterschiede verlangen (Zentrifugierverfahren). Dabei ist es vom praktischen Standpunkt aus sehr erfreulich, daß man ein Kontrollverfahren besitzt: man kann nämlich neben der Prüfung mit absorbiertem Serum die Diagnose auch so stellen, daß man das fragliche Blut als Absorbens benutzt.

Bei aller prinzipiellen Einfachheit der Methode wird von *Landsteiner* und *Levine* u. a. betont — und ich darf das nach 5jährigen Erfahrungen unterstreichen —, daß eine gründliche Einübung erforderlich ist. Der Besitz der Sera und einer Gebrauchsanweisung setzt den Ungeübten noch keineswegs in den Stand, verantwortliche Diagnosen abzugeben.

Hierfür darf ich auf meine frühere Arbeit² verweisen, ebenso bezüglich der wichtigen Frage der *Konstanz der neuen Bluttypen*. Für die Eigenschaften M und N liegen zuverlässige Beobachtungen in ausreichender Zahl vor, welche die Konstanz sicherstellen. Einwirkungen irgendwelcher Art, welche den Phänotypus verändern würden, sind nicht bekannt geworden, im Gegenteil, es hat sich bei fortlaufenden Beobachtungen an einem großen Krankenmaterial die Unabhängigkeit von Krankheitszuständen und von den verschiedensten Behandlungsarten

¹ Zbl. Bakter. I Orig. (Ref.) **106**, 339 (1932). — Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim, Ser. A, **15** (1932).

² F. Schiff, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **18**, 41 (1931). — Vgl. jetzt auch die beachtenswerten Ausführungen von K. Laubenheimer, Med. Klin. **1933**, Nr 1.

gezeigt. Weiter sprechen auch die unten zu behandelnden Vererbungsverhältnisse eindeutig dagegen, daß die Merkmale M und N etwa zeitweilig unterdrückt oder provoziert werden könnten.

Für die gerichtliche Anwendung ist es ferner wichtig, daß die Merkmale M und N schon beim Neugeborenen in voller Ausprägung vorhanden sind (*Schockaert*¹, *Akune*², *Clausen*³, eigene unveröffentlichte Beobachtungen).

Die *gerichtlich-medizinische Bedeutung* der Faktoren M und N liegt nun — theoretisch gesehen — genau wie bei den Blutgruppen auf zwei Gebieten, nämlich einmal in der Blutfleckdiagnose, zweitens auf dem Gebiet der Vererbung.

Die *Blutfleckdiagnose* kommt dann in Betracht, wenn nicht allzu kleine Blutmengen verfügbar sind. *Landsteiner* und *Levine* haben immerhin bei recht kleinen Blutquanten auch für getrocknetes Blut den Faktor im Absorptionsversuch nachweisen können. Fälle praktischer Anwendung sind mir noch nicht bekanntgeworden.

Hervorheben möchte ich, daß die Eigenschaften M und N im Gegensatz zu den Merkmalen A und B außerhalb der Erythrocyten beim Gesunden bisher nicht nachgewiesen werden konnten. Ich habe zahlreiche Versuche mit Serum, Speichel, Magensaft und Organen angestellt, stets mit negativem Ergebnis. Hier scheint also ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber A und B zu bestehen, weitere Untersuchungen sind aber erwünscht, da hier negative Befunde keine endgültige Beweiskraft beanspruchen können⁴.

Im Gegensatz zur Fleckdiagnose hat die *Faktorvererbung* schon jetzt eine erhebliche praktische Bedeutung. Die Vererbung der Faktoren folgt dem einfachsten Mendelschema, das es überhaupt gibt. Es liegt ein einziges Paar von mendelnden Erbanlagen vor. Das eine Gen bedingt Auftreten von M, das andere von N. Treffen beide Gene zusammen, so wird nicht etwa das eine Merkmal unterdrückt, sondern es bleiben beide Merkmale, wie wir es in der Serologie schon für die Gruppe AB kennen, nebeneinander erkennbar.

Es liegt also eine sog. intermediäre Vererbung vor. Für den Nachweis wichtig ist, daß M und N in der Kombination MN schwächer ausgeprägt sind als in den reinen Formen M und N (*Landsteiner* und *Levine*, *Schiff* und *Akune*).

Bezeichnen wir die Erbanlagen für M und N mit A und a, so haben wir also 3 Genotypen

AA	Aa	aa
----	----	----

¹ *J. Schockaert*, C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 445 (1929); **103**, 544 (1930).

² *M. Akune*, Z. Immun.forsch. **71**, 147 (1931).

³ *J. Clausen*, Hosp.tid. **75**, 196 (1932).

⁴ Über das Vorkommen von M und N in Tumorgeweben siehe *Zacho*, Z. Immun.forsch. **77**, H. 5/6 (1932).

Alle 3 Genotypen sind auch phänotypisch verschieden, die Phänotypen sind eben unsere 3 Blutklassen

M

MN

N

Ist diese Auffassung richtig, so sind die Merkmale M und N nicht unabhängig voneinander, sondern durch eine einfache und strenge Gesetzmäßigkeit verbunden. Die erste Folgerung, die sich aus der Annahme eines einzigen Merkmalspaars ergibt, ist die, daß es nur drei serologische Klassen gibt.

Diese Folgerung läßt sich sehr leicht empirisch nachprüfen. Die Erfahrung liefert eine glatte Bestätigung. Man findet also stets mindestens eines der beiden Merkmale. Wären die beiden Merkmale unabhängig voneinander, so würde es gar nicht ganz selten — bei 6% aller Personen — vorkommen, daß beide gleichzeitig fehlen. Das Beobachtungsmaterial für diesen wichtigen Punkt ist sehr beträchtlich. Meine eigenen Beobachtungen umfassen nahezu 10 000 Personen, unter denen sich nicht eine einzige fand, bei der M und N gleichzeitig fehlten. Dies stimmt mit den Beobachtungen von *Landsteiner* und *Levine* überein, die zuerst auf dieses Verhalten aufmerksam gemacht haben, schon zu einer Zeit, als die Vererbungsverhältnisse, die die Erklärung für das sonst nicht verständliche Verhalten liefern, noch nicht bekannt waren. Auch *Thomsen* und *Clausen, Clausen, Wiener* und Mitarbeiter, ferner *Mayser, Lauer, Blaurock, Crome* haben immer nur 3 Klassen gefunden. Im ganzen liegen hierfür über 25 000 Einzelbeobachtungen vor.

Hierbei sind einige kleinere Serien, bei denen nicht immer die beiden Merkmale gleichzeitig untersucht wurden, unberücksichtigt geblieben (*Pikkarainen, Amsel* und *Hirszfeld, Schockaert*).

Die Annahme einer einfach mendelnden intermediären Vererbungsweise erfährt weiter ihre Bestätigung aus sog. *Familienuntersuchungen*, d. h. den Untersuchungen an Eltern und Kindern. Wir müssen erwarten, daß aus bestimmten Elternverbindungen nur ganz bestimmte Sorten von Kindern hervorgehen, und daß dort, wo mehrere Sorten Kinder zu erwarten sind, gewisse Zahlenverhältnisse gewahrt bleiben, natürlich innerhalb der Fehlergrenzen, die sich bei gegebenem Umfang des Beobachtungsmaterials zahlenmäßig angeben lassen.

Tabelle 5.

Eltern	Kinder		
	M	N	MN
1. M × M	100	0	0
2. N × N	0	100	0
3. M × N	0	0	100
4. MN × M	50	0	50
5. MN × N	0	50	50
6. MN × MN	25	25	50

Die vorstehende Tabelle zeigt die qualitativen und quantitativen Folgerungen aus der Annahme intermediärer Vererbung.

Als Beispiel für die Verhältnisse, wie sie wirklich gefunden werden, mögen meine eigenen Beobachtungen dienen.

Tabelle 6. Vererbung der Faktoren M und N. 108 Familien.
(Aus Schiff, Die Blutgruppen und ihre Anwendungsbiete. 1933.)

Eltern	Anzahl	Kinder		
		M	N	MN
M × M	5	22	0	0
N × N	7	0	22	0
M × N	8	0	0	21
MN × M	21	31	0	37
MN × N	34	0	35	37
MN × MN	33	18	22	48
	108	71	79	143

Wie Tab. 5 zeigt, ist für die 3 zuerst aufgeführten Elternverbindungen immer nur *eine* Art von Kindern zu erwarten, was durch die Beobachtung bestätigt wird.

Bei den Elternverbindungen 4 und 5 müssen die Kinder im Phaenotypus entweder der Mutter oder dem Vater gleichen, und auch dies ist der Fall. Nur bei der 6. Elternverbindung, der Kreuzung zweier heterozygoter Eltern, sind theoretisch Kinder der 3 Klassen möglich, und hier finden wir in der Tat alle 3 Klassen vertreten.

Eine weitere theoretische Forderung betrifft die homozygoten Kinder — also die Kinder der Klassen M und N — in ihrem Verhältnis zu Vater oder Mutter. Es wäre nicht zulässig, daß Vater oder Mutter der entgegengesetzten homozygoten Klasse angehören. Zum Beispiel würde ja eine Mutter der Klasse M-Erbformel AA — ein Gen A auf das Kind übertragen, so daß das Kind unmöglich zur Klasse N — Erbformel aa — gehören könnte. Auch diese Forderung der Theorie ist in Tab. 6 erfüllt.

