

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. UEHLINGER)

Die Gonadendysgenesien: Klinefeltersyndrom, Turnersyndrom und echter Hermaphroditismus*

Von

R. SIEBENMANN

Mit 3 Textabbildungen in 9 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 10. März 1958)

Bis vor kurzem galt es als gesichert, daß, von den sehr seltenen Zwittern abgesehen, jeder Mensch auf Grund des histologischen *Gonaden*-befundes eindeutig dem männlichen oder weiblichen Geschlecht zugeteilt werden könne. Auch die Klassifikationen der verschiedenen menschlichen Intersexformen, besonders die wohl gebräuchlichste von KLEBS, gingen von dieser Voraussetzung aus. Die von BARR und seinen Mitarbeitern entdeckte Möglichkeit, männliche und weibliche somatische Zellkerne zu unterscheiden, führte nun aber beim Menschen zu Beobachtungen, welche die Richtigkeit dieser Voraussetzung in Frage stellen. Zunächst seien kurz die normalen Verhältnisse skizziert und einige Begriffe festgelegt. Für Einzelheiten sei auf die Darstellungen von BARR (1), DANON, JOST, LENNOX, PRADER (1) und WILKINS verwiesen.

Das *chromosomale Geschlecht* kann nur durch den Nachweis der Geschlechtschromosomen (auch beim Menschen 2X- bzw. ein X- und ein Y-Chromosom) während der Mitose bestimmt werden. Wegen der methodischen Schwierigkeiten kommt diese Geschlechtsbestimmung für praktische Zwecke kaum in Frage.

Das *Kerngeschlecht* wird dadurch morphologisch faßbar, daß weibliche Ruhekerne ein charakteristisches „Geschlechtschromatin“ aufweisen. Nach dem Vorschlag BARRS spricht man, um nichts zu präjudizieren, bei den *weiblichen von chromatinpositiven*, bei den *männlichen von chromatinnegativen* Kernen. Das Kerngeschlecht kann in *histologischen* Präparaten fast aller menschlicher Gewebe, sowie in *cytologischen* Präparaten von Körperflüssigkeiten und Schleimhautabstrichen bestimmt werden. Eine besonders verfeinerte Differenzierungstechnik männlicher und weiblicher Kerne in der Epidermis verdanken wir DANON. Die Bedeutung und die Entstehungsbedingungen des Geschlechtschromatins können noch nicht als völlig gesichert gelten, doch darf heute immerhin angenommen werden, daß es das Heterochromatin der beiden X-Chromosomen darstellt. Daß sich aber hinter einer scheinbar normalen weiblichen oder männlichen Kernmorphologie abnorme Chromosomenkonstitutionen verbergen können, ist heute sogar wahrscheinlich (z.B. XO oder XXY).

Die *hämatomorphologische* Geschlechtsbestimmung nach DAVIDSON und SMITH erfolgt durch den Nachweis bestimmter Kernstrukturen in den weiblichen segmentkernigen Leukocyten. Sie galten bis vor kurzem als sicheres Analogon des

* Herrn Professor Dr. A. WERTHEMANN zum 60. Geburtstag gewidmet.

Geschlechtschromatins. Dies ist nun sehr in Frage gestellt, nachdem sich doch recht zahlreiche Divergenzen zwischen Kerngeschlecht und hämatomorphologischem Geschlecht ergeben haben [ASHLEY und JONES (2)]. Bis auf weiteres muß jedenfalls die Geschlechtsdifferenz der Leukocytenkerne als *besonderes Geschlechtsmerkmal* betrachtet werden.

Die miteinander in der Regel übereinstimmenden Geschlechtsmerkmale der Zellkerne sind wohl die bis heute grundlegendsten Geschlechtsdifferenzen, welche morphologisch gefaßt werden können. Sie werden häufig als Ausdruck des *genetischen Geschlechtes* betrachtet. Diese Gleichsetzung ist aber wohl nicht ohne weiteres gerechtfertigt, wie vielleicht gerade die folgenden Ausführungen zeigen werden. Normalerweise bestimmt jedoch das genetische Geschlecht die Richtung der Gonadendifferenzierung.

Das *gonadale Geschlecht* ist mit Sicherheit nur durch die operative Inspektion der Gonaden und die beidseitige Gonadenbiopsie bestimmbar.

Die Gonade bestimmt das *somatische Geschlecht* (Geschlecht der Genitalgänge, Geschlecht des äußeren Genitale und sekundäre Geschlechtsmerkmale). In seinen nun schon klassischen Versuchen konnte Jost zeigen, daß wenigstens beim Kaninchen ohne Gonade das Genitalsystem sich stets unabhängig vom genetischen Geschlecht völlig in weiblicher Richtung differenziert. Hodengewebe bewirkt, wiederum unabhängig vom genetischen Geschlecht, auf noch unbekanntem Wege die männliche Differenzierung der Genitalgänge und durch hypophysenabhängige Androgensekretion die männliche Entwicklung des Sinus urogenitalis und des äußeren Genitale. Ob diese tierexperimentell nachgewiesenen Zusammenhänge auch für den Menschen gelten, ist noch nicht völlig gesichert. Es würde danach also bei der Frau die Genitalentwicklung unabhängig von der vorgängigen Gonadendifferenzierung in weiblicher Richtung erfolgen, während sie beim Manne nur durch einen morphologisch und funktionell vollwertigen Hoden in männliche Richtung gedrängt wird.

