

INTERSEXUALITEIT BIJ VARKENS

J. F. W. ESSENBURG



CENTRUM VOOR LANDBOUWPUBLIKATIES EN LANDBOUWDOCUMENTATIE
WAGENINGEN

INHOUD

1.	INLEIDING	1
2.	ONTSTAAN VAN ZOOGDIERINTERSEXEN	4
3.	ONTSTAAN VAN INTERSEXEN BIJ VARKENS	5
3.1.	Analyse van (proef)paringen	5
3.2.	Tweelingdracht van verschillend geslacht met placentaire vaatanastomose	10
3.3.	Inteelt	11
4.	HERKENNING VAN HET GENETISCH GESLACHT VAN INTERSEXEN	11
5.	VORMEN VAN INTERSEXUALITEIT BIJ VARKENS	12
5.1.	Geconstateerde vormen van intersexualiteit bij het varken	13
6.	SAMENVATTING	14
	LITERATUUR	15
	BIJLAGE	18

1. INLEIDING

Voor de genese der intersexen zijn de fundamentele onderzoekingen van GOLDSCHMIDT (1931) met *Lymantria dispar*, een vlinder, die over de gehele wereld verspreid voorkomt en waarvan de mannelijke en vrouwelijke exemplaren goed van elkaar zijn te onderkennen, van grote betekenis gebleken. Hij heeft systematisch fokproeven gedaan, de verkregen resultaten genetisch en cytologisch onderzocht.

In het kort samengevat werd door GOLDSCHMIDT (1931) bij zijn kruisingen van twee verschillende geografische rassen van *Lymantria* het volgende gevonden:

1. Er kunnen bij deze vlinder mannelijke en vrouwelijke intersexen ontstaan; de eerste zijn genetisch mannelijk, doch in hun uiterlijk en bouw min of meer vrouwelijk; de laatste zijn genetisch vrouwelijk en in hun uiterlijk en bouw min of meer mannelijk.
2. Van beide typen werden complete seriën verkregen, die beginnen met het genetische en eindigen met het andere geslacht via verschillende graden van intersexualiteit.
3. Een intersex is een individu, dat zijn ontwikkeling begonnen is met het genetische geslacht en zich vanaf een bepaald tijdstip, het keerpunt, verder ontwikkeld heeft in de richting van het andere geslacht.
4. Hoe vroeger in de ontwikkeling het keerpunt gelegen is, des te sterker is de mate van intersexualiteit van het volwassen dier.
5. Op het tijdstip, dat wij het keerpunt noemen, zijn vele organen reeds volledig ontwikkeld, terwijl andere nog bezig zijn zich te ontwikkelen of zich zelfs nog moeten differentiëren. Deze laatste kunnen zich volgens het andere geslacht verder ontwikkelen; bij de eerste is dit meestal niet meer mogelijk.
6. Een intersex is dus een mozaiek van organen en delen van organen behorende bij het genetische geslacht, die niet meer modificeerbaar zijn na het keerpunt en van organen en delen van organen behorende bij het andere geslacht, die wel modificeerbaar zijn na het keerpunt.
7. Een intersex is het resultaat van het kruisen van rassen met "sterke" en "zwakke" geslachtsfactoren: past de "sterkte" der geslachtsfactoren der gekruiste rassen bij elkaar, dan worden normale mannetjes en wijfjes gevormd.

Uit GOLDSCHMIDT's resultaten kunnen wij afleiden dat de intersexen bij *Lymantria dispar* alle, de een meer, de ander minder, het gevolg zijn van een geslachtsverandering, waarbij echter de oorspronkelijke chromosomenconstitutie onbeïnvloed blijft: alle cellen bezitten nog dezelfde chromosomenconstitutie als in de bevruchte eicel (zygote) gevormd werd.

Verder kunnen wij uit zijn resultaten afleiden, dat deze intersexen nooit zouden kunnen ontstaan, indien niet zowel het mannelijke als het vrouwelijke geslacht de potenties voor beide geslachten bezat. Het dier is dus gedurende zijn gehele ontwikkeling min of meer potentieel bisexueel. Bovendien kwam GOLDSCHMIDT (1931) tot de conclusie dat er slechts dan een normaal geslachtelijk individu ontstaat wanneer de valentie van één der factoren F of M in een bepaalde overmaat of epistase aanwezig is. Is deze gelijk aan een bepaald minimum of daarboven dan zijn de voorwaarden voor een normale geslachtelijke ontwikkeling aanwezig, is zij beneden dit epistatische minimum, dan worden intersexen geboren.

Deze in het kort weergegeven intersexentheorie is van groot belang gebleken. Alle intersexualiteitsverschijnselen kunnen op het door GOLDSCHMIDT gegeven schema teruggebracht worden; een genetisch mannetje of wijfje ontwikkelt zich tot een bepaald ontwikkelingsstadium, het keerpunt, als zodanig; vanaf dit tijdstip vervolgt het zijn ontwikkeling echter met het andere geslacht (VAN OORDT 1942).

Er bestaat echter een duidelijk verschil tussen de zoogdierintersexen en die van *Lymantria*. Bij deze vlinder waren namelijk alle dieren van een bepaald geslacht na een daartoe geschikte paring intersex geworden.

Bij zoogdieren kunnen daarentegen in één worp naast normaal geslachtelijke mannetjes en wijfjes, intersexen voorkomen. Maar het is ook mogelijk dat uit eenzelfde paring alle nakomelingen normaal zijn. Bij zoogdieren worden dus niet alle dieren van een daarvoor in aanmerking komende paring intersexueel. Al is wel bewezen dat geslachtsomkeer*) de oorzaak is, daarnaast zijn blijkbaar ook andere factoren in het spel (KREDIET 1942).

*) KREDIET telde het aantal chromosomen van een mannelijk hermaphroditisch varken. Hij vond er 40, het vrouwelijke diploïde getal.

Het is verder van belang kennis te nemen van de door HARTMANN (1956) verder uitgewerkte theorie van CORRENS (1907), die naar de mening van eerstgenoemde de voorkeur verdient boven de theorie van GOLDSCHMIDT.