Betrachten wir noch die Zahlenverhältnisse, so ist die Übereinstimmung von Erwartung und Beobachtung ebenfalls befriedigend. In den Ehen 4 und 5 haben wir jeweils gleichviele Kinder der beiden vorhandenen Klassen zu erwarten; wir finden 31 und 37 bzw. 35 und 37 Kinder, also ausreichend genau das Verhältnis 1 : 1.

Bei den Ehen 6 sind Kinder der Klassen M, N und MN im Verhältnis 1 : 1 : 2 zu erwarten, also bei 88 Kindern 22, 22 und 44 Kinder. Beobachtet wurden 18, 22 und 48 Kinder, also wiederum eine gute Übereinstimmung.

Diese meine eigene Untersuchungsreihe mit 108 Elternpaaren und 293 Kindern entspricht also *genau* der Annahme intermediärer Vererbung.

Über die Gesamtheit der bisher vorliegenden Untersuchungsreihen gibt die folgende Tabelle Aufschluß.

Tabelle 7. Vererbung der Bluteigenschaften M und N in 928 Familien mit 2683 Kindern.

(Nach den Beobachtungen von *Landsteiner-Levine*, *Schiff*, *Wiener-Vaisberg*, *Thomsen-Clausen*, *Lattes-Garrasi*, *Blaurock*, *Mayser¹*.)
Familienuntersuchungen.

Verbindung	Zahl der Ehen	Zahl der Kinder			Summe
		M	N	MN	
1. M × M	77	221	0	1	242
2. N × N	53	0	161	0	161
3. M × N	96	0	2	253	255
4. MN × M	250	347	3	313	663
5. MN × N	193	2	301	279	583
6. MN × MN	259	171	152	377	700
	928	741	620	1322	2683

Diese Tabelle, die im ganzen 4549 Personen umfaßt, zeigt in der Hauptsache die gleichen Verhältnisse wie Tab. 6, sie enthält aber auch einige Kinder, die der angenommenen Vererbungsweise nicht entsprechen. Liegen hier wirkliche Abweichungen von der angenommenen Vererbungsweise vor oder aber, sind diese Abweichungen nur scheinbar und auf andere Weise zu erklären? Insbesondere, handelt es sich hier vielleicht um Fälle, die gar nicht in das Material hineingehören?

Wir wissen von den 4 Blutgruppen her, daß derartige *Kuckuckseier* das Urteil recht stark erschwert haben. Man hat Beobachtungen unzuverlässiger Art Jahr für Jahr durch alle Statistiken durchgeschleppt, und derjenige, der, um recht objektiv zu sein, urteilslos derartige Zusammenstellungen übernimmt, bringt sich damit um die Möglichkeit, genaue Erbregeln festzustellen. Er geht nicht anders vor, als wenn er Vererbungsgesetze für Singvögel eines bestimmten Bezirkes aufstellen wollte, obwohl er weiß, daß unter dem Gelege eine Anzahl von Kuckuckseiern sind.

Wir haben nun unter den Erbuntersuchungen solche, von denen es sicher ist, daß das Material *Kuckuckseier* enthalten muß. Das sind die Untersuchungen von *Landsteiner* und *Levine*. Diese Untersuchungen dienten der Frage, ob die Eigenschaften M und N überhaupt erblich sind. Diese Frage ist durch die Untersuchungen von *Landsteiner* und *Levine* erstmalig und endgültig in bejahendem Sinne beantwortet worden. Darüber hinaus haben sie auch schon das Vorliegen eines bestimmten Erbganges wahrscheinlich gemacht, nämlich des hier geschilderten, sie konnten aber die letzte Klarheit noch nicht bringen. Die Beobach-

¹ Noch unveröffentlichte Untersuchungen von *Mayser* an 135 Familien mit 392 Kindern.

tungen wurden nämlich in einem tief proletarischen Milieu in New York gewonnen, in welchem offenbar eine starke Promiskuität herrscht. Das kommt nach der eigenen Auffassung von *Landsteiner-Levine* schon an den Blutgruppen zum Ausdruck. Unter den 165 Familien¹ waren nämlich nicht weniger als 4, bei denen die Blutgruppe nicht „gestimmt“ hat und bei denen deshalb Illegitimität angenommen werden muß. Bedenken wir, daß die Blutgruppen uns nur jede 6. Illegitimität enthüllen, so ist es klar, daß wir auch bei den Faktoren *M* und *N* einige Unregelmäßigkeiten zu erwarten haben, und zwar von der gleichen Größenordnung wie bei den Blutgruppen. In der Tat finden sich bei *Landsteiner* und *Levine* 5 nicht stimmende Fälle. In allen diesen hat ein homozygoter Vater ein entgegengesetzt homozygotes Kind. Für *Mütter* liegt keine einzige entsprechende Beobachtung vor.

Dies spricht dafür, daß hier tatsächlich Illegitimität im Spiele sein muß. Wenn das der Fall ist, dann müssen wir bei besserem Material solche Beobachtungen viel seltener erwarten. Wie bekommen wir beseres Material? Auch das wissen wir von den Blutgruppen. Wir untersuchen nicht wildfremde Menschen, die womöglich gar nicht darüber unterrichtet sind, welchem Zweck die Untersuchung dient, sondern wir beschränken uns auf einen dem Untersucher bekannten Personenkreis und verzichten dabei auf alle Familien, bei denen irgendein Widerstand gegen die Untersuchung zu bestehen scheint. Bei derartiger Auslese haben z. B. für die Blutgruppen *Mayser* in Stuttgart und ich in Berlin Ausnahmen von der Blutgruppenvererbung nicht gefunden. *Entsprechend haben wir nun auch bei den Faktoren M und N nie Ausnahmen gesehen.* *Clausen*, der 290 Eltern und 579 Kinder in Dänemark geprüft hat, sah einmal eine Ausnahme, und diese konnte ebenfalls den „Vater“ betreffen, (Kind MN, Mutter und „Vater“ M). *Clausen* hat Klinikmaterial untersucht, und auch hier wird man a priori einen gewissen Prozentsatz illegitimer Kinder zu erwarten haben.

Berücksichtigt man diese enge Beziehung der Abweichungen gerade zu dem angeblichen Vater, und bedenkt man, daß sie dort verschwinden, wo das Beobachtungsmaterial sauber ist, und daß sie bei den Müttern ebenfalls fehlen, so muß man zu der Überzeugung kommen, daß die tatsächlichen Vererbungsverhältnisse ihren reinen Ausdruck eben bei den *Müttern* gefunden haben.

Die Beurteilung müßte natürlich anders sein, wenn die beiden Geschlechter sich ungleich verhielten. Dafür aber liegt nicht der mindeste Anhaltspunkt vor. Im Gegenteil zeigt eine Analyse in dieser Richtung, daß sich beide Geschlechter vollkommen gleich verhalten. Von einer Geschlechtsgebundenheit der Merkmale kann bestimmt keine Rede

¹ Diejenigen Familien, bei welchen nur einer der beiden Faktoren untersucht wurde, sind in Tab. 7 nicht berücksichtigt.

sein, aber auch eine sonstige Besonderheit des einen Geschlechtes findet keine Stütze in der Beobachtung.

Nur ein Einwand ließe sich noch machen, daß nämlich die Beobachtungszahlen noch zu klein wären. Die beobachteten Abweichungen — Kind M von einem Vater N und Kind N von einem Vater M — fanden sich laut Tab. 7 im ganzen 7 mal¹, und zwar bei 2683 Kindern von 928 Vätern. Auch ohne eine fehlerstatistische Berechnung läßt sich sagen, daß bei rein zufälliger Verteilung das Fehlen der entsprechenden Kombination bei Müttern und Kindern doch recht auffallend wäre. Wir verfügen nun aber glücklicherweise für *Mütter* und Kinder über weit mehr Beobachtungen.

Tabelle 8. Untersuchungen an Müttern und Kindern.

	Mütter	Kinder
1. Familien der Tab. 7	928	2683
2. Wiener und Mitarbeiter a) . . .	131	642
b) . . .	461	497
3. Clausen-Thomsen	290	577
4. Lauer ²	425	431
5. Laubheimer ²	250	250
6. Crome	124	133
7. Schiff a) Familien Berlin . . .	108	293
b) „ Wolgadeutsche . . .	26	76
c) Neugeborene	660	662
d) Sonstig	1905	1927
	<hr/> 5308	<hr/> 8171

Bei allen in der Tabelle aufgeführten *Müttern* und Kindern wurden die fraglichen Kombinationen überhaupt nicht beobachtet, obwohl rund 5 mal mehr Mütter als „Väter“ untersucht wurden.

Dieses Verhalten erweist eindeutig, daß die „Abweichungen“ nicht rein zufällig auf die „Väter“ beschränkt sind, sondern daß hier ein besonderer Grund vorliegen muß, eben die Trübung der an sich so klaren Verhältnisse durch die Anwesenheit von „Kuckuckseiern“. Klarer als durch die Mutter-Kind-Beobachtungen kann der Beweis für die Zuverlässigkeit der Vererbung kaum erbracht werden, eine Auffassung, die insbesondere auch von *Wiener*, *Rothberg* und *Fox* vertreten worden ist.