Außer all diesen morphologisch faßbaren Geschlechtsmerkmalen gibt es schließlich noch das *psychische*, das *soziale* und das (auf Grund des äußeren Genitalbefundes bei der Geburt festgelegte) *zivilrechtliche* Geschlecht.

Alle diese „Geschlechter“ stimmen normalerweise miteinander überein. Unter krankhaften Bedingungen können sie aber einzeln oder zu mehreren voneinander abweichen. Störungen der Genitalentwicklung bei übereinstimmendem gonadalem und genetischem Geschlecht machen den Großteil der menschlichen Intersexformen aus. Hierher gehören unter anderen die adrenale Virilisierung von Mädchen beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom und die testiculäre Feminisierung. Wir wollen uns im folgenden jedoch nur mit den *Diskrepanzen zwischen gonadalem und Kerngeschlecht* befassen.

Als es sich zeigte, daß Männer mit dem von KLINEFELTER, REIFENSTEIN und ALBRIGHT 1942 beschriebenen Syndrom *weibliches Kerngeschlecht* aufweisen, [PLUNKETT und BARR (1), BUNGE und BRADBURY (1), JACKSON, SHAPIRO, UYS und HOFFBERG, RIIS, JOHNSEN und MOSBECH u. a.], begann man an der Zuverlässigkeit der Kerngeschlechtsbestimmung zu zweifeln. Tatsächlich ist man auch heute noch vor die Alternative gestellt, diese Individuen auf Grund des zweifellos männlichen Gonadengeschlechtes als Männer zu betrachten, die ein abnormes

„feminoides“ Kerngeschlecht aufweisen, oder aber im Kerngeschlecht tatsächlich ein morphologisches Äquivalent des genetischen Geschlechtes zu sehen. Dabei wäre man zur Annahme einer Störung der Gonadenentwicklung und zwar einer *totalen Inversion des Gonadengeschlechtes* gezwungen. Wir möchten versuchen, vom rein morphologischen Standpunkt aus zu zeigen, was tatsächlich für die Annahme einer solchen *Gonadendysgenese* spricht.

Verwirrend wirkte zunächst die Tatsache, daß das gleiche Klinefeltersyndrom sowohl bei *chromosomal weiblichen, wie bei chromosomal männlichen Patienten* gefunden wurde. So wiesen z. B. von 62 Patienten NELSONs 49 weibliches und 13 männliches Kerngeschlecht auf. Schon vor der Entdeckung des Vorkommens weiblichen Kerngeschlechtes hatte sich eine gewisse Variabilität des klinischen Bildes (Inkonstanz der Gynäkomastie und des Hypogonadismus) ergeben (HELLER und NELSON). Die Diagnose stützte sich dabei letzten Endes auf die histologischen Befunde einer Tubulussklerose mit persistierenden oder gewucherten Leydigzellen in der Hodenbiopsie. Nun ist aber hier zu bedenken, daß bekanntlich jede primäre, d. h. nicht hypophysär bedingte Hodenatrophie in der Regel und zunächst zu einer Tubulussklerose bei erhaltenen Leydigzellen führt. Dieser Befund ist an sich also für das Klinefeltersyndrom *nicht spezifisch*.

Es ergab sich daraus die Notwendigkeit, die Gonadenmorphologie der Patienten mit Klinefeltersyndrom und weiblichem Kerngeschlecht genauer abzuklären und mit derjenigen bei männlichem Kerngeschlecht zu vergleichen. Die Untersuchung von 20 eigenen Fällen — 16 „Hoden“-biopsien und 4 Autopsien — über die ich kürzlich berichtet habe, ergab ein recht *charakteristisches histologisches Bild* für die Gonaden der Patienten mit *weiblichem* Kerngeschlecht, also für das Syndrom, das wir bis auf weiteres mit NELSON als „*echtes Klinefeltersyndrom*“ bezeichnen möchten. Es läßt sich (in der Regel auch in kleinen Hodenbiopsien) meist ohne Schwierigkeiten von demjenigen chromosomal männlicher Patienten mit primärer Hodenatrophie bekannter oder unbekannter Genese abgrenzen.

Die bei den 20 Patienten im Alter von 15—72 Jahren erhobenen Befunde lassen sich wie folgt kurz zusammenfassen:

Die *Hoden* sind auffällig klein (Längsdurchmesser 1,2—2,5 cm; Volumen 1,5—4 cm³; Gewicht bei den autopsisch untersuchten 54—72jährigen Patienten 2,7—4,0 g).