In het kort vat hij deze theorie als volgt samen:

"Die bisexuelle Potenz und das AG-System (unter A-Potenz wird verstanden der Gen-Komplex, der für die Ausbildung der primären männlichen Geschlechtsorgane verantwortlich ist, als C Komplex der Gen-Komplex der der Ausbildung der primären weiblichen Geschlechtsorgane zugrunde liegt) bilden die Grundlage und die Voraussetzung für die Realisierung der Geschlechtsbestimmung. Diese aber kommt zustande durch die Wirkung der geschlechtsbestimmenden F- und M-Realisatoren*) und ihr verschiedenes Stärkeverhältnis. Durch sie erhalten die Haplophasen wie die Diplophasen eine bestimmte sexuelle Tendenz. Enthalten Haplonten nur einen F- oder M-Realisator, so besitzen sie weibliche oder männliche Tendenz, sind direkt weibliche oder männliche Individuen. Besitzen Haplonten und Diplonten beide Realisatoren in annähernd gleicher Stärke, so sind die betreffenden Organismen Zwitter oder sie sind modifikatorisch getrenntgeschlechtlich. Es entscheiden in diesem Fall äußere oder innere Entwicklungsbedingungen darüber ob und wo F oder M zur Wirkung gelangen. Die genetische Tendenz ist immer gemischtgeschlechtlich. Sind in Haplonten und Diplonten F- und M-Realisatoren von merklich verschiedener Stärke vorhanden und übersteigt die Valenz von F um einen bestimmten Betrag die von M, dann sind es Weibchen, überwiegt dagegen die Valenz von M um einen Mindestbetrag die von F, dann sind es Männchen".

"Die bisexuelle Potenz liegt vor dem Eingreifen der Realisatoren, während die Wirkung des AG-Komplexes erst nach demselben auftritt; letztere wird durch die Realisatoren erst ausgelöst".

"Die Art des Zusammenwirkens der Realisatoren und der Gene des AG-Systems bei der diplogenetischen Geschlechtsbestimmung ist uns z.Z. völlig unbekannt".

*) "Die durch die Reduktion verteilten Gene F und M sind nicht Gene, die für die Ausbildung der männlichen und weiblichen primären Geschlechtsmerkmale verantwortlich sind" (HARTMANN 1956).

2. ONTSTAAN VAN ZOOGDIERINTERSEXEN

Er zijn verschillende theorieën, die een antwoord trachten te geven op de vraag, welke oorzaken verantwoordelijk zijn voor de geslachtsbepaling. WILKINS (1950) zegt hierover: "At the time of fertilization there is established in the zygote a complex of genes in which normally the quantitative superiority of male or female genes determines the sexuality of the new individual.

Under usual conditions the gonads differentiate into either ovaries or testes. The nature of the hormones or "determiners" elaborated by the embryonic gonads and their role in the further differentiation of the genital system is still a subject of considerable dispute. Some workers believe that the sexual differentiation of the genital ducts and other accessory organs is controlled by male or female hormones formed in the embryonic gonad; others that the development of the ducts is genetically determined. Recently evidence has been produced that in the absence of gonads, embryos apparently always develop along female patterns. Whether the female genital primordia are capable of undergoing an autonomous differentiation without benefit of hormone, or whether feminisation is caused by the predominance of maternal oestrogen unless opposed by hormone from an embryonic testis, is not certain".

De veronderstelling, dat het embryo in de afwezigheid van gonaden zich steeds in vrouwelijke richting zou ontwikkelen, berust op onderzoekingen van JOST (1947). Deze Franse onderzoeker castrerde (chirurgisch) konijnenembryo's in een vroeg stadium van ontwikkeling, vóór geslachtelijke differentiatie had plaatsgevonden. Hij zag daarbij dat na beeindiging van de gestatieperiode deze castraten zich zonder uitzondering steeds ontwikkeld hadden tot min of meer normale wijfjes. Daaruit wordt de gevolgtrekking gemaakt, dat een mannelijk individu slechts ontstaat wanneer testes aanwezig zijn, onder invloed waarvan de primair aanwezige neiging tot ontwikkeling in vrouwelijke richting overwonnen wordt.

Welke deze invloed is, is nog niet bekend. Waarschijnlijk is hier sprake van een hormoonwerking. Indien "deze invloed" van de testis om een of andere reden insufficient

is geweest, kan men zich indenken dat mannelijk pseudohermaphroditisme ontstaat.

Vrijwel eenstemmigheid van opvatting bestaat over de ontstaanswijze van vrouwelijk pseudohermaphroditisme. En wel ligt hieraan in nagenoeg alle gevallen een vergrote activiteit van de bijnierschors ten grondslag met vergrote productie van androgene stoffen.

De veronderstelling dat vrouwelijk pseudohermaphroditisme kan ontstaan ten gevolge van hormonale invloeden tijdens de embryonale ontwikkeling vindt steun in bepaalde dierexperimenten. Mej. KERKHOF (1952) ging in een onderzoek de invloed na van testosteron-propionaat op de ontwikkeling van de geslachtsorganen van de vrouwelijke muis. Tijdens verschillende perioden van de dracht werden muizen dagelijks ingespoten met 50 microgram testosteron-propionaat. Het bleek dat de vrouwelijke nakomelingen van deze dieren allerlei afwijkingen zowel aan de uitwendige als aan de inwendige genitalia vertoonden, die als vrouwelijk pseudohermaphroditisme opgevat kunnen worden.

Volgens HARTMANN (1956) staat het vast dat niet alleen de verdere ontwikkeling van alle secundaire geslachtskenmerken doch ook die der geslachtsklieren zelf onafhankelijk van de erfelijke constitutie plaatsvindt en uitsluitend door hormonen wordt teweeggebracht.

De vraag rijst dan of de geslachtshormonen (die in de geslachtsklieren gevormd worden) niet identiek zijn met de primair geslachtsbepalende stoffen, waarvan de vorming blijkbaar van de geslachtsbepalende F- en M-realisatoren uitgaat. Deze gelijkheid komt HARTMANN (1956) echter zeer onwaarschijnlijk voor.

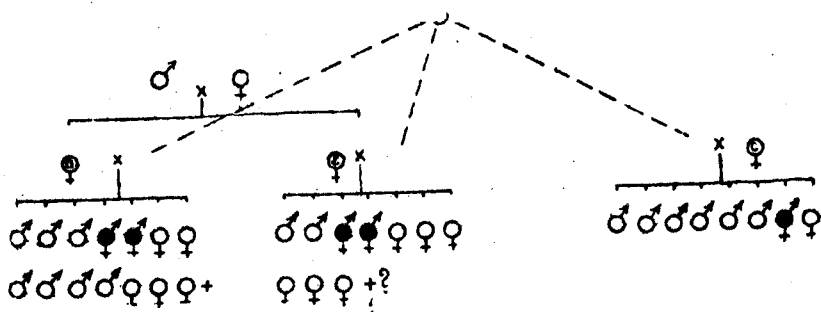
3. ONTSTAAN VAN INTERSEXEN BIJ VARKENS

3.1. Analyse van (proef)paringen

In de varkensfokkerij is veel gekruist om een vroegrijp varken te krijgen. Het is dan ook niet onmogelijk dat de invoer van buitenlandse fokdieren met geslachtsfactoren waarvan de "sterkte" niet past bij die der inheemse oorzakelijke betekenis kan hebben gehad. Wel weet men met zekerheid, dat intersexualiteit in sommige families en fok-

stammen als een erfelijk gebrek voorkomt, maar het is moeilijk om hier overtuigende bewijzen te verkrijgen. Erfelijkheid in de echte zin van het woord kan nooit worden aangetoond, omdat intersexen gemeenlijk onvruchtbaar zijn. Zo vermeldt KREDIET (1942) dat in een goed geleide varkensfokkerij in het Oosten van ons land vele intersexen werden geboren. Waargenomen was dat beer A bij vele zeugen tweeslachtige biggen verwekte. De paring van de zoon B van A met diens eigen moeder en tante gaf ongeveer 75% intersexen. Met een andere stam gepaard verwekte B 50% tweeslachtige biggen. A en zijn zoon B werden uit de fokkerij verwijderd en tegelijkertijd hield de geboorte van intersexen op.