Auch die *Mutter-Kind-Beobachtungen* erlauben eine Prüfung von Zahlenverhältnissen. Denn es läßt sich aus der angenommenen Vererbungsweise ableiten, daß die Kinder der 2 bzw. 3 Klassen mit ganz bestimmten Häufigkeiten bei den einzelnen Sorten der Mütter auftreten müssen. Daß auch hier die Beobachtung mit der Erwartung übereinstimmt, habe ich an meinem eigenen Material schon früher für 327 Mutter-Kindpaare gezeigt. Eine neue Beobachtungsreihe mit ebenfalls sehr

¹ Einmal ist ein Kind MN aus einer Ehe M × M verzeichnet.

² Pers. Mitteilung.

schöner Übereinstimmung haben *Wiener*, *Rothberg* und *Fox*¹ beigebracht. Tab. 9 zeigt an dem jetzt vergrößerten Zahlenmaterial aufs neue, wie gut die Theorie hier erfüllt ist.

Tabelle 9. Häufigkeit der 7 beobachteten Mutter-Kind-Kombinationen. 1715 Mutter-Kind-Paare Berlin (einbegriffen sind 327 früher veröffentlichte Paare; vgl. Klin. Wschr. 1930, Nr 5, 1956).

Mutter	Kind	Theoretische Häufigkeit	Beobachtet		Berechnet ²
			absolut	%	
M	M	m^3	280	16,33	16,82
N	N	n^3	139	8,10	8,99
MN	MN	mn	457	26,64	24,73
MN	M	m^2n	219	12,77	13,65
M	MN	m^2n	240	13,99	13,65
MN	N	mn^2	192	11,20	11,08
N	MN	mn^2	188	10,96	11,08

Eine weitere Probe bildet die sog. *populationsstatistische* Prüfung. Zur Begründung des eingeschlagenen Verfahrens darf ich auf die Literatur, insbesondere auf *Landsteiner* und *Levine*, *Wiener* und meine eigenen Ausführungen in dieser Zeitschrift verweisen. Es handelt sich um die Berechnung der Genhäufigkeiten in einer Bevölkerung. Die Genhäufigkeit ergibt sich durch einfache Rechnung aus den beobachteten Häufigkeiten der 3 Klassen, der Weg ist ganz ähnlich, nur noch einfacher als bei der entsprechenden Berechnung für die 3 Blutgruppengene. Ebenso wie dort muß auch hier die Summe der Genhäufigkeiten stets die gleiche sein; die Berechnung wird so durchgeführt, daß als Summe 100,0 theoretisch zu erwarten ist. Die veröffentlichten Beobachtungszahlen entsprechen nun nicht immer einer „gleichmäßigen durchgemischten Bevölkerung“, und nur für eine solche beanspruchen die Formeln strenge Geltung. Die Störung der gleichmäßigen Zusammensetzung liegt vor allem in der Häufung Blutsverwandter (Mütter und Kinder), so daß die errechneten Werte nicht das Gewicht beanspruchen dürfen, welches ihrer absoluten Zahl entspricht (vgl. *F. Bernstein*³).

Tab. 10 gibt in Anlehnung an die Arbeit von *Wiener*⁴ die Summe der Genhäufigkeiten für einige Beobachtungsreihen wieder. Die Abweichung D von dem theoretischen Werte 100 ist durchweg kleiner als der 3fache mittlere Fehler, zumeist, so auch für Berlin, kleiner als der einfache Fehler.

¹ J. of Immun. 33, 63 (1932).

² Die zugrundegelegte Häufigkeit der Gene wurde aus den Berliner Durchschnittswerten für 3635 Personen abgeleitet.

³ Internat. Kongr. f. Bevölkerungsforsch. Rom 1932.

⁴ J. of Immun. 21, 157 (1931).

Tabelle 10. Die Summe der Genhäufigkeiten in einigen Beobachtungsreihen.

Zum Teil nach Wiener. An Stelle des dort benutzten „wahrscheinlichen“ Fehlers ist der bei uns mehr gebräuchliche „mittlere“ Fehler eingesetzt worden
 $\left(\frac{1}{2\sqrt{N}} \right)$; Ableitung bei Wiener, a. a. O.).

	Anzahl	$m + n$	$D \pm \text{mittl. F.}$
<i>Landsteiner-Levine:</i>			
Weisse	532	96,2	$3,82 \pm 2,17$
Neger	181	102,46	$2,46 \pm 3,72$
Indianer	205	99,6	$0,4 \pm 3,49$
Wiener-Vaisberg	904	101,3	$1,3 \pm 1,66$
Wiener, Rothberg, Fox (Mütter) . . .	461	98,8	$1,2 \pm 2,33$
Schiff, Berlin ¹ (Krankenhausinsassen)	3635	99,6	$0,4 \pm 0,81$
Wolf, Stockholm	410	101,0	$1,0 \pm 2,47$
Blaurock, Köln ¹	2000	100,58	$0,58 \pm 1,12$
Wagner, Danzig	1500	98,23	$1,77 \pm 1,29$
Laubenheimer, Frankfurt a. M. ¹ . . .	1646	100,0	$0 \pm 1,23$

Fassen wir alles zusammen, so ergibt sich: die Vererbung der Eigenschaften M und N erfolgt mit absoluter Regelmäßigkeit nach einem sehr einfachen Gesetz. Eine Fülle von Beobachtungstatsachen liefert eine gesicherte Grundlage für diese Feststellung.

Man ist demnach berechtigt, die Vererbung von M und N vor Gericht zu verwerten, wobei eine selbstverständliche Voraussetzung sein muß, daß der Untersucher nach Vorbildung und Hilfsmitteln die Gewähr für eine sachgemäße Untersuchung bietet.

Die folgende Tabelle zeigt noch einmal, in welchen Fällen eine angebliche Vaterschaft ausgeschlossen werden kann².

Tabelle 11. Ausschließung der Vaterschaft auf Grund der Eigenschaften M und N.

Kind	Mutter	Als Erzeuger auszuschließen
1. M	M	N
2. M	MN	N
3. N	N	M
4. N	MN	M
5. MN	M	M
6. MN	N	N

Praktisch wichtig ist es, daß in den unter 1. bis 4. aufgeführten Fällen die Ausschließung allein auf Grund des Verhaltens von Mann und Kind möglich ist.

¹ Wassermann-Proben.

² Vgl. F. Schiff, Klin. Wschr. 1930, 157.

Die Aussicht, einen Mann auszuschließen, beläuft sich bei der für Berlin gefundenen Häufigkeit der beiden Faktoren auf 18,6%, d. h. von Personen, die zu Unrecht in Anspruch genommen werden, läßt sich im Durchschnitt jeder 6. mit Hilfe der MN-Untersuchung ausschließen. Würden wir allein mit den 4 alten Blutgruppen arbeiten, so können wir — ich lege hier Frequenzzahlen für 27000 Berliner zugrunde — 17,23% ausschließen; wenn wir die beiden Verfahren nebeneinander anwenden, so summieren sich die Chancen, nur müssen wir diejenigen Fälle abziehen, die gleichzeitig durch die beiden Verfahren erfaßt werden. Man gelangt dann, wie mehrfach berechnet worden ist, zu einer Ausschließungschance von 33%. Das bedeutet, daß man anstatt wie bisher jeden 6., nunmehr rund jeden dritten Nichtvater erkennen kann¹, und hierin liegt die große praktische Bedeutung der Eigenschaften M und N für die gerichtliche Medizin.

Die praktischen Erfahrungen bestätigen die Berechnungen.

Tabelle 12. Häufigkeit der Ausschließungen.
(Untersucht Kind, Mutter und ein Mann. 1051 Sachen.)

Kind M	angebl. Erzeuger N . . .	35 mal = 3,3%
„ N	“ „ M . . .	29 „ = 2,8%
„ MN	„ Eltern M . . .	22 „ = 2,1%
„ MN	“ „ N . . .	8 „ = 0,8%
		94 mal = 8,9%

Es wurden bei 1051 mit Untersuchung eines Mannes 8,9% Ausschließungen erzielt. Dieser Prozentsatz ist entsprechend der theoretischen Erwartung ein wenig höher als derjenige, der bei Anwendung der 4 Blutgruppen erreicht wurde (Tab. 13).

Tabelle 13. Ausschließungen bei Berücksichtigung von MN und A, B. 911 Sachen.

Ausschließungen nach dem MN-Verfahren	82	9,0%
„ A, B- „	69	7,6%
Darunter 17 Personen durch beide Verfahren ausgeschlossen, also ausgeschlossene Personen 134 = 14,7%.		

Bei Anwendung beider Verfahren nebeneinander wurden 14,7% Ausschließungen erhalten. Die theoretische Berechnung und die früher an einem kleineren Material getroffene Feststellung, wonach sich die Leistungsfähigkeit der serologischen Vaterschaftsausschließung durch Mitberücksichtigung der Faktoren M und N verdoppelt, erfährt nunmehr also an einer großen Beobachtungsreihe ihre endgültige Bestätigung.

