

Sex Reversal Syndrom bei einem fünfjährigen Friesenpferd

Kathrin Dietze¹, Clemens Kampmann¹, Heidi Kuiper² und Mathias Kuhn¹

Tierklinik Wahlstedt¹ und Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover²

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt einen Fall von Sex Reversal Syndrom bei einem fünfjährigen Friesenpferd, das wegen hengstähnlichen Verhaltens vorgestellt wurde. Als äußere Genitalien besaß das Pferd perineal einen hypoplastischen Penis mit dorsal liegender urethraler Öffnung und inguinal ein Euter, das etwas weiter cranial lokalisiert war. Bei der Palpation und transrektalen Sonographie wurden Gonaden-ähnliche Strukturen festgestellt, die sich dorsolateral im Abdomen an der typischen Lokalisation der Ovarien befanden. Das Verhalten war hengstähnlich. Die Testosteronkonzentrationen im Blut (0,025 ng/ml) waren zum Zeitpunkt der Vorstellung niedriger als die Referenzwerte eines Wallachs aber höher als die einer Stute. Östrogen- (15,6 ng/l) und Progesteronkonzentrationen (0,2 ng/ml) lagen im Bereich eines sich im Östrus befindlichen weiblichen Pferdes. Eine bilaterale Gonadektomie wurde laparoskopisch per Flanke am sedierten Pferd in Kombination mit einer Infiltrationsanästhesie durchgeführt. Das Pferd wurde antiphlogistisch und antibiotisch versorgt. Der Verlauf war unproblematisch. Bei den intraabdominal liegenden Gonaden handelte es sich histopathologisch um hochgradig atrophisches Hoden- und Nebenhodengewebe. Der Genotyp des Pferdes wurde molekulargenetisch und mittels PCR über eine Blutprobe bestimmt und zeigte einen 64,XX/SRY-negativen Karyotyp. Anhand der zytogenetischen Untersuchung und der histopathologischen und adspektorischen Befunde wurde ein Sex Reversal Syndrom diagnostiziert, d.h. es handelt sich bei diesem Pferd um einen Hengst mit XX Genotyp, was bei Pferden vermutlich autosomal rezessiv vererbt wird. Bei der Nachuntersuchung sechs Wochen post operationem lagen die Werte für Östradiol bei 22,27 pg/ml und für Progesteron und Gesamttestosteron bei < 0,2 ng/ml. Das Pferd zeigte sich vom Verhalten deutlich ausgeglichener.

Schlüsselwörter: Pferd, Intersexualität, Sex Reversal, Genotypus, Laparoskopie

Sex reversal syndrome in a five year old Friesian horse

Intersexuality (hermaphroditism, pseudohermaphroditism, sex reversal syndrome) occurs due to disruptive sexual development. Organs of both genders are present in a single individual. External or internal sexual organs can be affected. Sexually intermediate forms occur in various mammal species, such as pigs, cattle, goat, or whales, but are rarely seen in horses. The most frequent form of intersexuality in the horse is pseudohermaphroditism, i.e. gonads of only one sex are present. Female pseudohermaphroditism corresponds to a horse that has female gonads and internal sexual organs and an XX karyotype, but bears male external organs. Male pseudohermaphroditism, which corresponds to male gonads, female external organs and an XY karyotype has been described most frequently in horses. This syndrome is also referred to as testicular feminising syndrome and is related to an androgen receptor deficiency. In horses with a sex reversal syndrome, chromosomal and gonadal sex do not correspond to each other. An XX sex reversal syndrome is probably caused by mutation of autosomal genes resulting in disruptive development of the testes. In contrast, an XY sex reversal syndrome is related to a deletion of the SRY gene (sex determining region Y). Various chromosomal variations related to intersexuality such as 64,XX/64,XY, 63,X0/64,XY, or 63,X0/64,XXY genotypes have been described. Usually, these horses are presented for consultation because of infertility or erratic behaviour. In February 2010, a five year old Friesian horse was presented for consultation at the Tierklinik Wahlstedt because of its stallion-like behaviour. Its general condition and vital signs were good. The horse showed age appropriate development. Physical examination showed an abnormal combination of external genitalia: a hypoplastic, hypospadiac penis perineally, and an udder, which was positioned slightly more cranially than usual. Findings of the rectal palpation included gonad-like structures in the dorsolateral aspect of the abdomen in a position typical for the ovaries, which could also be seen in ultrasound examination. An inguinal canal was present on the right side. Laboratory findings included estradiol and progesterone levels of 15.6 ng/l or >0.2 ng/ml, respectively. This corresponds to levels seen in mares being in estrus. The level of testosterone was 0.025 ng/ml, which is lower than reference values given for both cryptorchid (0.1-0.3 ng/ml) or castrated (0.04 ng/ml) male, but higher than those of female horses (< 0,02 ng/ml). In contrast, testosterone concentration was 0.14 ng/ml in a blood sample taken by the transferring veterinarian in May 2009. A bilateral gonadectomy was carried out laparoscopically and yielded gonads closely resembling testes. Histopathological examination showed atrophied testes and epididymal tissue. Examination of chromosomes showed a 64,XX genotype. SRY translocation could be ruled out by molecular genetics employing PCR. According to cytogenetic, histopathological, and adspektory findings, a sex reversal syndrome was diagnosed. This is assumed to be passed on by autosomal recessive genetics. The horse was treated antibioticly and antiphlogistically with penicillin/dihydrostreptomycine and flunixin, respectively. Development was without complications, and the horse was discharged after 6 days. A control of hormonal concentrations after six weeks yielded values of 22.27 pg/ml for estradiol and < 0.2 ng/ml for both progesterone and testosterone. The horse presented much calmer.