Die *Tubulussklerose*, die in einer Abscheidung hyalinen Materials zwischen Tunica propria und der argyrophilen Basalmembran besteht, wird mit zunehmendem Alter immer ausgeprägter. Sie erfolgt jedoch sehr unregelmäßig, so daß sich sogar im 4. Dezennium absolut zartwandige Tubuli finden können. Schon vor der Sklerosierung sind die Kanälchen oft unregelmäßig im Schnittfeld verteilt und neben normalweiten Kanälchen mit nachweisbaren elastischen Fasern in der

Wandung finden sich immer wieder engere und oft sehr kleine Kanälchen ohne elastische Fasern, welche die Pubertätsreifung offensichtlich nicht mitgemacht haben. Auch die Tubulusnarben sind wechselnd groß, nur einzelne größere sind von elastischen Membranen umschlossen.

Das *Keimepithel* besteht zum größeren Teil lediglich aus Sertolizellen, die mit zunehmender Sklerosierung und zunehmendem Alter degenerative Veränderungen aufweisen. In 4 von den 20 Fällen war eine unvollständige, in 2 Fällen herdförmig eine *vollständige Spermiogenese* mit eindeutigen Spermatozoen nachzuweisen, obwohl klinisch stets eine Azoospermie bestand.

Die *Zwischenzellen* sind in Anbetracht der starken Organverkleinerung wahrscheinlich nur relativ, teils knotig, teils aber auch diffus vermehrt, beherrschen aber, besonders bei den älteren Patienten häufig absolut das histologische Bild. Sie weisen wechselnd starke, in der Regel mit dem Alter zunehmende degenerative Veränderungen auf. Dabei kommt es zur Kollagenisierung ihres feinen Gitterfaserwerkes.

Dieses histologische Bild habe ich bei *chromosomal männlichen* Patienten mit *primärer Hodenatrophie* bekannter und unbekannter Genese, darunter auch bei 4 Patienten mit Dystrophia myotonica, *nie beobachtet*. Meine Befunde stehen damit im Widerspruch zu denjenigen von GRUMBACH, BLANC und ENGLE, die bei 8 chromosomal weiblichen und 8 chromosomal männlichen Patienten weder klinisch noch histologisch sichere Unterschiede feststellen konnten. Alle wiesen das gleiche Bild einer „seminiferous tubule dysgenesis“ auf.

In ihrem Untersuchungsgut findet sich auch ein Patient mit Dystrophia myotonica, der weibliches Kerngeschlecht und in der Hodenbiopsie eine „seminiferous tubule dysgenesis“ aufweist. Möglicherweise leidet dieser Patient gleichzeitig an einer Dystrophia myotonica und einem echten Klinefeltersyndrom (persönliche Mitteilung von BARR).

Die Möglichkeit, daß auch wir noch auf Fälle stoßen werden, die bei männlichem Kerngeschlecht das gleiche beschriebene histologische Bild aufweisen, läßt sich nicht sicher ausschließen, erscheint mir aber eher unwahrscheinlich.

Andererseits hat bereits NELSON kurz auf gewisse Unterschiede im histologischen Gonadenbefund bei Patienten mit weiblichem und männlichem Kerngeschlecht hingewiesen und entsprechend von einem „echten“ und einem „falschen“ Klinefeltersyndrom gesprochen. Und schon in der Originalmitteilung von KLINEFELTER, REIFENSTEIN und ALBRIGHT soll es sich bei 3 von den 7 Patienten um ein Pseudo-Syndrom gehandelt haben (NELSON). Schließlich haben sich kürzlich FERGUSON-SMITH, LENNOX, MACK und STEWART eindeutig dahin ausgesprochen, daß der histologische Gonadenbefund bei Klinefelter-Patienten mit weiblichem Kerngeschlecht mit Sicherheit von demjenigen chromosomal männlicher Patienten zu unterscheiden sei. Ihre Befunde stimmen mit den meinigen weitgehend überein.

Die einzige Schwierigkeit, die ich vorläufig in der histologischen Abgrenzung des echten Klinefeltersyndroms sehe, ist die Differenzierung von der sog. Germinal-

zellaplasie von DEL CASTILLO, TRABUCCO und DE LA BALZE in sehr kleinen Hodenbiopsien. Besonders bei jüngeren Patienten mit dem echten Klinefeltersyndrom kann das dafür kennzeichnende histologische Bild über größere Strecken vorliegen. Es scheint mir deshalb die Möglichkeit einer histologischen Fehldiagnose nicht ausgeschlossen, wenn GRUMBACH, BLANC und ENGLE unter 16 Patienten mit dem Del Castillo-Syndrom einen mit weiblichem Kerngeschlecht finden. In 3 eigenen Fällen von Germinalzellaplasie erwies sich das chromosomale Geschlecht als männlich.

Wie eine kursorische Mitteilung von BUNGE und BRADBURY (3) und zwei eigene gemeinsam mit PRADER mitgeteilte Beobachtungen ergeben, setzt die *Tubulussklerose* erst zur Zeit der Pubertät ein, es fallen aber später viele Tubuli der Sklerose anheim, *welche die Pubertätsreifung gar nicht mitgemacht haben*. Die vor und nach der Pubertät nachweisbaren Tubulus- und Keimepithelveränderungen *lassen auf eine Entwicklungsstörung der Gonade schließen*. Diese Annahme erscheint uns durch einen Vergleich mit dem echten Hermaphroditismus weiterhin gestützt, wie folgende eigene Beobachtung zeigen soll:

P. LIVIO¹, 11⁶/₁₂jährig. Keine hereditären Leiden, keine Genitalmißbildungen in der Familie. Als *Kleinkind* Masern und Pertussis. Mit 4 Jahren Subileus, sonst immer gesund.