¹ Schiff, Klin. Wschr. 1930, 1956. — Wiener, Lederer, Polayes, J. of Immun. 19, 259. — Koller, Z. Rassenphysiol. 3, H. 3/4.

Werden *zwei* Männer untersucht, so gelingt es recht häufig, wenigstens *einen* Mann auszuschließen. Die bei den „Ein Mann-Sachen“ praktisch unerreichbare ideale Ausschließungsziffer von 33% bildet hier das Minimum, das man erwarten muß, da einer der beiden Männer ja bestimmt nicht der Erzeuger ist. Tab. 14 zeigt, daß bei Heranziehung der beiden Verfahren in rund 40% der Sachen wenigstens einer der beiden Männer ausgeschlossen werden konnte; mit Hilfe von MN allein war dies in einem Viertel der Sachen möglich. Bemerkenswert ist es, daß auch die Ausschließung *beider* Männer nicht ganz selten gelang, nämlich etwa in 6%. Diese Zahl läßt bei der geringen Anzahl der hierfür in Betracht kommenden Einzelfälle noch keine genauere Analyse zu, sie scheint aber doch dafür zu sprechen, daß es der Mutter recht häufig möglich ist, den wirklichen Erzeuger so zu verheimlichen, daß er im Prozeßverfahren und speziell bei der Blutuntersuchung außer Betracht bleibt.

Tabelle 14. Untersuchung von Mutter, Kind und 2 Männern.
79 Sachen.

	MN-Verfahren	A, B-Verfahren	Beide Verfahren nebeneinander
1 Mann ausgeschlossen	20	17	32
Daneben der 2. Mann ausgeschlossen	2	4	5
Also wenigstens der eine von 2 Männern ausgeschlossen in 40,5%, beide Männer ausgeschlossen in 6,3%.			

Die schon früher auf Grund der 4 Blutgruppen aufgeworfene und auch beantwortete Frage, wie häufig eigentlich in der Praxis Unterhaltsprozesse gegen einen „falschen“ Vater geführt werden, läßt sich an Hand der vorstehenden Zahlen nunmehr überprüfen. Wir können dabei für jede der beiden Methoden von ihren „idealen“ Ausschließungsziffern ausgehen, die uns angeben, wie häufig eine Ausschließung gelingen müßte, wenn jedesmal die Klage gegen einen „falschen“ Vater gerichtet wäre. Wie oben angegeben, beträgt für die 4 Blutgruppen die ideale Ausschließungsziffer 17,23%, für das MN-Verfahren 18,6% und für die Anwendung der beiden Verfahren nebeneinander 33%. Die wirklich erreichten Werte waren bei meinem Material (Tab. 14) 7,6%, 8,9% und 14,7%.

Der Quotient aus beobachtetem und idealen Wert gibt an, wie häufig in der Gesamtheit der geführten Prozesse der Beklagte nicht der Erzeuger war. Wir erhalten

für die 4 Blutgruppen	7,6:17,23	44,1%
„ „ Eigenschaften M und N	8,9:18,6	47,9%
„ „ gleichzeitige Anwendung der beiden Methoden .	14,7:33,0	44,6%

Die 3 Werte, die selbstverständlich nur Überschlagswerte sein können, stimmen unter sich sehr gut überein. Wenn ich früher abgeleitet habe, daß etwa jeder 2. bis 3. Beklagte nicht der Erzeuger des Kindes ist, so läßt sich jetzt noch etwas genauer angeben, daß rund 40—50%, also nahezu jeder 2. Beklagte zu Unrecht in Anspruch genommen wurde, eine für die beteiligten Kreise sehr bemerkenswerte Feststellung, die auf anderem Wege überhaupt nicht zu erzielen war. Diese bio-

logische Klärung besagt nun aber nicht etwa, daß alle diese Prozesse vom juristischen Standpunkt aus zu Unrecht geführt wurden. Denn nach geltendem Recht erwächst aus dem in der Empfängniszeit ausgeübten Verkehr zunächst ja die Pflicht zum Unterhalt, unabhängig davon, ob eine biologische Vaterschaft sichergestellt ist.

Von der Besprechung von Einzelfällen möchte ich hier absehen. Die Kasuistik bei Anwendung des MN-Verfahrens bietet im allgemeinen das gleiche Bild wie es von den 4 Blutgruppen her allgemein bekannt ist, nur mit dem einen Unterschied, daß auch dort, wo die Mutter nicht untersucht werden kann, häufiger als bisher eine Ausschließung gelingt (vgl. Tab. 12). Im übrigen gibt es hier wie dort eine Anzahl von Fällen, in denen die sonstigen Verhältnisse den Blutbefund glänzend bestätigen und daneben andere, die ohne den Blutbefund undurchsichtig bleiben würden. Besonders eindrucksvoll war mir ein Fall, in welchem der Befund zunächst aufs heftigste von der einen Seite bekämpft wurde, während mir 1 Jahr später die Mutter die Richtigkeit der Diagnose spontan zugab.

Über die *Einstellung der Gerichte* kann ich deshalb kein vollständiges Bild geben, weil ich aus eigener Erfahrung im wesentlichen nur diejenigen Fälle kenne, in denen eine solche Untersuchung vom Gericht gefordert, nicht aber diejenigen, in denen sie abgelehnt wurde, was natürlich bei einem neuen Verfahren, mit dem sich noch nicht alle Gutachter vertraut gemacht haben, ebenfalls vorkommen wird. Ich habe den Eindruck, daß sich das Verfahren mehr und mehr einbürgert und verweise für gerichtliche Entscheidungen und Schrifttum auf die Zusammenstellung in meinem Buche¹.

Kürzer behandeln darf ich wegen ihrer Seltenheit die Frage der *Mutterschaft* und der *Kindesvertauschung*.

Die Widerlegung einer angenommenen Mutterschaft ist bei den alten 4 Blutgruppen beim Vorliegen der sog. kritischen Kombinationen Mutter O-Kind AB und umgekehrt möglich. Diese Kombinationen sind aber bei der Seltenheit der Gruppe AB nicht häufig. Eine schon 8 Jahre zurückliegende eigene Beobachtung scheint die einzige ihrer Art geblieben zu sein. Für MN gibt es nun ebenfalls „kritische Kombinationen“, die schon besprochenen Fälle entgegengesetzter Homozygoten (z. B. Mutter M-Kind N). Diese Fälle sind viel häufiger, die Chancen einer Aufklärung durch die neuen Eigenschaften betragen für sich allein bereits 12%, im ganzen 16%².

Diese gleichen Chancen gelten, das sei hier nachgetragen, auch für die Prüfung jener Fälle fraglicher Vaterschaft, bei denen die Mutter der Untersuchung nicht zugänglich ist. Hier konnte schon mehrfach ein

¹ F. Schiff, Die Blutgruppen und ihre Anwendungsgebiete. S. 210.

² Die Angabe 7,8% in „Die Blutgruppen“ 1933, 204 ist entsprechend zu berichtigen, worauf mich Dr. A. Wiener (Brooklyn) freundlichst aufmerksam macht.

klares Ergebnis mit Hilfe von M und N erzielt werden, z. B. in einem Falle, in dem die Mutter schon vor vielen Jahren gestorben war.

Für die ja zum Glück seltenen Fälle von *Kindesvertauschung* bedeuten die neuen Faktoren ebenfalls eine erhebliche Steigerung der Aufklärungschancen. Hier sind, wie bekannt, von vornherein die Aussichten erheblich günstiger als bei den gewöhnlichen Vaterschaftsuntersuchungen, weil hier durch das Vorhandensein von 2 Kindern und 4 Eltern mehr Chancen geboten werden. Zieht man beide Methoden nebeneinander heran, so ist die Aussicht der Aufklärung etwa 66%, also eine Zahl, die wir für die gewöhnliche Vaterschaftsuntersuchung noch längst nicht erreicht haben¹. In einem Falle, in welchem ich auf Veranlassung des Gerichtsärztlichen Ausschusses in Bonn das Gutachten erstattet habe, ließ sich eine absolute Klärung erzielen. Es ergab sich nämlich, daß das eine der Kinder der angegebenen Elternverbindung nicht entstammen konnte². Andere Erbmerkmale standen mit dieser Feststellung gut in Einklang. Dieser Fall dürfte der erste sein, in dem der Beweis für eine Kindesvertauschung durch M und N geführt werden konnte (3 Fälle aus Paris, New York und aus einem östlichen Randstaate sind mir bekannt, die durch Viergruppenuntersuchung geklärt wurden).

Sonstige serologische Typen.

Von anderen serologischen Merkmalen habe ich den *Faktor P* schon erwähnt, weil er ebenso wie M und N durch Kaninchenimmunserum nachgewiesen werden kann. Dieser Faktor darf praktisch noch nicht neben M und N gestellt werden. Im Gegensatz zu M und N ist nämlich die Abgrenzung der +- und --Form nicht scharf. Wohl kann man starkes P und Fehlen von P scharf gegenüberstellen, dazwischen aber gibt es Mittelformen, die schwer einzuordnen sind. Dazu kommt noch, daß die Nachweismethoden — *Landsteiner* und *Levine* haben 3 verschiedene Reagenzien, Immunserum von Kaninchen, normales Menschenserum und normales Pferdeserum beschrieben — nicht zu ganz einheitlichen Ergebnissen führen.