Uit de bijgaande stamboom door BAKER opgesteld na ervaringen die hij had opgedaan op de Nieuwe Hebriden, waar



intersexuele varkens gefokt worden, die bij plechtige gelegenheden gebruikt worden, blijkt dat niet alleen mannelijke maar ook vrouwelijke dieren voor de overerving aansprakelijk zijn.

De zeugen a, b en c waren geparenteerd en werden gedekt door een beer, die bij andere zeugen geen intersexen verwekte, zodat sterk de indruk wordt gevestigd dat men hier met een overerving in vrouwelijke lijn te doen heeft (cit. KREDIET 1942).

Door MOHR (1953) werd medegedeeld dat kon worden vastgesteld dat in een fokstam waar door twee beren werd gedekt, alleen de nakomelingen van de ene beer afwijkingen in het geslachtsapparaat vertoonden. Onder de 226 door deze beer verwekte biggen waren 11 pseudohermaphroditen en twee echte hermaphroditen. Nadat de beer gecastreerd was kwamen

er geen intersexen meer voor.

In de varkensstapel te Beltsville (USA) troffen JOHNSTON, ZELLER en CANTWELL (1958) een groot aantal varkens met afwijkingen van het geslachtsapparaat aan. Daar al deze varkens met elkaar verwant waren achtten zij de mogelijkheid dat deze afwijkingen erfelijk zijn niet uitgesloten.

Ofschoon zij aanwijzingen vonden dat de intersexualiteit kon veroorzaakt zijn door een tot één geslacht (het vrouwelijke*) beperkt gen, duiden andere erop dat minstens één en waarschijnlijk meer aanvullende genen er bij betrokken zijn.

Aangezien hun beschouwingen over deze erfelijkheidskwestie moeilijk in kort bestek weergegeven kunnen worden, zijn zij in extenso als bijlage opgenomen.

Ook FREUDENBERG (1954 en 1957) is de mening toegedaan dat intersexualiteit een erfelijk gebrek is. Hij zegt hierover het volgende: "Bezüglich der Entstehung sind zwei Arten von Zwittern beim Schwein zu unterscheiden. Die zygotische oder genetische Intersexualität entsteht durch bestimmte Eigenschaften der Geschlechtschromosomen (Valenzabweichungen der Geschlechtsrealisatoren), ist also konstitutionsbedingt und kann (meist durch Verwandte von Intersexen, aber auch durch diese selbst) vererbt werden. Sie wird demnach in bestimmten Beständen und Deckgemeinschaften meist mehrfach angetroffen und ist beim Schwein weitaus vorhersehend. Die weniger häufige primär nicht konstitutionsbedingte hormonale Intersexualität wurde bisher nur durch die Feststellung von Einhautgefäßzanastomose und durch die Foetenuntersuchung nachgewiesen".

De door hem (FREUDENBERG 1957) gedurende verscheidene jaren uitgevoerde onderzoekingen wijzen er volgens hem op dat intersexualiteit erfelijk is. Een beer verwekte naast normale biggen verscheidene intersexen en wel bij paring met twee zeugen. Ook in de derde en vierde generatie van deze beer werden naast normale ook intersexuele nakomelingen vastgesteld. Zo verwekte één van zijn kleinzonen intersexen bij verschillende zeugen. Een zeug wierp na

*) Dat de intersexen genetisch tot het vrouwelijke geslacht behoren werd door CANTWELL, JOHNSTON en ZELLER (1958) met behulp van de Feulgen methode aangetoond (zie bijlage).

iedere paring met deze beer geslachtelijk abnormale biggen, na paring met twee andere beren wierp zij daarentegen alleen normale biggen.
De hieronder volgende stamboom geeft van een en ander een duidelijk beeld.

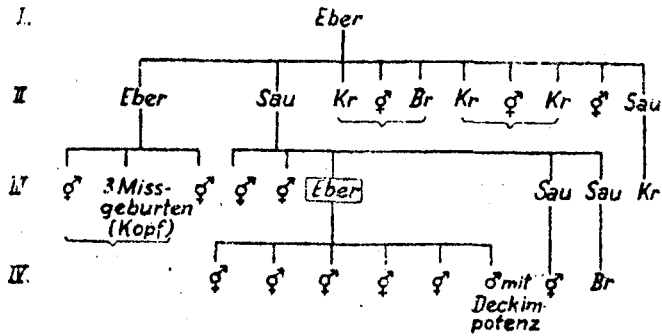


Abb. 11. Vererbung von Geschlechtsanomalien eines Ebers in einem Zuchtbestand

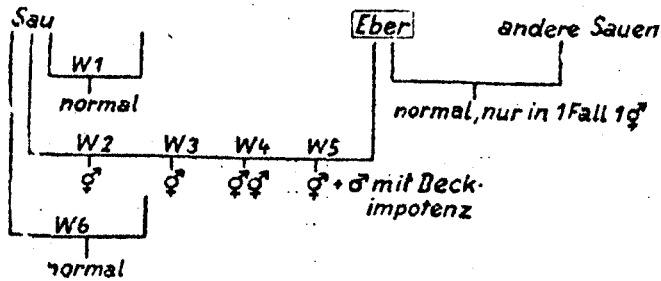


Abb. 12. Vererbung von Sexualanomalien. Aus Paarungen eines Ebers mit einer Zuchtsau liefen in vier Würfen jeweils Intersexe und die kiopotente Eber. Die Würfe aus Paarungen mit anderen Ebern wiesen keine geschlechtlich anomalen Ferkel auf

Evenals FREUDENBERG neemt ook HOLZ (1941) aan dat, op grond van de onderzoeken van GOLDSCHMIDT (1931) bij Lymantria dispar, ook bij varkens de normale geslachtelijke ontwikkeling van de geslachtsorganen evenals hun normale werking alleen dan gewaarborgd is indien de "sterkte" der geslachtsfactoren van het ene geslacht een bepaalde grootte bereikt. Wordt dit epistatisch minimum niet be-

reikt dan zal vroeg of laat het bij de bevruchting onderdrukte geslacht de overhand krijgen.