Mit 6 Jahren Einweisung in die *Chirurgische Abteilung des Kinderspitals Zürich* (Direktor: Prof. M. GROB) wegen *Hypospadiä vulviformis*. Die damalige Untersuchung ergab einen sehr kleinen nach caudal flektierten Penis mit blind endigender Grube an der Glansspitze. An der Basis dieses Penis findet sich die Urethralöffnung. Das Scrotum ist dabei zweigeteilt und erinnert damit an zwei vergrößerte Labia maiora. Rechts läßt sich jedoch ein vollständig, links ein unvollständig descendierter Hoden palpieren. Es wird sogleich die *schrittweise plastische Korrektur* mit Streckung des Penis und Konstruktion einer penilen Urethra mit Hilfe eines Rundstiellappens eingeleitet.

Jetzt, mit 11⁹/₁₂ Jahren, wird der Knabe zur Fortsetzung dieser plastischen Korrektur hospitalisiert. Er ist jetzt 155 cm groß, leptosom gebaut und steht am Beginn der Pubertät: lockere, noch horizontal begrenzte Schambehaarung, keine Axillarhaare, kein Stimmbruch. 17-Ketosteroid-Ausscheidung 6,7 mg/24 Std (normal für 7—12jährige 1,8—5,0). FSH im Urin bei 52 ME negativ.

Die in Anbetracht des intersexuellen äußeren Genitale durchgeführten „chromosomalen Geschlechtsbestimmungen“ ergeben:

Mundschleimhaut (P. D. Dr. PRADER): eindeutig weiblich (38% chromatinpositive Zellen).

Hautbiopsien von beiden Körperhälften (MB 11062/57): „schwach weiblich“, 55% chromatinpositive Zellkerne im Stratum spongiosum (unsere Normalwerte für weibliche Individuen 65—75%). M. DANON, welche das gleiche Präparat freundlicherweise nachgeprüft hat, kommt zu dem gleichen Ergebnis, nämlich „schwach weibliche Werte“ bei Verwendung der Barrschen Methode.

Hämatomorphologisches Geschlecht (Prof. WIEDEMANN): eindeutig weiblich (9 drumsticks und 4 sessil nodules auf 500 Neutrophile).

Die *chirurgische Exploration der Gonaden* (Oberarzt Dr. BETTEX) ergibt rechts einen descendierten, 2,7 cm langen Hoden mit durchaus regelrecht erscheinendem Nebenhoden und Ductus deferens. Am oberen Hodenpol jedoch findet sich eine

¹ Ich möchte Herrn Prof. M. GROB, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Kinderspitals Zürich, für die Überlassung der Krankengeschichte und Herrn P. D. Dr. A. PRADER für weitere klinische Angaben herzlich danken.

kappenförmige, knapp linsengroße, gelbweißliche derbe Verdickung der Tunica albuginea. Aus dieser und dem angrenzenden Hodengewebe wird ein schmales keilförmiges Gewebstück zur histologischen Untersuchung excidiert (Abb. 1a).

Histologisch (MB 11539/57) (Abb. 1b und c) findet sich beidseits Hodengewebe mit dicht gelagerten, etwas ungleich weiten Tubuli. Der mittlere Tubulusradius beträgt in der descendierten Gonade rechts 82, in der teilweise retinierten Gonade 66 μ . Er schwankt rechts zwischen 65 und 95, links zwischen 50 und 75 μ . Die Wandung besteht aus einer zarten Basalmembran und einer nur gelegentlich innen leicht hyalin verdickten Tunica propria ohne elastische Fasern. Die Kanälchen werden größtenteils ausschließlich von unreifen Stützzellen in zwei bis drei Lagen, manchmal auch von deutlich reifenden Sertolizellen ausgekleidet. Sie sind meist lumenlos, enthalten aber hie und da granuläre Eiweißmassen mit Kernschatten oder kompakte Häufchen pyknotischer Kerne. Beidseits sind einzelne Spermatogonien zu finden. Im Zwischengewebe sind recht zahlreiche polyedrische Leydigzellen mit reichlich feinvacuolärem, selten körnig pigmentiertem Cytoplasma und bläschenförmigen Kernen nachweisbar. Keine Kristalloide (Abb. 2).

Die Verdickungen am oberen Gonadenpol erweisen sich beidseits als eindeutiges Ovarialgewebe. Es ist vom Hodengewebe recht scharf abgegrenzt. Das spindelförmige und kollagenfaserige Stroma geht aber allmählich in die Tunica albuginea des Hodenanteils über. Es umschließt wohlausgebildete Primordialfollikel in etwas spärlicherer Zahl als ein gesundes Kontrollorgan dieser Altersstufe. Beidseits liegen in der Tiefe wechselnd große Follikelcysten, die links besonders groß, angeschnitten und kollabiert sind. Teilweise sind sie von Granulosazellen ausgekleidet. Die Thecazellen sind häufig vergrößert und vacuolisiert (Paraffinschnitte). Keine reifenden Grafschen Follikel (Abb. 2).