Auch der Faktor P vererbt sich, wie *Landsteiner-Levine* an 103 Familien mit 498 Kindern gezeigt haben. Die Vererbung ist aber nicht derartig regelmäßig, daß eine gerichtliche Anwendung in der gleichen Weise wie bei den 4 Blutgruppen und den Faktoren M und N zur Zeit in Frage käme.

Eine weitere Vermehrung der Typen erhält man durch die Berücksichtigung der *Untertypen der A-Eigenschaft*. Man kann sowohl in der Gruppe A wie auch in der Gruppe AB 2 Formen von A unterscheiden, so daß man, wenn man so will, aus 4 Blutgruppen 6 Klassen machen

¹ Wiener, Lederer u. Polayes, J. of Immun. 19, 259 (1930).

² Vgl. auch Blaurock, l. c.

kann. Ich will hier die beiden Typen A_1 und A_2 nennen, ohne damit zu der Berechtigung und Zweckmäßigkeit der Bezeichnung Stellung zu nehmen. Es gibt Reagenzien, die A_1 agglutinieren und nicht A_2 , aber auch Sera, welche umgekehrt A_2 agglutinieren und nicht A_1 .

Die beiden Typen lassen sich im allgemeinen scharf abgrenzen und bei genügender Übung sicher bestimmen, besonders dann, wenn man zur Diagnose mehrere Typen von Reagenzien verwendet, also Sera Anti- A_1 und Anti- A_2 nebeneinander, wie das *Friedenreich* und *Zach*¹ vorgeschlagen haben. Auch diese Diagnose läßt sich nicht routinemäßig anstellen, sie erfordert genau wie die MN-Diagnose, besondere Erfahrung. Schwierigkeiten können sich bei Kindern und in der Gruppe AB ergeben, im allgemeinen aber sind eindeutige und reproduzierbare Befunde sehr wohl zu erhalten.

Die Vererbung der beiden Typen ist von *Landsteiner* und *Levine*, *Lauer* sowie *Thomsen* mit Mitarbeitern studiert worden. Daß Vererbung

	0	A_2	A_1
0	○	○	
A_2	○	○	○
A_1	●	○	●

Abb. 1.

besteht, ist sicher; *Thomsen* nimmt an, daß für A_2 und A_1 Gene vorliegen, welche sich in die Reihe der Blutgruppengene einordnen. Die Konsequenzen dieser Annahme sind in seinen Vererbungsbeobachtungen genau erfüllt, so daß *Thomsen* die gerichtliche Verwertung zumindest für Schlüsse mit hoher Wahrscheinlichkeit befürwortet. Man findet A_1 bei Kindern nur, wenn es bei wenigstens einem der Eltern vorhanden ist, während

A_2 auch bei Kindern von A_1 -Eltern auftritt. Die Erklärung liegt darin, daß A_2 gegenüber A_1 recessiv vererbt wird (Abb. 1).

Das von *Thomsen* veröffentlichte Material von A-Familien umfaßt 103 A-Familien mit 283 Kindern sowie einen Stammbaum über 4 Generationen mit 138 untersuchten Individuen². Meine eigenen Beobachtungen sind nicht so umfangreich, bieten aber gerade für einige kinderreiche Familien mit komplizierten A-Verhältnissen eine schöne Bestätigung der Auffassung von *Thomsen*. Ich glaube also, daß der sehr erfahrene Untersucher unter Umständen auch die A-Verhältnisse mit der gebotenen Vorsicht mit berücksichtigen darf und soll. Die Ausschließung einer angeblichen Vaterschaft kommt vor allem dann in Frage, wenn ein Kind A_1 einer Verbindung „Nicht A_1 “ mit A_2 entstammen soll.

Die Bedeutung der beiden A-Typen ist praktisch deshalb nicht so sehr groß, weil die Frequenzen der Gene einer Ausschließung nicht günstig sind. Die Gesamtchancen der Ausschließung werden sich aber doch

¹ *Friedenreich u. Zacho*, Z. Rassenphysiol. 4, H. 3/4 (1931).

² O. *Thomsen*, ebenda 5, H 3 (1932).

immerhin um einige Prozent erhöhen. Außerdem gibt es Fälle, in denen man die Möglichkeit einer feineren Analysierung, auch wenn sie nicht zu einer Ausschließung führt, begrüßt, so jene allen Untersuchern bekannte Kombination, bei der alle untersuchten Personen zur Gruppe A gehören¹.

Berücksichtigen wir neben den Untertypen der A-Eigenschaft noch die Eigenschaften M, N und P, so erhalten wir 36 vererbbarer Blutklassen. Hiermit sind nun die serologischen Einteilungsmöglichkeiten noch nicht erschöpft. Zunächst nenne ich einen Faktor der von *Ottenberg* und *Johnson*² mit Hilfe eines bestimmten Menschenserums nachgewiesen und auch von *Landsteiner* studiert wurde. Dieser Faktor ist nicht ohne weiteres reproduzierbar und er hat deshalb praktisch keine Bedeutung. Das gleiche gilt von einem dem eben genannten vielleicht nahestehenden Faktor, der von *Landsteiner*, *Levine* und *Janes*³ mit dem Serum eines mehrfach mit Bluttransfusion behandelten Menschen nachgewiesen wurde. Über die Erblichkeit dieser Faktoren wissen wir nichts.

Dagegen ist die Erblichkeit für einen Faktor „H“ sichergestellt, den ich mit Hilfe von Tierserum kürzlich aufgefunden habe⁴. Bei 127 Personen fand er sich in 68 %, also ungefähr mit der Häufigkeit der Klasse M. Mit den bekannten Faktoren hat er nichts zu tun. Der Faktor vererbt sich offenbar dominant. Möglicherweise existiert auch ein Antagonist, der sich zu ihm verhält wie M zu N. Hiermit steigt die Zahl der vererbaren serologischen Klassen auf 72.

Eine weitere serologische Einteilung ermöglicht uns nun das Verhalten des *Speichels*. Man kann auch im Speichel, wie bekannt, Gruppenmerkmale nachweisen, und zwar nicht nur Agglutinine — diese sollen hier nicht besprochen werden — sondern auch die Gruppenstoffe A und B selbst, wie sie in gleicher Art an den Erythrocyten haften. Der Nachweis erfolgt nach dem Hemmungsprinzip, das übrigens in seiner ersten Anwendung auf *Landsteiner* zurückgeht.

Will man z. B. eine Flüssigkeit, etwa Speichel, auf die Anwesenheit von A prüfen, so braucht man dazu ein Serum α und A-Blutkörperchen. Man füllt in 2 Röhrchen Serum α ein und setzt dem einen Röhrchen 1 Tropfen Speichel zu, das andere bleibt zur Kontrolle ohne Zusatz. Man läßt einige Zeit stehen und prüft dann durch Hinzufügen von Blutkörperchen A, ob das Agglutinin α noch wirksam ist. Tritt in dem Kontrollröhren Agglutination ein, in dem mit Speichel versetzten Röhren dagegen nicht, so hat der Speichel gehemmt, ein Ausdruck dafür, daß er das A-Merkmal enthält.

Diese Reaktionen sind spezifisch, d. h. der A-Speichel hemmt die Reaktion α-A, der B-Speichel die Reaktion β-B, der O-Speichel ist gegen α und β unwirksam.

¹ *O. Thomsen*, Ugeskr. Laeg. (dän.) **1932**, 615.

² *J. of Immun.* **12**, 35 (1926).

³ *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 672 (1928).

⁴ *Naturwiss.* **1932**, 658.

Es war uns nun schon vor längerer Zeit aufgefallen, daß von 2 Personen der Gruppe B nur die eine ausgesprochene Hemmung gab¹. Man konnte ihren Speichel 1000fach verdünnen und erhielt immer noch die Hemmungsreaktion, während der Speichel der anderen Person überhaupt nicht sicher hemmte. Entsprechende Unterschiede fanden wir auch bei Tieren². Beim Pferd kann man geradezu 2 Typen unterscheiden, je nachdem, ob der Speichel eine bestimmte serologische Hemmungsreaktion gibt oder nicht.

Wenn man nun eine bestimmte quantitative Versuchsanordnung anwendet, so kann man auch beim Menschen ganz scharf 2 Typen unterscheiden, Ausscheider und Nichtausscheider (*Schiff* und *Sasaki*³). Diese beiden Typen lassen sich nicht nur für die 3 Blutgruppen, welche die Merkmale A oder B enthalten, nachweisen, sondern mit Hilfe des sog. Anti-O-Serums auch in der Blutgruppe O.