In een naschrift bij het artikel van FREUDENBERG (1957) merkt Prof. KOCH op dat een uitsluitend op de chromosomen-samenstelling berustende geslachtsbepaling alleen bij insecten (Derosophila) bewezen schijnt. Hij meent dat er gerecht twijfel bestaat aan een genetische genese van intersexen bij zoogdieren, hierbij verwijzende naar het werk van HARTMANN (1956).

Het is duidelijk dat aan de geslachtsomkeer grote causale betekenis moet worden toegekend. Mocht blijken dat de door GOLDSCHMIDT ingevoerde begrippen van valentie der geslachtsfactoren en epistatisch minimum meer dan theoretisch recht van bestaan hebben dan is men nog niet tot de uiteindelijke verklaring van de oorzaak van de geslachtsomkeer gekomen, omdat men zich dan weer volgens KREDIET (1942) afvraagt, waar komen die valenties vandaan, hoe er ven zij over, enz.

Dit zelfde vraagt zich trouwens FREUDENBERG (1957) ook af. Hij zegt namelijk hierover: "Ist nun hiermit eine Vorstellung für das Wesen und die Pathogenese dieser Gruppe von Sexualanomalien und für die Geschlechtskonstitution gewonnen, so bleibt die kausale Aufklärung der Gen-Balance-Störung weiterhin ungelöst. Die praktisch entscheidende Frage: Wodurch entsteht die Gen-Balance-Störung in den derzeitigen Schweinezuchten? ist noch nicht beantwortet". Naar de mening van KÜNZEL (1957) zijn de intersexen genetisch bepaald. Er moet echter in aanmerking genomen worden: "dasz bei den Wirbeltieren die definitive Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale durch die Wirkung der eigenen Gonadenhormone mit bestimmt ist. Diese Wirkung kann aber nur auf der genetischen Basis der betroffenen Organe erfolgen, wobei die Hormone selbst in ihrer Qualität und in der Zeit ihrer Bildung abhängig sind von der genetischen Situation ihrer Bildungsstätten". Ook HILBIG (1961) en KOCH, FISCHER en SCHUMANN (1957) zijn de mening toegedaan dat de erfelijkheid van de intersexualiteit door proeven met dieren die geregeld intersexen verwekten, duidelijk bewezen is. De laatste verwijzen hiervoor naar de publikaties van BAKER (1925), MOHR (1953), SALERNO (1950) en SCHNEIDER (1930).

Bovengenoemde gevallen geven aanwijzingen dat de afwijking

na bepaalde paringen ontstaat. Erfelijkheid in de echte zin van het woord kon nooit worden aangetoond omdat intersexen gemeenlijk onvruchtbaar zijn. Aan KREDIET (1942) werd bij toeval een geval van vruchtbaarheid van een intersex bekend. Een zeug die te weinig biggen had geworpen werd daarom aan de fokkerij onttrokken. Na operatie van de zeug bleek deze aan de linkerzijde een ovarium en aan de rechter een testis te bezitten. Ook SCHMIED (1941) vermeldt een geval van deze ongewone vruchtbaarheid van een intersex. Een zeug die slechts zes biggen had geworpen bleek na operatie aan de linkerzijde een ovarium en aan de rechterzijde een verkommerde testis te hebben. Van het geslacht der jongen is in beide gevallen niets vermeld. Ook PETERSEN (1952) vermeldt twee gevallen van vruchtbare intersexuele zeugen.

3.2. Tweelingdracht van verschillend geslacht met placentaire vaatanastomose.

HUGHES (1927) vond aanwijzingen dat intersexualiteit in vrouwelijke varkens veroorzaakt zou kunnen worden door embryonale vaatverbinding tussen tweelingen van verschillend geslacht. Het wijfje was in mannelijke richting gewijzigd, speciaal in de gonaden was dit goed zichtbaar: de corticale strengen waren minder ontwikkeld en degenererende, het kiemepithelium was verdwenen, bij de oudste vruchten was het voorkomen testikelachtig.

Ook HOADLEY (1926) vermeldt een geval van een varken; de vruchten waren slechts 32 mm lang, er was een vereniging van twee choria met een duidelijke anastomose door twee vaten van elke vrucht. Het mannetje was normaal, het vrouwtje had te kleine geslachtsklieren die weliswaar nog ovariaal waren, maar waarin reeds duidelijk mannelijke kwaliteiten te zien waren; vorming van corticale strengen was onderdrukt, mergstrengen persisteerden en het rete was sterk ontwikkeld.

Verschillende gevallen werden verder door CHORS (1934 en 1936) vermeld.

ANDERSSON (1956) acht placentaire vaatanastomose tussen mannelijke en vrouwelijke embryo's een mogelijke (hoewel niet de enige) oorzaak van intersexualiteit bij varkens.

3.3. Inteelt

Ook heeft men wel waarde gehecht aan familieteelt voor het ontstaan van intersexualiteit. Waarschijnlijk omdat men meende, dat het een degeneratiekenmerk zou zijn en men door inteelt een gedegenererde nakomelingschap zou kunnen verkrijgen. Pogingen in die richting aangewend hebben geen succes opgeleverd (KREDIET 1942).

Toch schreef MOHR (1953) in 1953 nog: "Von unseren Haustieren zeigt wohl das Schwein die häufigsten Miszbildungen. Die Ursachen für diese Häufung liegen einerseits in dem besonders extremen Zuchtziel, das sich schon recht weit von der physiologischen Linie entfernt. Zum anderen verstärkt die rasche Generationsfolge die Gefahren der Inzucht. Die Schäden die sich daraus ergeben wurden dann bei der grossen Zahl der Nachkommen vollends sehr stark verbreitet".

4. HERKENNING VAN HET GENETISCHE GESLACHT VAN INTERSEXEN

De meningen omtrent het genetische geslacht van intersexen blijken verdeeld te zijn, zo nam CREW (1923) aan dat intersexen genetisch mannelijk zijn, BAKER (1925) was daarentegen de mening toegedaan dat zij genetisch vrouwelijk zijn. Daar voor een inzicht in het mechanisme van een mogelijke vererving van de intersexualiteit de herkenning van het genetische geslacht van veel belang is, is het verheugend dat de sinds kort ontwikkelde methoden ter herkenning van het genetische geslacht aan de hand van specifieke kenmerken van de celkern bij de oplossing van dit probleem resultaat beloven.

Uitgaande van het door BARR e.a. (1950) verrichte onderzoek waarbij deze onderzoekers in de cellen van genetische wijfjes een speciale chromatinemassa (het sex-chromatine) vonden, dat niet in belangrijke mate in de cellen van genetische mannetjes aanwezig bleek te zijn, konden CANTWELL (1957) met behulp van de Feulgen methode in zenuwweefsel van intersexuele varkens dit sex-chromatine aantonen. Alle zes door hen op deze wijze onderzochte intersexen bleken genetisch wijfjes te zijn.