Keywords: horse, intersexuality, sex reversal syndrome, genotype, laparoscopy

Einleitung

Störungen in der Geschlechtsentwicklung können zu sexuellen Zwischenformen führen. Dabei handelt es sich um das Vorkommen von Organen beider Geschlechter in unterschiedlicher Ausprägung in einem Individuum, wobei sowohl die äußeren als auch die inneren Geschlechtsorgane betroffen sein können. Sexuelle Zwischenstufen kommen bei vielen

Säugetierarten vor, vor allem bei Schwein, Rind und Ziege (Dahme und Weiß 1999, Benirschke 2007), aber auch bei Katzen und Hunden (Meyers-Wallen 2001) oder Walen (Benirschke 2006). Beim Pferd tritt dies äußerst selten auf (Braun et al. 1984, Dietz und Huskamp 2006) und erscheint meist als Pseudohermaphroditismus, d.h. dass nur Gonaden eines Geschlechtes vorhanden sind. Abgesehen von den

Gonaden findet man phänotypisch eine Mischung aus männlichen und weiblichen Geschlechtsorganen.

Man unterscheidet Pseudohermaphroditismus masculinus, auch als testikuläres Femininisierungssyndroms bzw. TFM (testicular feminization mutation) beschrieben, bei dem Hoden vorhanden sind, in der Regel aber keine Spermiogenese erfolgt. Es liegt ein XY-Karyotyp vor, wobei jedoch durch einen Androgenrezeptor-Protein-Defekt die Maskulinisierung der Geschlechtsorgane ausbleibt (Chandley et al. 1984, Dahme und Weiß 1999). Die Hoden können abdominal, inguinal oder selten auch subkutan liegen (Dietz und Huskamp 2006). Die äußeren Geschlechtsmerkmale entsprechen mehr dem weiblichen Tier. Dies ist die häufigste sexuelle Zwischenform beim Haustier (Dahme und Weiß 1999). Alternativ kommen beim Pseudohermaphroditismus femininus weibliche Gonaden mit voll ausgebildeten Eileitern, Uterus und Vagina vor, während das äußere Genitale männlich ist. Der Genotyp dieser Tiere entspricht XX. Stimmt hingegen das chromosomale Geschlecht nicht mit dem gonadalen überein, spricht man vom Sex Reversal Syndrom (Kuiper 2001). Meist sind die Tiere chromosomal weiblich und besitzen Hoden oder Hodenmischgewebe. Das XX Sex Reversal Syndrom entsteht wahrscheinlich durch Mutation autosomaler Gene wodurch die Hodenentwicklung gestört ist. Beim Pferd gibt es auch chromosomal männliche Tiere mit Ovarien oder undifferenzierten Gonaden, was dem XY Sex Reversal Syndrom entspricht. Diese „Hengste“ können fruchtbare Stuten sein und den Defekt an ihre Nachkommen weitergeben. Das XY Sex-Reversal-Syndrom entsteht durch Deletion des SRY-Gens (sex determining region Y) (Sharp et al. 1980, Palhoux et al. 1995). Für die Fälle, bei denen das SRY-Gen erhalten ist, ist der Pathomechanismus bisher unbekannt (Kuiper und Distl 2007). In Verbindung mit Intersexualität beim Pferd sind weitere chromosomale Variationen beschrieben, wie z.B. 64,XY/SRY-positiv (Switonski et al. 2005), 64,XX/SRY-negativ (Meyers-Wallen et al. 1997, Bouen et al. 2000), 64,XX/64,XY (Dunn et al. 1981), 63,X0/64,XY (Dunn et al. 1981), 63,X0/64,XXY (Herzog et al. 1989) oder 64,XX-65,XXY (Bounters et al. 1972, 1975). Eine erbliche Komponente wird diskutiert (Kieffer et al. 1976, Kent et al. 1986, Trommershausen-Bowling et al. 1987, Bouen et al. 2000, Kuiper 2001). Für das Sex Reversal Syndrom wird ein autosomal rezessiver Erbgang angenommen (Kuiper und Distl 2007).