Die Zugehörigkeit zum Ausscheidungstypus *vererbt* sich, und zwar *unabhängig von der Blutgruppe*. An 69 Familien konnten *Schiff* und *Sasaki*⁴ zeigen, daß ein Erbfaktor S für „Ausscheidung“ gegenüber dem allelomorphen Faktor s („Nichtausscheidung“) dominant ist. Auch diese Verhältnisse erlauben unter Umständen eine gerichtliche Anwendung; selbstverständlich mit derjenigen Zurückhaltung, die sich aus dem Umfang der bisherigen Beobachtungen ergibt. Die Ausschließungschance ist nun nicht sehr hoch, sie läßt sich mit den Ergebnissen für A, B und M, N nicht auf eine Stufe stellen, andererseits ist aber *jeder* Fortschritt zu begrüßen, weil wir eben darauf angewiesen sind, in kleinen Schritten vorwärtszukommen. Auf Grund der Genhäufigkeit berechnet sich die Chance der Ausschließung etwa auf 4 %. Diese 4 % dürfen wir nun aber nicht etwa einfach zu den 33 % (Blutgruppen A, B und M, N) addieren, wir müssen vielmehr wiederum wegen des Zusammentreffens mehrerer Ausschließungen bei einer Person eine Korrektur anbringen. Man kommt dann auf 36 %.

Würden wir nun auch den Faktor H anwenden, so erhalten wir mit Korrektur 38,6 %, nehmen wir auch noch die beiden A-Typen hinzu, so kommen wir auf rund 40 %, es gelingt also doch, die Ausschließungschance von 33 % merklich zu vergrößern. Nur müssen wir unsere Ansprüche bescheiden halten, wir können nicht damit rechnen, daß sich die 40 % nun ebenso auf 80 % verdoppeln, wie das bei dem Übergang von 18 % auf 33 % durch Anwendung von M und N annähernd der Fall war. Je mehr wir nämlich erreicht haben, desto mehr verlangsamt sich das

¹ Vgl. *Lehrs*, Z. Immun.forsch. **66**, 175 (1930).

² *Brahn u. Schiff*, Zbl. Bakter. I Orig. (Ref.) **95**, 43 (1929). — *Putkonen*, Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim **14**, 2 (1930) A.

³ *Klin. Wschr.* **1932**, Nr 34. — Vgl. *H. Sasaki*, Z. Immun.forsch. **77**, 101 (1932).

⁴ Z. Immun.forsch. **77**, 129 (1932).

Tempo, weil die Korrektur, die wir infolge des Zusammentreffens mehrerer Ausschließungen anbringen müssen, immer höher wird. Bei den niedrigen Ausgangsziffern war die Korrektur nur gering; sind wir aber z. B. bei einer Ausschließungschance von 50% angelangt und erhalten wir ein neues Merkmal, welches ebenfalls für sich allein 50% Ausschließungsaussichten bietet würde, dann sind wir nicht etwa am Ziel, bei 100proz. Ausschließungschance, angelangt. Denn von den ausgeschlossenen Fällen werden $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ zufällig mit beiden Methoden erfaßt sein, es sind also von 10% zunächst 25% abzuziehen, und wir würden zunächst bei 75% halten.

Zum Schluß möchte ich noch die Frage berühren, wie es denn mit einer wirklichen serologischen *Individualitätsdiagnose* steht. Was wir bisher besprochen haben, das sind einzelne Faktoren, die zu einer immer weitergehenden Aufteilung in Typen führen und auch jetzt schon recht weitgehende Unterscheidungen ermöglichen.

Als einziges Beispiel diene die Familie Rö. (Tab. 15).

Tabelle 15. Typendifferenzierung einer 8köpfigen Familie unter Berücksichtigung der Blutgruppen, der Faktoren M, N, H und des Ausscheidungstypus S.

	Blutgruppe	MN	H	S
Vater	O	++	+	—
Mutter	A ₁	+—	+	+
Gunhilde	A ₁	++	—	+
Claus	A ₁	++	+	+
Christiane	A ₁	+-	—	—
Ursula	O	+—	—	+
Elsbeth	O	++	+	+
Marie	O	++	+	+

Alle 8 Personen gehören zu den Blutgruppen O oder A, unter Heranziehung anderer serologischer Faktoren lassen sich aber 7 serologische Typen unterscheiden, so daß nur Elsbeth und Marie serologisch übereinstimmen.

Alle die bisher besprochenen Faktoren sind nicht etwa Merkmale, die nur für das Individuum charakteristisch sind. Es gibt nun interessante Tierversuche von 2 englischen Forschern, die wirklich eine serologische Individualität zu beweisen scheinen. *Todd* und *White*¹ haben schon 1910 in Ägypten Versuche an Rindern angestellt, die ihnen für Immunisierungszwecke zur Verfügung standen. Es wurden gegen 70 Rinder mit dem Blute anderer Rinder immunisiert. Dabei wurden Isolysine erhalten. Alle diese Isolysine wurden gemischt. Dann wirkte das Gemisch auf das Blut eines jeden Tieres isolytisch. Wurde nun aber das Gemisch der Absorption durch eine einzelne Blutprobe unterworfen,

¹ J. of Hyg. 10, 185 (1910).

so wurde das Mischlysin unwirksam für dieses eine Blut, es behielt aber seine Wirksamkeit für alle anderen Proben. Auf diese Weise ließen sich alle Individuen unterscheiden, nur ganz wenige machten eine Ausnahme, und dies waren nahe Verwandte. Später hat *Todd*¹ entsprechende Versuche bei Hühnern mit Immunisoagglutininen ausgeführt und auch die Vererbung studiert. Er stellte sich wiederum Mischimmunsera her, welche zunächst sämtliche einzelnen Blutproben agglutinierten. Wurde das Mischserum mit dem Blute der Mutter oder des Vaters absorbiert, so wurde das Kind noch agglutiniert. Wurde aber die Absorption mit dem Blute von Mutter *und* Vater vorgenommen, so waren regelmäßig auch die Agglutinine für die Kinder verschwunden.

Derartige Versuche wurden für 3 große Hühnerfamilien angestellt, immer entzogen die beiden Eltern gemeinsam die Antikörper für die Kinder bis auf eine einzige Ausnahme. Aus bestimmten Gründen wurde eine Vertauschung vermutet, daß nämlich ein Ei der sog. blauen Familie versehentlich in die rote Familie hineingeraten sei, es wurde hier der entsprechende Absorptionsversuch ausgeführt und siehe da, das Kind verhielt sich genau wie die Kinder der blauen Familie. Also eine serologisch nachgewiesene Kindesvertauschung auch bei Hühnern.

Todd ist nun der Meinung, die mit seiner Methodik nachgewiesene Individualität sei etwas viel Weitergehendes als unsere Typenbildung durch Faktoren, sie liege sozusagen in einer anderen Ebene. Dieser Auffassung kann ich mich nicht anschließen. Sobald wir nur ein wenig mehr Faktoren kennen als O, A, B, M und N, gelangen wir sehr bald zu einer Unzahl von serologischen Klassen. Wir haben vorhin 144 *erbliche* Klassen kennengelernt. Nehmen wir noch den Faktor G hinzu, so erhalten wir 288, berücksichtigen wir noch die Faktoren von *Ottenberg* und *Johnson* sowie *Landsteiner*, *Levine* und *Janes*, so ist das 1000 überschritten, und wenn noch 10 weitere Faktoren hinzukommen, so sind wir bei der Million angelangt.

Der Unterschied zwischen der Analyse bestimmter Faktoren und dem Verfahren von *Todd* scheint mir nicht etwa darin zu liegen, daß nur er eine wahre Individualität nachweist, sondern nur in der Art des Vorgehens; bei *Todd* kauft man, wenn ich so sagen darf, die Katze im Sack, man erhält eine Pauschalindividualität, ohne daß man versucht, die Grundelemente kennenzulernen. Bei unserem Verfahren dagegen geht man von der Kenntnis der einzelnen Faktoren aus und sucht von hier aus, dem Ziel einer Individualisierung immer näherzukommen. Dieses 2. Verfahren, das von unten aufbaut, ist umständlicher, zunächst vielleicht weniger ertragreich, aber exakter. Es arbeitet nur mit bekannten Größen, und für jede einzelne können wir die Vererbungsweise empirisch feststellen. Für die gerichtliche Medizin halte ich nur diesen zweiten Weg für gangbar.

¹ *C. Todd*, Proc. roy. Soc. Lond. **106**, 20; **107**, 197 (1930).

Er ist mühsam, und man kann auf ihm nur langsam vorwärtsschreiten, bestimmt aber wird er uns näher und näher an das Ziel heranführen.

Anhang:

Bemerkungen zur Untersuchungstechnik.

1. Die Faktoren M und N. Die Untersuchungstechnik ist von *Landsteiner* und *Levine* genau angegeben worden, eine Ausarbeitung der Technik für gerichtliche Zwecke habe ich in dieser Zeitschrift und in meiner „Technik der Blutgruppenuntersuchung“, 3. Auflage, gegeben. Veranlaßt durch mehrfache Anfragen möchte ich diese früheren Ausführungen noch in einigen Punkten ergänzen:

Die *Herstellung der Immunsera* scheint an manchen Stellen auf Schwierigkeiten gestoßen zu sein. Diese Schwierigkeiten liegen im Wesen der Sache. Faktorantikörper werden nicht so leicht gebildet wie Artantikörper, deren Gewinnung, etwa für die Präcipitinreaktion, wie bekannt, auch nicht ganz einfach ist, wenn man hochwertige spezifische Sera erhalten will. Fast jedes Institut hat seine besondere Methode, ohne daß es wissenschaftlich sichergestellt wäre, welche von ihnen den Vorzug verdient. Jeder, der sich viel mit der Herstellung hochwertiger Präcipitine befaßt hat, weiß auch, daß nicht jedes Immuntier ein brauchbares Serum ergibt. Für die Gewinnung der Faktorantikörper gilt das gleiche. Vermutlich spielt die Individualität und auch Rasse der Tiere die ausschlaggebende Rolle. So ist es verständlich, daß man an einer Stelle sofort brauchbare Sera erhält, an einer anderen trotz Immunisierung einer größeren Anzahl von Tieren dagegen nicht.