Kerngeschlecht: Leydigzellen in 43%, Thecazellen in 47% chromatinpositiv. Bei den Sertolizellen wechselt der Anteil chromatinpositiver Kerne sehr stark (im Mittel 20%). Granulosazellen nicht bestimmbar.

Es handelt sich hier also um einen *echten Hermaphroditen mit beidseitigem Ovotestis*, intersexuellem äußeren Genitale und, soweit bei der Laparotomie festgestellt werden konnte, männlichen inneren Genitalorganen. Während also auf Grund des Gonadenbefundes eine Zuteilung zum männlichen oder weiblichen Geschlecht bei diesem Individuum nicht möglich war, fand sich bei ihm übereinstimmend weibliches Kerngeschlecht und weibliche Leukocytenmorphologie. Seit den ersten Untersuchungen von BARR (2) hat sich gezeigt, daß alle bisher daraufhin untersuchten echten Hermaphroditen entweder weibliches oder männliches Kerngeschlecht aufweisen. Es scheint mir, daß die Bedeutung dieser Beobachtung bisher zu wenig gewürdigt worden ist. Wenn diese Zwitterwesen sich auf Grund ihrer Zellkernmorphologie eindeutig als weiblich oder männlich bezeichnen lassen, so weist dies doch darauf hin, daß *das Kerngeschlecht ein grundlegendes Geschlechtsmerkmal ist als die Beschaffenheit der Gonaden*. Das gleiche mag sich auch daraus ergeben, daß GRAHAM die charakteristische Geschlechtsdifferenz der Zellkerne bei Katzenembryonen schon vor der Gonadendifferenzierung nachweisen konnte. Damit gelangen wir aber auch zwangsläufig zur Annahme, daß auch dem echten Hermaphroditismus eine Störung der Gonadendifferenzierung zugrunde liegt.

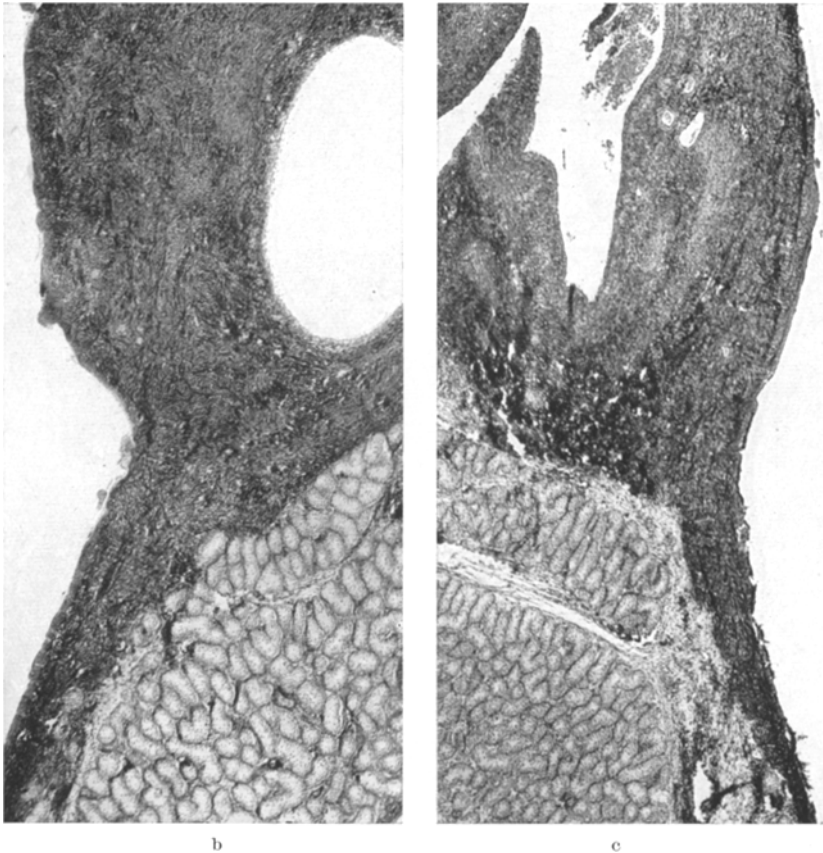
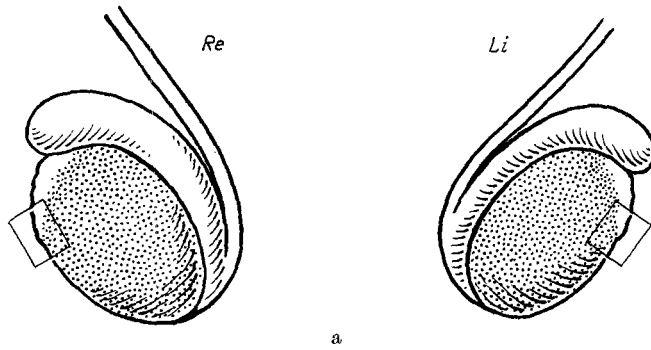