Vorstellungsgrund für diese Tiere in der Praxis sind meist Unfruchtbarkeit oder Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Chandley et al. 1975, Braun et al. 1984). Im Umkehrschluss werden Intersexe, die nicht auffällig werden, vermutlich häufig nicht erkannt. In diesem Fallbericht wird ein Sex Reversal Syndrom bei einem Friesenpferd beschrieben und im Vergleich mit bisher beschriebenen Fällen vorgestellt.

Anamnese und Diagnostik

Anfang Februar 2010 wurde ein 5-jähriger Frieze (Abb. 1) aufgrund in letzter Zeit auffälligen hengstigen Verhaltens vorgestellt. Zum Zeitpunkt der Vorstellung zeigte das Pferd ein ungestörtes Allgemeinbefinden. Die Vitalparameter lagen im Normbereich. Das Körpergewicht betrug 550 kg.

Adspektorisch war das Pferd in einem guten Allgemeinzustand

und seinem Alter gemäß entwickelt. Die dem Sexualdimorphismus für Hengste entsprechende Oberhalsmuskulatur war nicht ausgeprägt entwickelt. Auffällig stellten sich die sekundären Geschlechtsorgane dar. Zum einen war inguinal ein kleines Euter ausgebildet (Abb. 2). Zum anderen zeigte sich perineal keine Vagina, sondern im Bereich der Klitoris ein kleiner Penis mit Glans-penis-artiger Struktur, der sich ca. 1 cm vorlagern ließ. Dieser besaß eine urethrale, durch Hypospadie gekennzeichnete, Öffnung. Eine Scheidenöffnung an sich war nicht vorhanden (Abb. 3). Der Harnabsatz



Abb. 1 Frieze, 5-jährig, mit rasierter Wunde und Wundabdeckung nach Laparoskopie.
Five year old Friesian horse. Adhesive wound cover over area of laparoscopy.



Abb. 2 Inguinales Euter / Inguinal udder



Abb. 3 Perinealregion mit kurzem Penis und Hypospadie.
Perineal region with short, hypospadiac penis.

war ungestört. Bei der rektalen Untersuchung waren Gonaden-ähnliche Strukturen entsprechend der Lokalisation der Eierstöcke palpierbar. Diese Strukturen ließen sich ebenfalls im Ultraschall darstellen. Auf der rechten Seite war ein Leistenkanal vorhanden.

Labordiagnostik

Zur Bestimmung von Östradiol, Progesteron und Gesamttestosteron wurde eine Blutprobe (VetMed Labor, IDEXX Laboratories, Ludwigsburg) eingesandt. Östradiol und Progesteron entsprachen mit 15,6 ng/l bzw. >0,2 ng/ml den Werten einer sich im Östrus befindenden Stute. Gesamttestosteron lag mit 0,025 ng/ml sowohl unter den Referenzwerten für kryptorchide (0,1-0,3 ng/ml) als auch für kastrierte (0,04 ng/ml) männliche Pferde, aber über dem für weibliche Pferde (<0,02 ng/ml). Im Vergleich dazu lag der Testosteron-Wert bei der im Mai 2009 vom Haustierarzt durchgeführten Blutentnahme bei 0,14 ng/ml, was im Referenzbereich für kryptorchide männliche Tiere liegt und für funktionelles Hodengewebe spricht.

Chromosomendarstellung

Die Chromosomendarstellung erfolgte am Institut für Tierzucht und Vererbungs-forschung der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover aus den Blutlymphozyten einer steril entnommenen Vollblutprobe entsprechend der Methoden von *Kuiper und Distl* (2003). Die Auswertung erfolgte an 100 Metaphasen nach GTG- und C-Bänderung.

Alle Teilungsphasen wiesen einen weiblichen Chromosomensatz von $2n=64, XX$ auf (Abb. 4). Strukturelle Abweichungen konnten in den untersuchten Metaphasen nicht nachgewiesen werden.

Molekulargenetische Untersuchungen

Der Nachweis des SRY-Gens, welches eine wichtige Bedeutung in der Entwicklung des männlichen Geschlechts hat, erfolgte mit Hilfe einer Polymerase Ketten Reaktion (PCR), die ebenfalls am Institut für Tierzucht und Vererbungs-forschung,

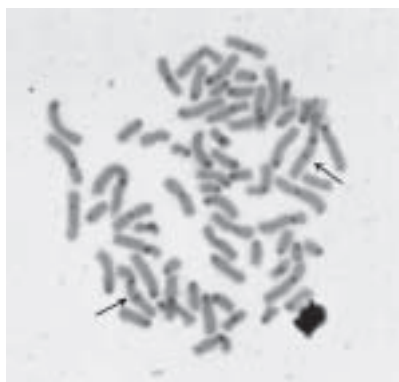


Abb. 4 Chromosomenanalyse, Metaphase in C-Banden Färbung. Pfeile markieren die X-Chromosomen mit doppelter dunkler Bande auf dem langen Arm, spezifisch für das equine X-Chromosom.
Chromosome analysis, metaphase in C band staining. Arrows point to X chromosome with double bands on the long arm, distinctive of the equine X chromosome.