HILBIG (1961) onderzocht bloeduitstrijksels van mannelijke,

vrouwelijke en intersexuele varkens volgens de haematologische methode van geslachtsherkenning (chromosomenkleuring van heter phylle leucocyten). Bij mannelijke en vrouwelijke varkens kon op deze wijze het genetische geslacht vastgesteld worden in overeenstemming met het fenotype. Van de zeven onderzochte intersexen waren er zes duidelijk vrouwelijk.

Uit deze onderzoeken kan echter nog geen algemene conclusie omtrent het genetische geslacht van intersexen worden getrokken; hiervoor is het aantal onderzochte intersexen te gering.

Verder is volgens mededeling van Dr. BOUW, Directeur van de Stichting Bloedgroeponderzoek te Wageningen, in de U.S.A. en Denemarken getracht door middel van bloedgroepenonderzoek het genetisch geslacht van intersexen vast te stellen; resultaten zijn echter nog niet verkregen.

5. VORMEN VAN INTERSEXUALITEIT BIJ VARKENS

Hoewel, zoals uit het voorgaande blijkt, de diepere oorzaken van het ontstaan der intersexualiteit niet bekend zijn, is men zeer goed op de hoogte van de vormen waaronder zij zich toont.

In de meeste gevallen zijn de intersexen bij de geboorte te herkennen doordat het uitwendige genitaalapparaat er niet normaal uitziet. Veelal lijkt het het meeste op het vrouwelijke, maar de vulva-opening is te klein en de clitoris is te groot.

Wat het inwendige geslachtsapparaat betreft is de meest voorkomende combinatie de volgende: ballen, bijballen, zaadleiters, blind beginnende eileiders, baarmoeder met hals en schede. De mannelijke zowel als de vrouwelijke delen monden uit in een nauwe sinus urogenitalis, dus een mannelijke urethera, die in een nauwe urogenitaal-opening eindigt, die gewoonlijk als een te nauwe vulva wordt gediagnosticeerd en feitelijk geen vulva is. Een ander nogal eens bij varkens voorkomend genitaalapparaat lijkt veel op het zo juist genoemde, maar heeft aan één of beide zijden geen testes, doch ovariotestes, gonaden waaraan zowel delen van de eierstok als van de bal zijn te onderkennen. Een grote uitzondering is het als beide gonaden ovariën

zijn. Wel komt het voor dat één der beide geslachtsklieren een ovarium is en de andere een testis of ovariotestis. Onderscheiden worden ware hermaphrodiëten (hermaphroditismus verus) en schijnhermaphrodiëten (hermaphroditismus spurius). De eerste gekenmerkt door de aanwezigheid van een ovarium en een testis, hetzij dat deze organen gescheiden van elkaar voorkomen, hetzij zij tot één orgaan, ovariotestis verenigd zijn.

De schijnhermaphrodiëten hebben steeds twee geslachtsklieren van hetzelfde geslacht, die niet in overeenstemming zijn met de andere geslachtsorganen of een deel ervan (KREDIET 1942).

5.1. Geconstateerde vormen van intersexualiteit bij het varken

In de literatuur worden de volgende vormen van intersexualiteit bij varkens beschreven.

- a. Hermaphroditismus verus;
 - a.1. De beide gonaden zijn ovariotestes (FLORENTIN en PRUDHOMME 1937, OSTERTAG 1937, HOLZ 1941, FREUDENBERG 1954, ANDERSSON 1956);
 - a.2. Aan één zijde een ovariotestis, aan de andere zijde een ovarium (KÜNZEL 1937);
 - a.3. Aan één zijde een testis, aan de andere zijde een ovarium (OSTERTAG 1937, SCHMIED 1941, MOHR 1953, BARONE en GREBOT 1955, KOLODNER 1955, JOHNSTON e.a. 1958);
 - a.4. Aan één zijde een testis, aan de andere zijde een ovariotestis (FREUDENBERG 1954);
 - a.5. Aan één zijde zowel een testis als een ovarium (PETERSEN 1952);
 - a.6. Aan één zijde een ovariotestis (LESBOUYRIES 1944);
- b. Hermaphroditismus spurius;
 - b.1. Aan beide zijden een testis (MACRIDÈS 1940, FAGAND en BARONE 1951, MOHR 1953, KOLODNER 1955, ANDERSSON 1956, JOHNSTON e.a. 1958);
 - b.2. Aan één zijde een testis (TAGAND en BARONE 1951, WALTER 1954).

Voor een uitvoeriger beschrijving van deze vormen van intersexualiteit bij varkens moge verwezen worden naar de geciteerde literatuur.

6. SAMENVATTING

Na een korte bespreking van de theorieën van GOLDSCHMIDT en HARTMANN betreffende de genese van intersexen wordt ingegaan op de verschillende meningen die bestaan over het ontstaan van zoogdierintersexen in het algemeen, waarna die betreffende de intersexualiteit bij varkens (kruising, vaatañastomose, inteelt) worden aangegeven. Uit een en ander blijkt dat de diepere oorzaak van het ontstaan van intersexen niet bekend is.

Vervolgens worden in het kort enige methoden ter herkenning van het genetische geslacht van intersexen besproken. Ten slotte wordt een overzicht gegeven van de vormen van intersexualiteit die bij varkens zijn waargenomen.

LITERATUUR

- ANDERSSON, T. Om intersexualitet hos svin. K. Skogs.o.
Lantbr. Akad. Tidskr. 95(1956)257-262.
- BAKER, J.R. On sex intergrade pigs. Brit.J. exp. Biol.
(1925)247.
- BARONE, R et D.GREBOT. Hermaphrodisme vrai chez un porc.
Bull.Soc.Sci.vét. Lyon 57(1955)5-11.
- BARR, M.L., L.F.BERTRAM and H.A.LINDSAY. The morphology
of the nerve cell nucleus, according to sex. Anat.Rec.
107(1950)283-297.
- BOUW, J. Mondelinge mededeling.
- CANTWELL, G.E., E.F.JOHNSTON and J.H.ZELLER. The sex-
chromatin of swine intersexes. J.Hered. 49(1958)199-202.
- CHORS, P. Verwachsung der Fruchtsäcke und Intersexualität
beim Hausschwein. Z. Anat. Entw. 102(1934)584-593.
- CHORS, P. Ein weiterer Beitrag zum Vorkommen von eineiigen
Zwillingen beim Hausschwein. Z. Zücht. 36(1936)295-305.
- CORRENS, C. Die Bestimmung und Vererbung des Geschlechts,
nach neuen Versuchen mit höheren Pflanzen. Berlin, 1907.
- CREW, F.A.E. Studies in intersexuality. I. A peculiar type
of developmental intersexuality in the male of the
domesticated mammals. Proc.Roy.Soc. London 95(1923)90-
109.
- FLORENTIN et PRUDHOMME. Un cas d'hermaphrodisme glandulaire
bilatéral à ovotestis chez le porc. Rec.Méd.Vét.
113(1937)801-806.
- FREUDENBERG, F. Grundlagen für die Kastration von Schweine-
zwittern. Münch.tierärztl.Wschr. 67(1954)37-40.
- FREUDENBERG, F. Die Bedeutung der Intersexualität beim
Schwein als erbliche Geschlechtsorganmissbildung. Mh.
Vet.Med. 12(1957)608-613.
- GOLDSCHMIDT, R. Die sexuellen Zwischenstufen. Julius
Springer, Berlin, 1931.
- HARTMANN, M. Die Sexualität. Stuttgart. 1956.