Abb. 1a—c. Fall 1. Hermaphroditismus verus bilateralis bei weiblichem Kerngeschlecht. 11 $\frac{1}{2}$ -jährig. M. B. Nr. 11539/57. a Beiden Gonaden sitzt kappenförmig am oberen Pol derberes, weißliches Gewebe auf. Rechte Gonade descendierte, linke vor dem Inguinalkanal liegend, etwas kleiner. b rechte, c linke Gonade: Lupenübersicht (Vergr. etwa 20:1) über die beiden Excisate zeigt oben Ovarialgewebe mit Follikelcysten und Primordialfollikeln, unten Hodengewebe: Ovotestes beidseits

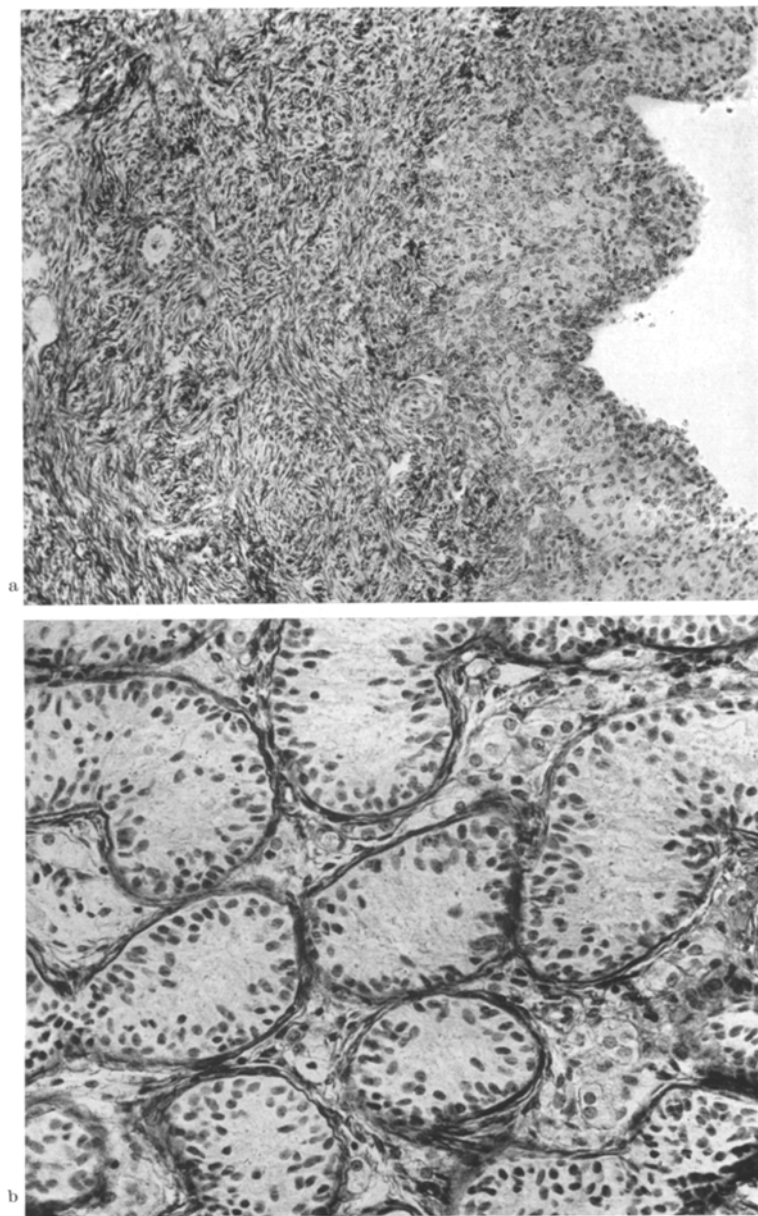


Abb. 2a u. b. Fall 1, Hermaphroditismus verus bilateralis bei weiblichem Kerngeschlecht. 11 $\frac{1}{2}$ -jährig, M. B. Nr. 11539/57. a Ovarialteil mit links einem Primordialfollikel und rechts einer Follikelcystenwandung. Deutlich luteinisierte Thecazellen! (Verg. 80:1.) b Wechselnd weite, teils die Pubertätsweite erreichende Tubuli mit vorwiegend undifferenzierten Zellen und ohne sichere Keimzellen. Im Gegensatz dazu schon kräftige Entfaltung der Leydig-Zellen. Van Gieson, 200:1

Da in unserem Fall die Gonaden palpatorisch als Hoden imponierten und sich das Kerngeschlecht als weiblich erwies, mußte schon klinisch trotz des intersexuellen Genitale ein echtes Klinefeltersyndrom in Betracht gezogen werden. Wenn auch selten, so weisen doch gelegentlich die Patienten mit echtem Klinefeltersyndrom eine intersexuelle äußere Genitalentwicklung auf [SIEBENMANN, PLUNKETT und BARR (2)]. Aber auch die Gonadenmorphologie weist auf eine Beziehung zwischen echtem Klinefeltersyndrom und echtem Hermaphroditismus mit weiblichem Kerngeschlecht hin.