Tierärztliche Hochschule Hannover, durchgeführt wurde. Für die PCR-Amplifizierung eines 160 Basenpaar (bp) Abschnittes des SRY-Gens wurde folgendes Primerpaar aus der Sequenz des equinen SRY-Gens (Accession No. Z26908) eingesetzt:

Horse_Sry_F 5'-ATG GTG TGG TCT CGT GAT CAC-3'
Horse_Sry_R 5'-CTC TTG ATG CAT AGC CCG TAG-3'.

Mit Hilfe des Kontrollprimerpaares (Horse_100K16_F5'-CGAGACAGACGAGAGC und Horse_100K16_R5'-CTGGGAGCCTAAGAAC9) wurde zudem ein 504 bp Abschnitt auf dem equinen Chromosom 4 amplifiziert, um die Amplifikationsfähigkeit der isolierten DNA zu bestätigen.

Das auf dem Y-Chromosom lokalisierte, geschlechtsdeterminierende equine SRY-Gen konnte mit Hilfe einer PCR nicht nachgewiesen werden (Abb. 5).

Therapie und Verlauf

Laparoskopie

Ein 12-gauge, 8 cm langer Venenkatheter (BraunüleMT, B.Braun, Melsungen, Germany) wurde dem Pferd in die rechte Halsvene gelegt. Das Pferd wurde in einen Behandlungsstand verbracht und mit $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ Detomidin (Cepesedan RP®, cp-pharma, Burgdorf) und $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ Butorphanol (Alvegesic PH®, cp-pharma, Burgdorf) sediert. Zusätzlich

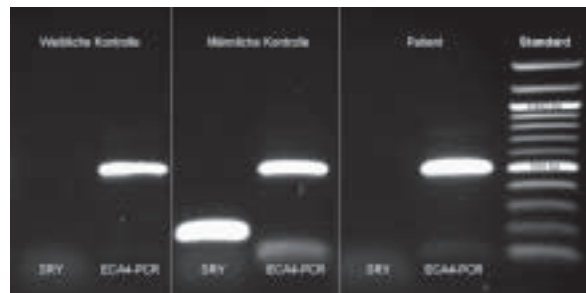


Abb. 5 Nachweis des fehlenden SRY-Gens mittels PCR. Links weibliche, Mitte männliche Kontrolle. Rechts Probe des Patienten, keine Amplifikation eines Produktes des SRY-Gens.
PCR: confirmation of absence of the SRY gene. Female control (left), male control (center). Sample of patient (right): amplification of product of SRY-gene absent.



Abb. 6 Entnommene Gonaden. Maßstab entspricht 5 mm.
Laparoscopically removed gonads. Scale bar corresponds to 5 mm.

erfolgte an den Insertionsstellen für den laparoskopischen Eingriff an den Flanken eine Infiltrationsanästhesie mit Lidocainhydrochlorid (Lidocainhydrochlorid 2%®, Bela-Pharm, Vechta) entsprechend 1 ml cm⁻¹ Hautschnitt. Die Laparoskopie wurde unter sterilen Kautelen durchgeführt. Bei der Gonadektomie konnten sowohl rechts als auch links laparoskopisch mittels Kauterisierung und Ligierung der versorgenden Strukturen abdominale hodenähnliche Gebilde, die ca. 6cm x 5cm x 4cm groß waren, entwickelt werden (Abb. 6). Diese wurden zur histopathologischen Untersuchung eingesandt. Die Haut wurde mit Supolene 4 Metric DS 50 91434 (Resorba®, Nürnberg) mit Einzelheften verschlossen.

Nachsorge

Zur Infektionsprophylaxe wurden im Abstand von zwei Tagen 10000 IE/kg KG Langzeitpenicillin und Dihydrostreptomycin (aniMedica, Bösensell) intramuskulär injiziert. Als Analgetikum wurden 1,1 mg/kg KG Flunixin (Flunidol RP®, cp-pharma, Burgdorf) oral anhand der Dosierungsangaben am Tubengriff für ein 550 kg schweres Tier verabreicht. Zur Antikoagulations-Prophylaxe erhielt das Pferd zweimal täglich 12500 IE Heparin-Natrium ratiopharm® (ratiopharm GmbH, Ulm) als subkutane Injektion. Die Werte des Differentialblutbildes am 1. Tag post operationem lagen im Normbereich. Beim täglichen Wechsel der Wundabdeckung zeigte sich eine geringgradige, nicht druckdolente Weichteilschwellung auf der linken Seite, die zum Zeitpunkt der Entlassung nahezu abgeklungen war. Das Pferd wurde entlassen und dem Haustierarzt zum Fäden ziehen und zur weiteren Versorgung zurücküberwiesen. Eine Kontrolle der Hormonblutwerte nach sechs Wochen ergab Werte von 22,27 pg/ml für Östradiol und jeweils <0,2 ng/ml für Progesteron und Gesamttestosteron.