- HILBIG, S. Hämatologische Geschlechtsdiagnose an männlichen, weiblichen und intersexen Hausschweinen. Archiv für Tierzucht 4(1961)343-349.
- HOADLEY, L. A case of dizygote membrans and circulation in the pig. Anat.Rec. 34(1926)100.
- HOLZ. Ein Beitrag zum Hermaphroditismus. Berl.Münc.h.tierärztl.Wschr. 54(1941)453-460.
- HUGHES, W. Sex-intergrades in foetal pigs. Biol.Bull. 52(1927)121-136.
- JOHNSTON, E.F.J., J.H.ZELLER and G.CANTWELL. Sexanomalies in swine. J.Hered. 49(1958)254-261.
- JOST, T. Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryo de lapin. Arch. d'Anat.Micr. et Morph.Exp. 36(1947)151-201.
- KERKHOF, A.M. De morphogenese van de tractus urogenitalis onder invloed van testosteron-propionaat. Leiden. 1952.
- KOCH, P., H.FISCHER und H.SCHUMANN. Erbpathologie der Landwirtschaftlichen Haustiere. Berlin und Hamburg. 1957.
- KOLODNER, J.L. True hermaphroditism in a hog. J.Amer.Vet. Med.Assoc. 126(1955)223-224.
- KREDIET, G. Zoogdierintersexualiteit. Gorinchem. 1942.
- KÜNZEL, E. Einseitiger Processus Vaginalis peritoneae bei kontralateraler Intersexualität beim Schwein. Berl. Münch.tierärztl.Wschr. 70(1957)472-474.
- LESBOUYRIES, G. Hermaphrodisme glandulaire: ovotestis. Bull.Acad.vét.Fr. 17(1944)289-301.
- MACRIDIS, J. Un cas d'hermaphrodisme chez un porc. Rec. Méd.vét. 116(1940)18-25.
- MOHR, F. Vererbte Zwitterbildung beim Schwein. Tierärztl. Umschau 8(1953)22-23.
- OORDT, G.J. van. Geslachtsverandering bij gewervelde dieren. Gorinchem. 1942.
- OSTERTAG, H. Über glandulären Hermaphroditismus beim Schwein unter besonderer Berücksichtigung des histolo-

- gischen Bildes. Frankfurt.Z.Path. 51(1937)344-362.
- PETERSEN, W.W. So-hermafrodit der har faret fire gange. Dansk Maannedsskr. Dyrlaeg 62(1952)343-344.
- SALERNO, G. The cause of intersexuality. Two cases of hermaphroditism in the pig. Nuova vet. 24(1950)7; Ref.: Anim.Breed.Abstr. 19(1951)84.
- SCHMIED, W. Fruchtbarer Hermaphroditismus beim Schwein. Wien. tierärztl.Mschr. 28(1941)519.
- SCHNEIDER, T. Ein Fall von erblicher Zwitterbildung beim Schwein. 8. Jahresber. kanton. Landw. Schule Langenthal-Bern (1930). Ref.: Z.Tierzuchtg. u. Züchtungsbiol. 39(1934)456.
- TAGAND, R. et R.BARONE. Deux cas de pseudo-hermaphroditisme tubulaire masculin chez le porc. Bull.Acad.vét.Fr. 24(1951)117-122.
- WALTER, P. Ein Fall von "Pseudohermaphroditismus masculinus unilateralis cum utero" bei einem 15 Wochen alten Schwein. Tierärztl.Umsch. 9(1954)396-398.
- WILKINS, L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Charles C. Thomas. Springfield Ill. 1950.

BIJLAGE

Genetics and Discussion

A chart showing a partial pedigree of all the anomalous animals is presented in Figure 3. All of the original animals and those animals introduced into the line in later generations were purebred Yorkshires except for those animals marked with single or double asterisks. Purebred animals introduced into the line in later generations are marked with the letter "P" on the chart. Animals marked with a single asterisk were gilts of mixed breeding, and those marked with a double asterisk were three littermate Duroc boars.

The top line on the chart shows the 12 animals to which all of the purebred Yorkshire anomalous animals trace in one or more lines. The anomalous animals of mixed breeding trace to Yorkshire boar No. 8 and Yorkshire sow No. 9.

The original and introduced Yorkshire animals were obtained from various sources. Animals 2, 6 and 11 were littermates obtained from a farm in Canada. All of the anomalous animals of Purebred Yorkshire breeding trace in one or more lines to one of these Canadian animals. Animals 4 and 12 were littermates obtained from a farm in the Middle West. Original animals 1 and 9 as well as introduced animals 22, 24, 29, 30, and 40 came from various American sources. Twenty-two and 24 were littermates. All the rest of the original and introduced Yorkshire animals came from a farm in Maryland. These were 3, 5, 7, 8, 10, 23, 61, 65, 66, 67, 72, and 73. There were various relationships among these Maryland animals. Twenty three and 61 were littermates, 65 and 66 were littermates, 7 and 1 were half sibs, 5 and 10 were half sibs, and there were other relationships among them.

The chart presents convincing evidence that the intersex condition is inherited in these pigs. Just how it is inherited is more difficult to determine. In litters in which intersexes appeared there were 88 normal males, 1 cryptorchid, 26 intersexes, and 94 normal (?) females. Number 62S is counted as an intersex. The question mark is used here because many of the apparent female littermates of the intersexes were not autopsied. We found that we

could usually detect "male pseudo-hermaphrodites" from behavior and external appearance, but many of the "true hermaphrodites" were not suspected until post-mortem examination. For this reason, our ratios may not mean much, since we may have missed some anomalous animals. Even so, the ratio of affected animals to either normal males or normal (?) females approaches 1 to 3. This would indicate that we are dealing with a recessive gene limited to one sex. Certain observations, however, indicate that this may not be the complete explanation.

When Maryland animals were mated among themselves or with other domestic Yorkshire animals, no intersexes appeared. However, many cryptorchids appeared among descendants of these animals. When Maryland animals were bred to Canadian animals, intersexes appeared in the second generation. When descendants of Maryland animal 8 and Middle West animal 9 were bred to mixed animals with no Yorkshire breeding, intersexes appeared in the first generation. When descendants of these mixed animals were bred to Durocs, intersexes promptly appeared.