Der Gang der Immunisierung dürfte dabei nicht von entscheidender Bedeutung sein. Zumindest liegen hierfür endgültige Feststellungen noch nicht vor, so daß sich ein bestimmtes Immunisierungsschema nicht vorschreiben läßt. Die gewöhnlichen, zur Gewinnung eines Hammelblutamboceptors gebräuchlichen Verfahren — Immunisierung mit je 1—2 ccm Blut intravenös in Abständen von 3—7 Tagen — sind auch hier anwendbar, nur wird man die Immunisierung häufig länger fortsetzen müssen, um einen kräftigen Faktorantikörper zu erhalten. Dabei ist es zweckmäßig, die Zahl der Immuntiere nicht zu niedrig anzusetzen, etwa auf 5—10.

Zur Prüfung der Sera absorbiert man mit faktorfreiem Blut oder, wenn dieses noch nicht bestimmt ist, in Parallelversuchen mit mehreren beliebigen Blutproben. Unter 10 unbekannten Proben findet man im Durchschnitt 3 Proben ohne den Faktor N, 2 Proben ohne den Faktor M. Da für die ersten orientierenden Versuche nur kleine Serummengen notwendig sind, so lassen sich diese Absorptionen auch in größerer Zahl ohne erheblichen Materialverbrauch durchführen.

Die absorbierten Sera werden gegen faktorhaltiges Blut oder, wenn solches zunächst nicht bekannt sein sollte, gegen mehrere unbekannte Proben, am besten der Gruppe O, geprüft. Schon unter 3—4 Proben trifft man fast immer mehrere, welche den gesuchten Faktor enthalten, man kann also sehr bald ermitteln, ob das betr. Immunserum außer dem Artagglutinin überhaupt ein Faktoragglutinin enthält. Die Bestimmung des Faktors ist dann aus der Häufigkeit seines Vorkommens und durch Vergleich mit anderen Untersuchern sicherzustellen.

Die erste Auffindung wird neuerdings dadurch erleichtert, daß seitens der Industrie (Behringwerke) gebrauchsfertige Sera geliefert werden. Man wird damit zunächst einige faktorfreie Blutproben ermitteln können, wodurch die Herstellung eigener Sera erleichtert ist. Die *Absorption* der Immunsera durch die faktorfreien Erythrocyten erfolgt in einfacherster Weise durch Mischung einer geeigneten Serumverdünnung mit gewaschenen Erythrocyten. Die günstigsten Mengenverhältnisse sind von dem jeweiligen Serum abhängig, denn es variiert von Fall zu Fall nicht nur der relative Anteil der Art- und des Faktorantikörpers im Serum, sondern auch der Titer und die Avidität der beiden Quoten. Die geeigneten Serumverdünnungen liegen im allgemeinen zwischen 1: 25 und 1: 100, als Erythrocytenvolumen dürfte zumeist $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$ des Serumvolumens ausreichen. Für fast jedes Serum läßt sich durch einfaches Probieren ein Erythrocytenquantum ermitteln, das bei einmaliger einstündiger Absorption im Zimmer den Antikörper entfernt. Umständlichere Absorptionsverfahren, wie sie neuerdings mehrfach beschrieben wurden, sind durchaus entbehrlich. Die Absorption kann auch über Nacht im Eisschrank vorgenommen werden, die Erythrocytendosen sind dabei praktisch nahezu die gleichen (eher etwas niedriger). Eine Absorption bei 37° für die N-Diagnose halte ich für die meisten Sera nicht für erforderlich, wenigstens dann nicht, wenn die Ablesung (s. u.) nach dem Zentrifugierverfahren erfolgt.

Für gerichtliche Zwecke unerlässlich ist die *Kontrolle der absorbierten Immunsera* in doppelter Hinsicht. Zunächst muß sichergestellt sein, daß das Immunserum außer dem erwarteten keinen anderen Faktorantikörper enthält. Diese schon früher von mir ausgesprochene Forderung ist durch neuere Erfahrungen¹ nur noch mehr begründet worden. Man muß damit rechnen, daß das Kaninchen noch andere Faktorantikörper bildet, die erst bei recht umfangreichen Versuchen erkannt werden können. Aus diesem Grunde wird der Untersucher Wert darauf legen müssen, für verantwortliche Diagnosen nur ein ihm genau bekanntes und unter diesem Gesichtspunkt geprüftes Immunserum zu verwenden. Auch eine eventuelle staatliche Prüfung wird hierauf vor allem ihr Augenmerk zu richten haben. Bei Verwendung fremder, auch

¹ Vgl. Wilebsky, in Asher-Spiro, Erg. Physiol. 34 (1932).

käuflicher Sera, besteht ohne weiteres noch keine Gewähr für Freiheit von unerwünschten besonderen Faktorantikörpern, auch dann nicht, wenn die Sera in orientierenden Proben als brauchbar erscheinen.

Neben dieser ein für allemal durchzuführenden „allgemeinen“ Kontrolle muß man sich für jeden neu hergestellten „Abguß“, und zwar aufs neue an jedem Versuchstage, davon überzeugen, daß die Absorption den Artantikörper vollständig entfernt hat, und daß ein ausreichend kräftiger Faktorantikörper noch im Serum enthalten ist. Für die Einzelheiten dieser Kontrolle und die Kontrollmöglichkeit, die in der Verwendung des zu bestimmenden Blutes als Absorbens liegt, darf auf die „Technik“, 3. Aufl., verwiesen werden.

Praktisch lästig ist die schlechte *Haltbarkeit der absorbiereten Sera*. Wenn sich auch mitunter die Abgüsse nach längerer Aufbewahrung, besonders in gefrorenem Zustand, noch als brauchbar erweisen, so muß man doch auch damit rechnen, daß ein Abguß schon nach ganz wenigen Tagen — auch bei kühler Aufbewahrung — unbrauchbar wird. Levine hat Toluol empfohlen, womit eine Haltbarkeit bis zu 4 Wochen erreicht werden soll, und auch die absorbiereten Sera der Behringwerke können sich, wie es scheint, bis zu einigen Wochen halten. Eine sorgfältige qualitative und quantitative Prüfung am Gebrauchstage ist aber auch hier unerlässlich.

Mit Rücksicht auf die hier vorliegenden Schwierigkeiten habe ich seit längerer Zeit gemeinsam mit Prof. H. Schlossberger, Reichsgesundheitsamt, die Brauchbarkeit des von P. Ehrlich in die Serologie eingeführten Konservierungsverfahrens, *Trocknung* über Phosphorpentoxyd und Aufbewahrung in sorgfältig zugeschmolzenen Gefäßchen, geprüft. Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, daß sich auf diese Weise native Sera und absorbierte faktorspezifische Immunserumverdünnungen zumindest 14 Monate unverändert wirksam erhalten. Die bisher geprüften Trockenser sind kühl aufbewahrt worden. Die Beobachtungen über die Haltbarkeit bei Zimmer- und Brutschrankwärme sind noch im Gange; wir wollen nach Abschluß der Versuche darüber zusammenfassend berichten. Jedenfalls scheint die Aussicht zu bestehen, Sera an einer Zentralstelle herzustellen oder wenigstens dort zu überprüfen und dann für längere Zeit gebrauchsfertig zu konservieren, was die praktische Anwendung des Verfahrens wesentlich erleichtern würde.

Die Frage, ob die Reaktion in Röhrchen nach dem Zentrifugierverfahren oder auf dem Objektträger anzusetzen sei, nimmt in der bisherigen Literatur einen ungebührlichen Raum ein; genau wie bei den 4 Blutgruppen ist das Wesentliche nicht, welches der beiden Verfahren angewendet wird, entscheidend ist vielmehr, daß bei dem jeweils angewendeten Verfahren das faktorfreie Blut eindeutig negativ, das faktorhaltige Blut kräftigst positiv reagiert. Das läßt sich bei beiden

Verfahren sicher erreichen, aber nicht mit jedem Serum. Persönlich wende ich beide Verfahren an, wobei ich an Stelle der Objektträger die schon 1926 von mir empfohlenen weißen Platten der Staatlichen Porzellanmanufaktur (Form Nr. 0,499 und 0,2933) benutze, bevorzuge aber doch das Zentrifugierverfahren, besonders auch zur Sicherstellung negativer Reaktionen.