Histopathologie

Dem histopathologischen Untersuchungsbericht zufolge (Prof. Dr. W Baumgärtner, Institut für Pathologie, Tierärztliche Hochschule Hannover) handelte es sich bei den beidseitigen Gonadenproben um hochgradig atrophisches Hoden- und Nebenhodengewebe.

Diskussion

In diesem Fallbericht wurde zum ersten Mal ein Intersex, und zwar ein Sex Reversal Syndrom, bei einem Friesenpferd vorgestellt. Das 5-jährige Pferd wurde von den Besitzern bisher als weibliches Tier angesehen. Trotz des hypospaden Penis erfolgte der Harnabsatz ungestört. Die Haut im perinealen Bereich war ohne besonderen Befund. Vorstellungsgrund war das hengstähnliche Verhalten des Pferdes. Die Laboruntersuchungen bezüglich der Hormonwerte ergaben im Vorjahr einen höheren Gesamttestosteron-Wert (0,14 ng/ml) als zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik (0,025 ng/ml). Dies könnte auf circadiane bzw. saisonale Schwankungen in der Sekretionsrhythmik, die vor allem bei jungen Pferden vorkommt, zurückzuführen sein. Durch laparoskopische Kastration konnten die Verhaltensauffälligkeiten behoben und das Pferd nach Genesung reiterlich genutzt werden.

Bei dem Pferd wurde Hodengewebe und ein 64,XX/SRY-negativer Chromosomensatz nachgewiesen. Somit handelt es sich bei dem fünfjährigen Friesen um einen XX-Hengst. Die Geschlechtsbestimmung ist bereits in der Zygote festgelegt, so dass das Geschlecht entweder XX oder XY ist. Die Entwicklung der Embryos verläuft bis zur Gonadenentwicklung gleich, wobei das SRY-Gen das genetische Signal für die Hodenentwicklung gibt. Im Weiteren hängt der männliche Phänotyp vom Anti-Müller-Hormon, das von den Sertoli-Zellen sezerniert wird, ab. Testosteron wird von den Leydig-Zellen sezerniert und stimuliert unter anderem die Ausbildung von Samenleiter und Nebenhoden. Sind keine Hoden und somit keine maskulinisierenden Hormone vorhanden, entwickeln sich weibliche Genitalia. Der genetische Mechanismus, wodurch eine Hodenentwicklung in Abwesenheit des SRY-Gens stattfindet, ist nicht bekannt. Analog zum XX Sex Reversal mit SRY-negativem Genom beim Menschen und anderen Arten, bei denen diese Störung der Differenzierung der Gonaden vorkommt, wird auch beim Pferd von einer autosomalen Mutation ausgegangen, die die normale SRY-Funktion übernimmt und vermutlich auf einem autosomal rezessivem Erbgang beruht. Dies wäre in der Friesenzucht, bei der es sich um kleine Populationen mit einem relativ hohen Prozentsatz an Inzucht handelt, sicherlich relevant.

Sexuelle Zwischenformen treten beim Pferd vergleichsweise selten auf (Braun et al. 1984, Dietz und Huskamp 2006, Kuiper und Distl 2007). Am häufigsten ist als intersexuelle Form beim Pferd der Pseudohermaphroditismus masculinus beschrieben. In vielen Fällen werden jedoch keine zytogenetischen Untersuchungen durchgeführt, so dass durchaus Fälle von Sex Reversal Syndrom übersehen und nicht diagnostiziert werden. Pferde mit Intersexualität werden in der Regel wegen hengstigen Verhaltens oder Unfruchtbarkeit vorgestellt. Auch durch einen hohen Spiegel an Östrogenen, die in Androgene konvertiert werden, kann hengsttypisches Verhalten hervorgerufen werden (McDonnell 2003), weshalb Ovarialtumore differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind (z.B. Meinecke 1986, Bartmann et al. 2001).