In unserem Falle hätten die sehr kleinen Ovarialanteile übersehen werden können und histologisch weist der Hodenanteil ganz ähnliche Tubulus-Anomalien auf wie wir sie in zwei Fällen von Klinefeltersyndrom vor der Pubertät gesehen haben. Wir möchten sogar wagen anzunehmen, daß sich im Hodenteil der Gonaden dieses echten Hermaphroditen mit der Pubertät das typische histologische Bild mit Tubulosklerose und Leydigzellwucherung entwickeln wird.

Im älteren Schrifttum (MOSZKOWICZ) findet man immer wieder histologische Befunde in den Hodenteilen echter Hermaphroditen, welche denjenigen beim echten Klinefeltersyndrom durchaus entsprechen könnten. Insbesondere gilt dies für die lateralen Formen mit einseitig descendierten Hoden (BERARDINELLI, BUNGE und BRADBURY). Leider fehlen in allen diesen Fällen noch Angaben über das Kerngeschlecht. Andererseits lassen die neueren Mitteilungen über das Kerngeschlecht bei echten Zwittern wiederum genaue Angaben über den histologischen Gonadenbefund vermissen. Die einzige meines Wissens einigermaßen verwertbare Untersuchung über einen echten Hermaphroditen mit weiblichem Kerngeschlecht ergibt aber im Hodenanteil tatsächlich eine Tubulosklerose und Leydigzellwucherungen, wie sie durchaus bei einem echten Klinefeltersyndrom vorliegen könnte (ARMSTRONG, GRAY und THOMPSON). CLAYTON, O'HEERON, SMITH und GRABSTALD fanden bei einem 8 Monate alten Säugling eine sehr ähnliche Situation wie wir in unserem Fall: intersexuelles Genitale, weibliches Kerngeschlecht (nur Mundschleimhaut) und beidseits in scrotalähnliche Labien descendierte Ovotestes. Der Ovarialteil, ebenfalls kappenförmig dem Hodenteil auf sitzend, war dabei allerdings wesentlich größer als bei unserem Patienten.

Ist es etwa so, muß man sich nach diesen Beobachtungen fragen, daß der Ovarialanteil bisexuell mißgebildeter Gonaden hinfälliger ist und mit zunehmendem Alter schwindet? Oder stellt das echte Klinefeltersyndrom schließlich nichts anderes dar als einen echten Hermaphroditismus, bei dem der Ovarialanteil der Gonade so rudimentär ist, daß er übersehen wurde? Es erscheint mir das eher unwahrscheinlich. Jedenfalls haben wir selbst in nun insgesamt 5 Gonadenpaaren bei echtem Klinefeltersyndrom in zahlreichen Stufenschnitten nie Ovarial-

gewebe nachweisen können. Es drängt sich aber vom morphologischen Standpunkt wohl die Vorstellung auf, daß beim echten Hermaphroditismus *teilweise* realisiert sei, was beim Klinefeltersyndrom vollständig geschehen ist, nämlich die Fehlbildung der Gonade in der heterosexuellen Richtung.

Obwohl die Frühstadien der Ontogenese der Gonaden beim Menschen noch nicht genügend bekannt sind, darf angenommen werden, daß sie auch bei ihm von einem indifferenten Stadium ausgehen, in dem noch eine Medulla und ein Cortex unterschieden werden können. Bei weiblichem genetischen Geschlecht entwickelt sich der Cortex zum Ovar, während beim genetisch männlichen Individuum sich die Medulla zum Schwund des Cortex zu einem Hoden entwickelt. Die Differenzierung der indifferenten Gonadenanlage zu einem Hoden erfolgt früher, nämlich während der 7. Woche, während die Differenzierung des Rindenteils zu einem Ovar erst in der 10. Woche erkennbar wird. Die verschiedenen Formen des echten Hermaphroditismus bei weiblichem Geschlecht müssen demnach durch eine mehr oder weniger weit fortgeschrittene abnorme Entwicklung der Medulla und ein späteres entsprechendes Versagen der Cortexentwicklung zustandekommen. Bei einem echten Klinefeltersyndrom wäre überhaupt nur noch die Medulla zur Entwicklung gelangt und die spätere Cortextdifferenzierung vollständig unterdrückt worden. Diese Interpretation wird vielleicht den zeitlichen Verhältnissen gerechter als die Auffassung, daß primär ein Versagen der Cortexentwicklung vorliege (GRUMBACH, BLANC und ENGLE).

Neben den eingangs geschilderten histologischen Merkmalen scheint mir der Vergleich mit dem echten Hermaphroditismus eine weitere Stütze für die Annahme zu geben, daß dem echten Klinefeltersyndrom mit weiblichem Kerngeschlecht eine *Gonadenmißbildung* zugrunde liege. Die grundlegende Störung wäre demnach eine Gonadendysgenese und, das Resultat der Mißbildung betonend, könnte man von einer *testiculären Gonadendysgenese* oder noch einfacher von *Testisdysgenese* sprechen.