2. Der Faktor P. Da Kaninchen verhältnismäßig selten ein Anti-P bilden, so empfiehlt sich Immunisierung von Meerschweinchen, die häufiger auf P anzusprechen scheinen, und zwar mit einem Blutgemisch von verschiedenen Personen der Blutgruppe O. Unter mehreren Proben von Menschenblut darf man ziemlich sicher ein P erwarten. Schneller gelangt man zum Ziel, wenn man nach *Landsteiner-Levine normale Pferdesera* benutzt. Nicht jedes Pferdeserum enthält ein Anti-P. Man prüft deshalb am besten von vornherein gleich 5—10 Sera. Das Serum wird inaktiviert und $\ddot{\text{a}}$ mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Jedes Serum wird in Parallelversuchen mit Erythrocyten von 5—10 verschiedenen Personen absorbiert. Bei den von mir untersuchten Serumproben genügte zumeist Absorption mit $\frac{1}{10}$ Volumen, *Landsteiner-Levine* haben mit etwa größeren Mengen absorbirt ($\frac{1}{2}$ Volumen). Absorptionsdauer: 1 Stunde bei Zimmertemperatur ist zumeist ausreichend. Von dem absorbierten Serum wird je 0,1 ccm mit der gleichen Menge einer 1 proz. Blutkörperchenaufschwemmung geprüft. Kennt man P-haltiges Blut noch nicht, so prüft man gegen mehrere Blutkörperchenproben. Zur Absorption und zur Prüfung benutzt man am besten Blut der Gruppe O. Verwendet man zur Absorption Blut einer anderen Gruppe, z. B. AB, dagegen zur Prüfung Gruppe O, so kann man durch ein bisweilen auch im Pferdeserum vorhandenes Anti-O getäuscht werden; hat man umgekehrt mit O absorbiert, so könnte ein normales α oder β störend wirken, wenn man zur Prüfung Blut A bzw. B benutzt.

Stellt man derartige Versuchsreihen in nicht zu kleinem Umfang an, so wird man in der Mehrzahl der Versuche finden, daß die Absorption das Pferdeserum völlig erschöpft hat, einzelne Sera haben aber bei Absorption mit bestimmten Blutproben ein Agglutinin für manche anderen Proben behalten, während das Blut der Vorbehandlung nicht mehr agglutiniert wird. Diese Sera sind verdächtig, ein Anti-P zu enthalten. Zeigen die betr. Sera unter sich ein im wesentlichen übereinstimmendes Verhalten bei Prüfung mit einer größeren Anzahl von Blutproben, so liegt höchstwahrscheinlich das Agglutinin Anti-P vor.

3. Die Faktoren A_1 und A_2 . Das ursprüngliche von *v. Dungern* und *Hirschfeld* angewandte Verfahren ist die Absorption des Agglutinins α mit Erythrocyten A_2 . Wer mit der Methode arbeiten will, sollte sich mit diesem Verfahren unter Benutzung der quantitativen Technik nach

Thomsen, Friedenreich und Worsaae vertraut machen. Die Anwendung der quantitativen Technik ist aber nicht für jeden Einzelfall notwendig. Im allgemeinen gibt ein mit A₂ absorbiertes Serum α ohne besondere Auswertungsversuche bei direkter Mischung mit dem fraglichen Blut schon eindeutige Befunde. Als Serum α dient für die Typendiagnose in den Gruppen A und AB ein kräftiges Serum der Gruppe B; handelt es sich um die Typenbestimmung in der Gruppe A, so kann anstatt dessen auch ein Serum der Gruppe O benutzt werden. Das unverdünnte Serum wird mit $\frac{1}{20}$ Volumen des Erythrocytensediments A₂ absorbiert (z. B. 0,25 ccm Sediment + 5,0 Serum; Absorption 1 Stunde Zimmer oder 20 Stunden Eisschrank über Nacht). Das absorbierte Serum darf Blut A₂ nicht mehr agglutinieren, muß aber Blut A₁ kräftig beeinflussen (Zentrifugierverfahren). Sollte die Absorption nicht ausgereicht haben, so wird sie mit einer kleinen Blutmengen wiederholt; unter Umständen kann auch ohne erneute Absorption das Serum soweit verdünnt werden, daß es A₂ nicht mehr agglutiniert. Bei jedem diagnostischen Versuch sind bekannte Blutproben A₁ und A₂ mitzuführen.

Das beschriebene Verfahren setzt voraus, daß eine Blutprobe A₂ schon bekannt ist. Wenn nicht, so läßt sie sich durch Probieren ermitteln, indem man eine Reihe von Absorptionsversuchen mit verschiedenen A-Proben ansetzt. Ist A₂ nicht bekannt, so kann man die Absorption mit A₂-Blut auch durch Zusatz geeigneter Mengen von A-haltigen Lösungen ersetzen. *Thomsen* empfiehlt hierfür A-Serum, welches zur Verdünnung des Testserums benutzt wird, *Ottensooser* und *Zurukzoglu*¹ Pepsin, welches nach *Brahn* und *Schiff* die A-Substanz enthält und ebenso wie nach *Eislers* Feststellung das Pepton Witte das Isoagglutinin α hemmt. Ich selbst benutze ebenfalls Pepsin. Eine 1 proz. Stammlösung wird 30 Minuten im Dampftopf sterilisiert; von entstandenen Niederschlägen kann abgegossen werden. Die Lösung hemmt noch in sehr hohen Verdünnungen jede A-Agglutination; wird noch stärker verdünnt, so erreicht man ein Gebiet, in welchem die Agglutination von A₁ nicht mehr gehemmt wird, während die Agglutination von A₂ ausbleibt. Als Beispiel diene der folgende Versuch: In einem Vorversuch war festgestellt worden, daß das benutzte Pepsinpräparat in der Menge 10^{-4} 0,1 noch die A-Reaktion ohne Unterschied des

Pepsinlösung	10 ⁻⁴ 0,1			10 ⁻⁵			10 ⁻⁶		
	1/1	1/2	1/4	1/1	1/2	1/4	1/1	1/2	1/4
Blutkörperchen A ₁	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Blutkörperchen A ₂	—	—	—	—	—	(+)	(+)	(+)	++

¹ Klin. Wschr. 1932, S. 1715.

Typus aufhob. Es wurden nun zu der konstanten Dosis 0,1 ccm des $\ddot{\alpha}\ddot{\alpha}$ verdünnten Serums B α Pepsin in fallenden Mengen zugesetzt. Zu den Gemischen kamen Erythrocyten A₁ bzw. A₂ in 1 proz. Aufschwemmung. Ablesung nach Zentrifugieren.

Die Unterschiede zwischen den beiden Reihen sind nicht immer so stark, sie können durch Stehenlassen des Serum-Pepsingemisches über Nacht, auch bei 37°, verschärft werden, jedenfalls aber lässt sich ohne Schwierigkeit eine Pepsinmenge ermitteln, die man zu dem Serum zusetzen kann, damit A₂ nicht mehr agglutiniert wird. In unserem Beispiel wäre 10⁻⁵ 0,1 oder 10⁻⁵ 0,05 die geeignete Menge.

Zur Sicherung der Diagnose kommen noch mehrere andere Methoden in Betracht, wofür ich auf *Friedenreich* und *Zacho*¹ sowie *Akune*² verweise. Ich nenne hier die Prüfung des fraglichen Serums auf A-Gehalt im Hämolysehemmungsversuch mit A-spezifischem Schafhämolsin, ein einfaches Verfahren, das auch zur ersten Ermittlung der beiden A-Typen dienen kann, und die Verwendung von „Anti-O-Serum“ zum Nachweis von A₂ durch eine positive Agglutinationsreaktion. Diese für manche Fälle sehr wertvolle Methode kann leider zur Unterscheidung von A₁B und A₂B nicht benutzt werden.

4. *Nachweis der Merkmale S und s im Speichel.* (Vgl. S. 425.) Die Blutgruppe wird zunächst aus dem Blut ermittelt. Für Personen der Gruppen A und AB braucht man ein Serum α , für solche der Gruppen B und AB ein Serum β . In einem Vorversuch wird die *eben kräftig agglutinierende Serumdosis* ermittelt („Gebrauchsdoxis“). Zu dieser Dosis (Volumen 0,1 ccm) kommt 0,1 ccm des 100fach verdünnten Speichels. (Die Speichelprobe wird möglichst bald nach der Gewinnung 10 Minuten im Wasserbad oder Dampftopf gekocht und von Niederschlägen durch Abgießen, notfalls durch Zentrifugieren, befreit.) Das Gemisch Serum-Speichelverdünnung bleibt über Nacht im Eisschrank, alsdann werden die homologen Erythrocyten (0,1 ccm der 1proz. Aufschwemmung) hinzugesetzt. Ablesung nach Zentrifugieren. Ein Kontrollröhrenchen ohne Speichelzusatz wird mitgeführt.

Handelt es sich um den Typus S, so ist die Agglutination vollständig unterdrückt. Es empfiehlt sich, bei jedem Versuch bekannte Speichelproben der beiden Typen mit anzusetzen. Die Reaktion fällt nur ganz ausnahmsweise unsicher aus, dann führt Ansetzen einer Verdünnungsreihe des Speichels gewöhnlich zu einem klaren Ergebnis.

Der Nachweis des S-Typus in der Gruppe O ist etwas schwieriger, es ist hierfür ein gutes Anti-O-Serum erforderlich. Genaue Angaben zur Gewinnung eines solchen Serums bringt *Sasaki*³.

¹ a. a. O.

² Z. Immun.forsch. 73, 75 (1931).

³ Z. Immun.forsch. 77, 101 (1932).