Constant et al. (1994) stellten einen 2-jährigen Quarterhorse Hengst mit XX Sex Reversal vor. Hoden waren äußerlich nicht zu palpieren. Penis und Präputium waren klein, aber normal ausgebildet. Cranial des Präputiums war ein geringgradig ausgebildetes Euter zu erkennen. Hengstverhalten und partielle Erektion konnten beobachtet werden. Gesamttestosteron lag bei 0,12 ng/ml, was für funktionelles testikuläres Gewebe spricht. Die Östradiolkonzentration lag mit 12,2 pg/ml unter dem Referenzwert für intakte Hengste (> 200 pg/ml). Niedrige Östrogen-Konzentrationen sprechen für kleinen Durchmesser der Hoden, was mit herabgesetzter Fruchtbarkeit assoziiert ist (Douglas 1991). Die Karyotypisierung ergab einen 64,XX Chromosomensatz. Das Pferd wurde euthanasiert und eine Nekropsie durchgeführt. Im Inguinalkanal befanden sich bilateral symmetrische Hoden. Als akzessorische Geschlechtsorgane waren seminale Vesikel, Prostata und bulbourethrale Drüsen vorhanden, die kleiner als normal waren. Die Hoden waren hypoplastisch, und es war kein Hinweis auf eine Spermiogenese festzustellen.

Vaughan et al (2001) schilderten ein XX Sex Reversal Syndrom bei einem 3-jährigen Pony, das einen männlichen Habitus

zeigte, aber kein Scrotum und ein geringgradig entwickeltes Euter aufwies. Eine Penis-ähnliche Struktur war in der ventralen perinealen Region vorhanden. Transrektal ließen sich keine inneren Geschlechtsorgane darstellen. Die Werte für Testosteron bzw. Östradiol lagen bei 0,03 ng/ml bzw. 22,62 pg/ml, was für Abwesenheit funktionellen testikulären Gewebes oder kleine Hoden spricht. Bei der histopathologischen Untersuchung der in Vollnarkose aus dem Inguinalspalt entnommenen Hoden wurde hypoplastisches Hodengewebe festgestellt, das keinen Hinweis auf Spermio-genese aufwies. Bei der molekulargenetischen Untersuchung konnten keine Y-Chromosom-Sequenzen nachgewiesen werden.

Sharp et al. (1980) beschrieben ein XY Sex Reversal Syndrom bei einem 5-jährigen Warmblut, das wegen Unfruchtbarkeit vorgestellt wurde. Bei der rektalen Untersuchung fielen ein unterentwickelter Uterus und kleine Ovarien auf. Eine Uterusbiopsie war unauffällig. Das Pferd wurde tragend und brachte im folgenden Jahr ein normales XX Fohlen zur Welt. Blutproben ergaben einen XY-Karyotyp. Allerdings zeigten Tests für das Y-Antigen deutlich weniger Antikörper-Bindung als bei normalen XY-Hengsten. Normale Stuten zeigten im Gegensatz dazu keine Antikörper-Bindung. Demnach war zwar H-Y-Antigen vorhanden, aber nicht in dem Maße wie in Zellen normaler Hengste.

Palhoux et al. (1995) beschrieben ein XY Sex Reversal Syndrom bei einem Standardbred. Es handelte sich um eine 6-jährige Maidenstute, die seit 8 Monaten keinen Östrus zeigte. Ovarien und Uterus waren klein, die Cervix wies keinen Tonus auf. Eine Uterusbiopsie zeigte eine diffuse glanduläre Hyperplasie. Die Chromosomenanalyse ergab einen XY-Karyotyp. Bei der molekulargenetischen Untersuchung konnte festgestellt werden, dass das SRY-Gen nicht mehr auf dem Y-Chromosom vorhanden war, während das ZFY-Gen ('zinc finger' des Y-Chromosoms) nachgewiesen werden konnte. In Abwesenheit des SRY-Gens kann die Kaskade, die zur Ausbildung der Hoden führt, nicht ablaufen, so dass die Gene zur Ovarienbildung aktiviert werden. Ein einzelnes X-Chromosom ist vermutlich weniger effizient als ein normales XX-Chromosomensatz eines normal weiblichen Tieres bei der Ausbildung der Gonaden, so dass es zur gonadalen Dysgenese kommt, vergleichbar einem XO-Karyotyp (Power 1990).

Unterschiedliche Fälle von Pseudohermaphroditismus sind bei einem Quarter-Horse (Kieffer et al. 1976), einem Arabo-Haflinger (Braun et al. 1984), beim Warmblut (Göbel und Köhne 1994, Bartmann und Lorber 2003, Mayer et al. 2004), bei einem Appaloosa (Milliken et al. 1995) und einem Shetland-Pony (Smith und Perkins 2009) beschrieben, wobei die SRY-Region nicht immer untersucht wurde und somit zumindest teilweise auch ein Sex Reversal Syndrom vorgelegen haben könnte. Ein echter Hermaphroditismus wurde von Meyers-Wallen et al. (1997) bei einem 16 Monate alten Paso-Fino Pferd und von Dunn et al. (1981) bei einem Welsh-Pony und einem Standardbred beschrieben. Bei Meyers-Wallen et al. (1997) handelte es sich um ein XX/SRY-negatives Pferd mit vor allem weiblichen externen Geschlechtsorganen, die allerdings nicht vollständig ausgebildet waren. Im Gegensatz dazu waren die von Dunn et al. (1981) beschriebenen Tiere Chimären vom Typ 64,XX/64,XY und 63,X0/64XY, die bilateral Ovotestes, einen unterentwickelten Penis, bilaterale seminale Vesikel und Uterusgewebe aufwiesen.