This makes it appear that the recessive gene may have come from the Maryland animals, but that some other gene, possibly additive, came from the Canadian animals, and that an identical or similar gene came from the mixed animals to modify the effects of the recessive gene. If this modifier were additive, that might explain the difference in degree of intersexuality noted in our animals.

One question raised by this hypothesis is why we have seen no hermaphroditism among our mixed animals nor among our Durocs, since both stocks have had the recessive and the additive genes, if our results are interpreted in terms of the hypothesis. Ordinarily, a question like this would cause the hypothesis to be discarded immediately. However, we have found in some of our hormone work (unpublished) that Durocs do not react to levels of certain androgens which give striking effects in Yorkshires. The action of our postulated genes for the intersex condition may also be dependent on the remainder of the genetic constitution of the animals carrying them.

Whether or not the hypothesis given is tenable must be determined by evidence not yet available.

There is a possibility that the intersex condition is related to cryptorchidism. The chart shows that animal No. 48 sired cryptorchids, "male pseudo-hermaphrodites", and true "hermaphrodites". In another case, a cryptorchid appeared in the same litter with two "male pseudo-hermaphrodites". It would be easy to explain these observations if the intersexed pigs were assumed to be genetic males. One would only have to assume a delay in the appearance of a male sex stimulus (discussed by Crew^{2,3}). The work of Jost on rabbits has shown that male animals castrated in utero before a critical time in development (19 days after conception in rabbits) develop as females. One might postulate that the cryptorchid condition is caused by a recessive sex limited gene, as indeed it is, and that a modifier would alter these animals still further in the female direction causing various degrees of intersexuality. Crew considered his intersexed animals to be males, since they had only testicular tissue. New light on this problem has been made possible by the work of Barr and associates (cited by Cantwell, et al.) at the University of Western Ontario, Canada. They developed a method of determining the genetic sex of an animal by cytologic examination of intermitotic cells. An adaption of this method has been used by Cantwell, et al., to determine the genetic sex of six of our intersexed animals. Three of these were "male pseudo-hermaphrodites"; two were "true hermaphrodites", and one had a testes on one horn of the uterus and an abscess on the other. Only nervous tissue was found suitable for sex determination in pigs, and none of our other intersexes could be assigned to a genetic sex because suitable tissues were not taken. All six of the animals examined were found to have the female type of sex chromatin.

We cannot say that all our intersexed animals were genetic females. It seems probable that they were, however, because apparently the same genetic mechanism was responsible for all our intersexes. It is hard to see how the same mechanism could alter one sex in one direction and the other sex in the other.

We cannot call the mechanism responsible for our intersexes sex limited except in a limited sense. It is true that the intersex condition itself is apparently limited to the

TABLE II. Gonadal configuration of "true hermaphrodites"

Pig	R gonad	L gonad
E	Testes & Epididymis	Ovary
F	" "	"
G	" "	"
I	Ovotestis & Epididymis	"
K	" "	"
L	" "	"
Q	" "	"
R	Testes & Epididymis	"
U	Ovotestis & Epididymis	"
V	Testes & Epididymis	Abscess ?
X	Ovotestis & Epididymis	Ovary
Y	Still living	
Z	Ovotestis & Epididymis	Ovary

female sex in our animals, but the effect of the same genes in the male is not known. Most males were castrated and no testes of any males in this line were examined histologically. The histological appearance of the testicular tissue in the intersexes is very similar to that of humans who exhibit the Klinefelter syndrome. According to Danon and Sachs⁴ tubules are few and scattered and usually contain only Sertoli cells. Leydig cells appear more numerous in sections than in normal testes and have a characteristic grouping or clumping. Whether the same number of Leydig cells are present in a smaller testis or whether there are actually more Leydig cells present is unknown, but they are certainly more concentrated in the testes of the intersex.

The Klinefelter syndrome has a familial incidence^{9,10,11}, and is probably inherited. It is reported to affect both males and females. There is also some evidence that other types of hermaphroditism in the human are inherited. Among these are the adrenogenital syndrome and a chromosomal aberration which causes⁴ "testicular feminization". According to Danon and Sachs⁴, this latter condition is inherited through the female line and would not apply to our cases.

The adrenogenital syndrome would not apply to our cases either, because adrenals in our animals were apparently normal.

Our cases could well be due to a Klinefelter-like mechanism, although we have seen no conclusive evidence that the condition affects males. We do, of course, have the cryptorchid condition in our males, but it is unlikely that the genes causing it are the same as those causing intersex. We have noticed a few boars kept for breeding which had small testes. They were discarded on that account, but their testes were not examined histologically.

Hughes⁷ found evidence which led her to believe that an intersex condition could be caused in female swine by an anastomosis between the blood supplies of the fetal membranes of male and female embryos. This was found to occur in cattle by Lillie⁷ producing the so-called "free-martin" condition. This occurs in about 95 percent of the cases in cattle where a female is born co-twin with a male. Some question has arisen on the free-martin theory because at Beltsville (unpublished data) animals resembling free-martins have occurred in single births. This may indicate only that there was an early abortion or resorption of the male twin, or that these single born intersexes were caused by a different mechanism.

If the free-martin mechanism is responsible for the intersex condition in our animals, the mechanism must be genetic, that is, the anastomosing must be caused by genes within the fetii themselves, because the intersex condition is clearly inherited. If this is true, is the gene for anastomosing present in both the male and female fetii? Would an anastomosis be expected in these litters also between fetii of the same sex? Since there are usually several animals of each sex in a litter of pigs, would not the relative position of pigs of the two sexes in the uterus affect the ratio of animals showing the condition? These and many other questions must remain unanswered if the freemartin theory is accepted.

Danon and Sachs⁴ state that "male pseudo-hermaphrodites", that is, intersexed persons with testicular tissue only, all have the male chromatin pattern, except certain cases of Klinefelter syndrome. Our results in pigs are contrary to these, unless a Klinefelter-like mechanism is respons-

ible for the intersex condition.

The Turner¹² syndrome is the name given to "ovarian agenesis" in the human. We have seen one case in our pigs where neither gonads nor uterus were present. This animal was No. 62S, a littermate to hermaphrodite "L".

Endocrine upsets of the sow can be ruled out as a cause for our intersexes, because under such conditions, all females in the litter should be affected. In the sows that have been autopsied (only a few) no evidence of such an upset has been found.

Histological work is being done on endocrine glands and organs of our intersexed animals, and if the results merit it, they will be reported later.

Summary and Conclusions

Twenty-five intersexed pigs, including both "male pseudo-hermaphrodites" and "true hermaphrodites", which occurred in one line of swine, are described. Cryptorchids are discussed briefly.

The intersex condition in our swine is inherited.

Although ratios indicate that the condition could be caused by a single pair of sex limited recessive genes, other evidence indicates that the mode of inheritance is not that simple. One of the genes responsible for the condition is recessive, and the intersex effects are limited to one sex, but there is evidence that at least one and probably more additive genes are involved. A breed difference in effects of these genes is suspected.