Trommershausen et al. (1987) untersuchten in ihrer Studie 180 Pferde mit gonadaler Dysgenese hinsichtlich ihres chromosomalen und gonadalen Geschlechts, wobei in 98 Fällen eine Chromosomenaberration festgestellt wurde. Intersexe bedingt durch Chimärismus wurden sowohl von Moreno-Millan (1989) bei einem 7-jährigen Andalusier als auch von Power und Leadon (1990) bei einem Vollblutfohlen mit einem 64,XX/96,XXY Chromosomensatz beschrieben. Beide Tiere wiesen hodenähnliches Gewebe und sowohl weibliche als auch männliche Geschlechtsorgane auf.

Um solche Pferde reiterlich zu nutzen, kann bei Verhaltensauffälligkeiten, wie auch in dem hier vorliegenden Fall, eine Kastration durchgeführt werden. Teilweise können Pferde mit XY Sex Reversal Syndrom fruchtbare 'Stuten' sein (z.B. Sharp et al. 1980, Kent et al. 1986), jedoch sollten die Tiere aufgrund der hereditären Komponente aus der Zucht genommen werden. Zytogenetische Untersuchungen von Jungtieren wären einer Eliminierung dieses Defekts förderlich. Eine Früherkennung würde auch dazu beitragen, die Kosten vergeblicher Zuchtversuche zu senken.

Danksagung

Der Erstautor dankt Herrn Dr. H. Achilles (Bad Segeberg), Herrn Prof. Dr. W. Baumgärtner (Institut für Pathologie, Tierärztliche Hochschule Hannover), Frau Dr. H. Kuiper (Institut für Tierzucht und Vererbungs-forschung, Tierärztliche Hochschule Hannover), Frau Dr. B. Schulze (Berlin), Frau S. Sommer (Bibliothek, Tierärztliche Hochschule Hannover), Frau Dr. A. Wiethölter (Stralsund), dem Vet Med Labor GmbH (Division of IDEXX Laboratories, Ludwigsburg) und dem Team der Tierklinik Wahlstedt.

Literatur

- Abe S., Miyake Y.-I., Kageyama S.-I., Watanabe G., Taya K. und Kawakura K. (1999) Deletion of the Sry region on the Y chromosome detected in a case of equine gonadal hypoplasia (XY female) with abnormal hormonal profiles. *Equine vet. J.* 31, 336-338
- Bartmann C. P. und Lorber K. (2003) Laparoscopic gonadectomy in two half-sister horses with male pseudohermaphroditism of the testicular feminisation type. *Equine Vet. Educ.* 15, 299-304
- Bartmann C. P., Schoon H. A. und Hoppen H. O. (2001) Diagnose und chirurgische Behandlung von Ovariumtumoren des Pferdes. *Pferdeheilkunde* 17, 111-119
- Benirschke K. (2006) Beluga whale *Delphinaptera leucas*. In: *Comparative Placentation*, Benirschke K (Ed.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY
- Benirschke K. (2007) Alpine Ibex *Capra ibex ibex* East Caucasian Tur *Capra cylindricornis* Turkmenian Markhor *Capra falconeri*. In: *Comparative Placentation*, Benirschke K (Ed.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY
- Bounters R., Vanderplassche M. und de Moor J. A. (1972) An intersex (male pseudohermaphrodite) horse with 64,XX-65 XXY mosaicism. *Equine Vet. J.* 4, 150-153
- Bounters R., Vanderplassche M. und de Moor J. A. (1975) An intersex (male pseudohermaphrodite) horse with 64,XX/XXY mosaicism. *Equine Vet. J.* 7, 375-376
- Braun U, Förster M. und Schams D. (1984) Intersexualität beim Pferd: Morphologische, hormonanalytische und zytogenetische Untersuchungen bei einem Arabohaflinger. *Tierärztl. Prax.* 12, 342-349

- Buoen L. C., Zhang T. Q., Weber A. F. und Ruth G. R. (2000) SRY-negative, XX intersex horses: the need for pedigree studies to examine the mode of inheritance of the condition. *Equine Vet. J.* 32, 78-81
- Chandlee A. C., Fletcher J., Rossdale P. D., Peace C. K., Ricketts S. W., McEnery R. J., Thorne J. P., Short R. V. und Allen W. R. (1975) Chromosome abnormalities as a cause of infertility in mares. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 23, 377-383
- Constant S. B., Larsen R. E., Asbury A. C., Buoen L. C. und Mayo M. (1994) XX male syndrome in a cryptorchid stallion. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205, 83-85
- Dahme E. und Weiß E. (1999) Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haussäugetiere. Enke Verlag, 5. Auflage, Stuttgart, 620
- Dietz O. und Huskamp B. (2006) Handbuch Pferdepraxis. Enke Verlag, 3. Auflage, 1082 pp.
- Douglas R. H. und Umphenour N. (1991) Endocrine abnormalities and hormonal therapy. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 8, 237-249
- Dunn O. H., Smiley D., Duncan J. R. und McEntee K. (1981) Two equine true hermaphrodites with 64,XX/64,XY and 63,X0/64XY chimerism. *Cornell Vet.* 71, 123-135
- Göbel H. und Köhne M. (1994) Pseudohermaphroditismus masculinus beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 6, 407-410
- Herzog A, Höhn H., Klug E. und Hecht W. (1989) Gonosomenmosaik beim masculinen Pseudohermaphroditismus des Pferdes. *Tierärztl. Prax.* 17, 171-175
- Kent M. G., Shoffner R. N., Bouen .L und Weber A. F. (1986) XY sex-reversal syndrome in the domestic horse. *Cytogenet Cell genet* 42, 8-18
- Kieffer N. M., Burns S. J. und Judge N. G. (1976) Male pseudohermaphroditism of the testicular feminizing type. *Equine Vet J* 8, 38-41
- Kuiper H. (2001) Zytogenetische Untersuchungen an verschiedenen Haustierspecies unter besonderer Berücksichtigung der tierzüchterischen Relevanz. Diss. Med. Vet. Hannover
- Kuiper H. und Distl O. (2003). Intersexualität beim Pferd: Ursachen und Genetik. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 114, 50-56
- Kuiper H. und Distl O. (2007) Intersexualität beim Pferd. *Dtsch tierärztl Wschr* 114, 50-56
- Mayer R., Kolberg B., Stolla R., Hermanns W., Kuip., Drögemüller C. und Distl O. (2004) Intersexualität beim Pferd - Pseudohermaphroditismus masculinus bei einer Bayerischen Warmblutstute. *Tierärztl. Praxis G* 1, 48-53
- McDonnell S. M. (2003) Mare behaviour problems. In: *Current therapy in equine medicine*, Robinson NE (Ed.). Saunders Verlag, St. Louis, pp. 264-265
- Meinecke B. (1986) Zur Klinik der Ovarumoren der Stute. *Tierärztl. Prax.* 14, 501- 508
- Meyers-Wallen V. N., Hurtgen J., Schlapfer D., Tulleners E., Cleland W. R., Ruth G. R. und Acland G. M. (1997) Sry-negative XX true hermaphroditism in a Pasa Fino horse. *Equine Vet. J.* 29, 404-408
- Milliken J. E., Paccamonti D. L., Shoemaker R. S. und Green W. H. (1995) XX male pseudohermaphroditism in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207, 77-79
- Moreno-Millan M., Delgado Bermelo J. V. und Lopez Castillo G. (1989) An intersex horse with X chromosome trisomy. *Vet. Rec.* 124, 169-170
- Pailhoux E., Cribiu E. P., Parma P. und Cotinot C. (1995) Molecular analysis of an XY mare with gonadal dysgenesis. *Hereditas* 122, 109-112
- Power M. M. und Leadon D. P. (1990) Case Reports: Diploid-triploid chimaerism (64,XX/96,XXY) in an intersex foal. *Equine Vet. J.* 22, 211-214
- Sharp A. J., Wachtel S. S. und Benirschke U. K. (1980) H-Y antigen in a fertile XY female horse. *J. Reprod. Fert.* 58, 157-160
- Smith L. J. und Perkins J. D. (2009) Laparoscopic-assisted castration of a monorchid male pseudohermaphrodite pony. *Equine Vet Educ* 21, 295-299
- Switonski M., Chmurzynska A., Szczeral I., Lipczynski A., Yang F. und Nowicka-Posuszna A. (2005) Sex reversal syndrome (64,XY; SRY-positive) in a mare demonstrating masculine behaviour. In: *J. Anim. Breed. Genetics* 122, 60-63
- Trommershausen Bowling W., Millon L. und Hughes J. P. (1987) An update of chromosomal abnormalities in mares. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 35, 149-155
- Vaughan L., Schofield W. und Ennis S. (2001) SRY-negative XX sex reversal in a pony: a case report. *Theriogenology.* 55, 1051-1057

Dr. Kathrin Dietze
Tierklinik Wahlstedt GmbH
Wiesenweg 2-8
23812 Wahlstedt
kathrindietze1@web.de