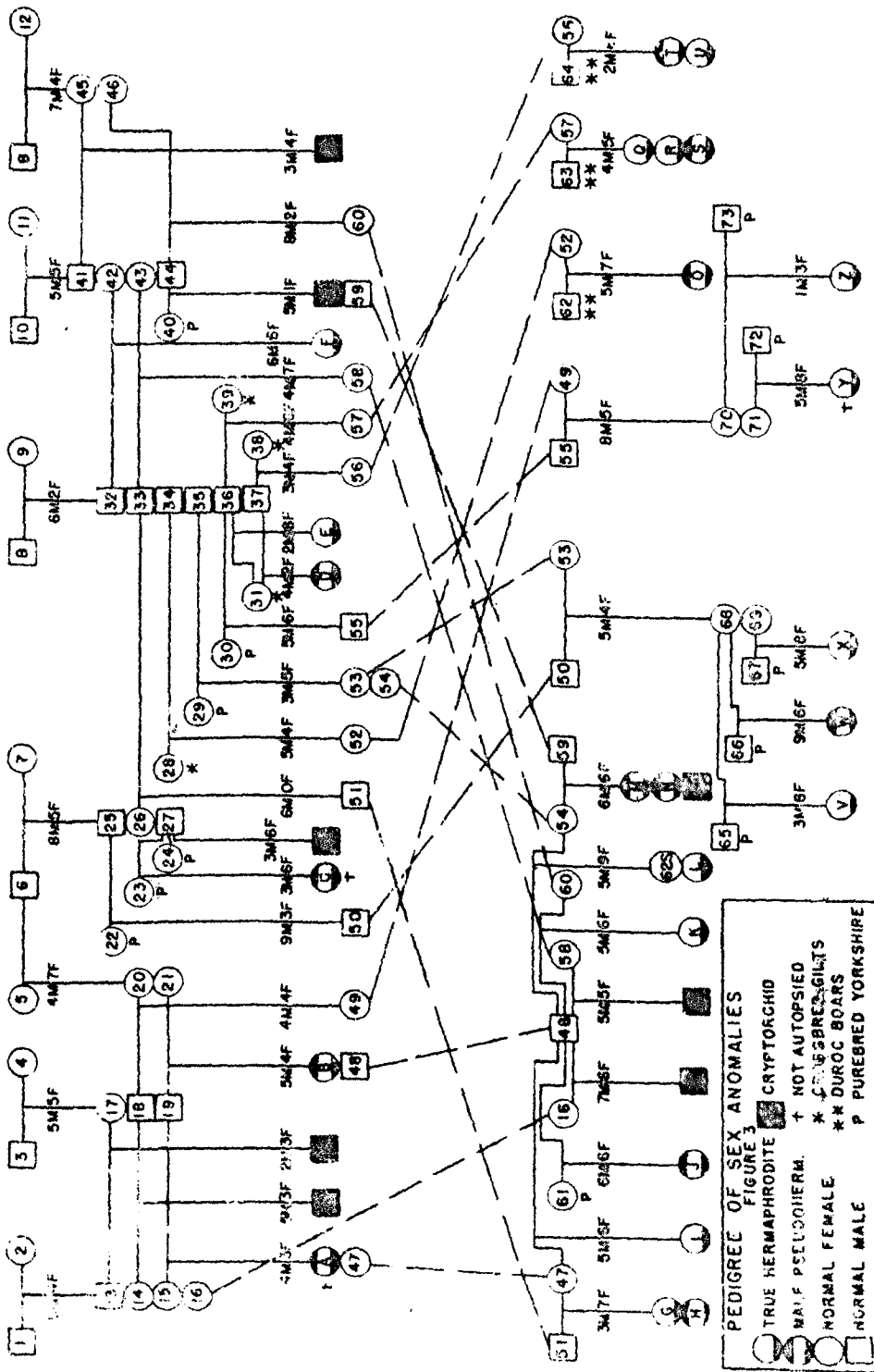
Six animals - three "male pseudo-hermaphrodites", two "true hermaphrodites", and one animal with a testis on one horn of the uterus and an abscess on the other - were determined by cytological methods to be genetic females.

Histological appearance of the testicular tissue in our swine hermaphrodites is very similar to that described for humans exhibiting Klinefelter's syndrome.

Literature Cited

1. CANTWELL, George E., E.F. JOHNSTON and J.H. ZELLER. The sex chromatin of swine intersexes. Jour.Hered. 49: 199-202. 1958.
2. CREW, F.A.E. Studies in intersexuality. I. Proc. Roy. Soc. Series B 95:90-109. 1924.

3. ———. Abnormal sexuality in animals. I. Genotypical. Quart. Rev. Biol. 1:315-359. 1926.
4. DANON, Mathilda and Leo SACHS. Sex chromosomes and human sexual development. The Lancet 275(6984):20-25 (Number 1 of Volume II) 1957.
5. HUGHES, W. The freemartin condition in swine. Anat. Record 41:213-245. 1929.
6. JOST, A. Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryou de lapin. I, II, III. Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exptl. 36:271-315. 1947.
7. LILLIE, Frank R. The freemartin; a study of the action of sex hormones in the feotal life of cattle. Jour. Exptl. Zool. 23:371-452. 1917.
8. MCPHEE, H.C. and S.S.BUCKLEY. Inheritance of cryptorchidism in swine. Jour. Hered. 25:295-303. 1934.
9. NELSON, W.O. Sex differences in human nuclei with particular reference to the Klinefelter syndrome, gonadal agenesis, and other types of hermaphroditism. Acta Endocr. 25:227-245. 1956.
10. REIFENSTEIN, E.C., Jr. Hereditary familial hypogonadism. Proc. Amer. Fed. Clin. Research. 3:86. 1947.
11. SOHVAL, A.R. and L.J.SOFFER. Congenital familial testicular deficiency. Amer. Jour. Med. 14:328-348. 1953.
12. TURNER, H.H. Syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology 23:566-574. 1938.



PEDIGREE OF SEX ANOMALIES
FIGURE 3

○ TRUE HERMAPHRODITE ■ CRYPTORCHID
 ◐ MALE PSEUDOHERM. † NOT AUTOSPID
 ○ NORMAL FEMALE * CRAB EGGS-GILTS
 □ NORMAL MALE ** DUROC BOARS
 P PUREBRED YORKSHIRE

PEDIGREE OF SEX ANOMALIES

Figure 3

In this figure, littermates are arranged vertically. For instance, 32, 33, 34, 35, and 36 are littermates. The figures across the vertical lines between parents and offspring indicate the numbers of males and females in each litter. In the center of the figure, the pigs used for breeding are rearranged so that animals bred together occur next to each other. The broken lines permit one to follow the pedigree of animals below the rearrangement. "P" indicates purebred Yorkshire animals introduced into the line. The three Duroc boars indicated by double asterisks were introduced.