PLUNKETT und BARR (1956) sprechen von „testicular dysgenesis, affecting the seminiferous tubules principally with chromatinpositiv nuclei“. GRUMBACH, BLANC und ENGLE schlagen die Bezeichnung „seminiferous tubule dysgenesis“ vor. Für sie liegt im Gegensatz zu meinen Befunden nach dem histologischen Befund bei chromosomal weiblichen und männlichen Patienten eine Dysgenese vor. Wenn auch nach unseren Befunden ebenfalls die Tubuli in erster Linie Reifungsstörungen zeigen und von der Pubertät an rasch zugrunde gehen und die Zwischenzellen funktionell und morphologisch fast vollwertig sein müssen, so betrifft die Dysgenese doch die ganze Gonade. Es soll ja damit die Entwicklung eines Hodens bei Individuen mit weiblichem Kerngeschlecht bezeichnet werden. Die histologische Diagnose wird auch künftig streng descriptiv bleiben müssen. Für die *Klinik* aber hat sich der Begriff des Klinefeltersyndroms so eingebürgert, daß er meines Erachtens trotz der notwendigen Lösung von der ursprünglichen Definition beibehalten werden kann. Nur sollte man nach dem Vorschlage NELSONS von *echtem Klinefeltersyndrom* sprechen, wenn man damit sterile Männer mit meist nur geringem Hypogonadismus und testikulärer Gonadendysgenese bei *weiblichem* Kerngeschlecht meint.

Das *Kerngeschlecht* beim echten Klinefeltersyndrom ist in der Mehrzahl der Fälle eindeutig weiblich. PLUNKETT und BARR (2) haben gefunden, daß Größe und Form des Geschlechtschromatins demjenigen

normaler Frauen entspricht. Wir haben teils etwas *niedrige Prozentzahlen chromatinpositiver Kerne* gefunden, und es scheint mir für die Zusammengehörigkeit von echtem Klinefeltersyndrom und echtem Hermaphroditismus zu sprechen, daß sich nicht nur bei unserem echten Hermaphroditen sondern auch in einem weiteren Fall von Hermaphroditismus verus (ARMSTRONG, GRAY und THOMPSON) in den Schnittpräparaten der gleiche Befund erheben ließ. Ferner fand sich in einer ganzen Reihe von Fällen von echtem Klinefeltersyndrom eine *Diskrepanz* zwischen Kerngeschlecht und *hätomorphologischem* Geschlecht. Bei eindeutig weiblichem Kerngeschlecht fanden sich nur ungenügend Leukozyten mit weiblichen Merkmalen [PLUNKETT und BARR (2), RIIS, JOHNSEN und MOSBECH, WIEDEMANN, TOLKSDORF und ROMATOWSKI]. Die genau gleiche Diskrepanz ergab sich in dem soeben erwähnten Fall von Hermaphroditismus. Obschon es sich hier vorläufig nur um vereinzelte Beobachtungen handelt, so sprechen sie vielleicht doch für die von uns postulierte analoge Pathogenese von echtem Hermaphroditismus und echtem Klinefeltersyndrom.

Nun ist zwar nach den bisher vorliegenden Untersuchungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle beim echten Hermaphroditismus wie beim echten Klinefeltersyndrom das Kerngeschlecht weiblich. Es fanden sich aber auch echte Zwitter mit *männlichem* Kerngeschlecht. Insgesamt wurde bisher über 10 Fälle mit weiblichem und 4 Fälle mit männlichem Kerngeschlecht berichtet [BARR (1); NELSON; ARMSTRONG, GRAY und THOMPSON; CLAYTON, O'HEERON, SMITH und GRABSTALD]. Leider fehlen aber gerade für die chromosomal männlichen Fälle Angaben über die Gonadenmorphologie.

Postulieren wir aber als Ursache für den echten Hermaphroditismus auch bei männlichem Kerngeschlecht ebenfalls eine Gonadenmißbildung, so drängt sich die Frage auf, ob es nicht auch bei Individuen mit männlichem Kerngeschlecht eine vollständige Inversion des Gonadengeschlechtes gibt.

Auch hier mag vielleicht eine eigene Beobachtung von echtem Hermaphroditismus, über die wir kürzlich gemeinsam mit PRADER und BETTEX berichtet haben, weiterführen. Der Fall sei deshalb nochmals kurz dargestellt.

Der 2²/₁₂jährige *G. Mario* wurde als Knabe aufgezogen, obwohl er schon bei der Geburt ein intersexuelles äußeres Genitale aufwies. Die 17-Ketosteroid-Ausscheidung ist normal. *Kerngeschlecht* in Hautbiopsien von *beiden* Körperhälften (MB 8313/56) *männlich* (2% bzw. 3% chromatinpositive Kerne). *Hätomorphologisches* Geschlecht männlich (Prof. WIEDEMANN, Krefeld). Röntgenologisch läßt sich eine hypoplastische Vagina darstellen. Die operative Revision der inneren Genitalien (Oberarzt Dr. BETTEX) ergibt folgenden Befund (Abb. 3):

Normaler Uterus mit Tuben beidseits. In Ovarstellung *rechts* eine ovaläre Gonade, die sich biotisch und bei der späteren totalen Exstirpation als lediglich

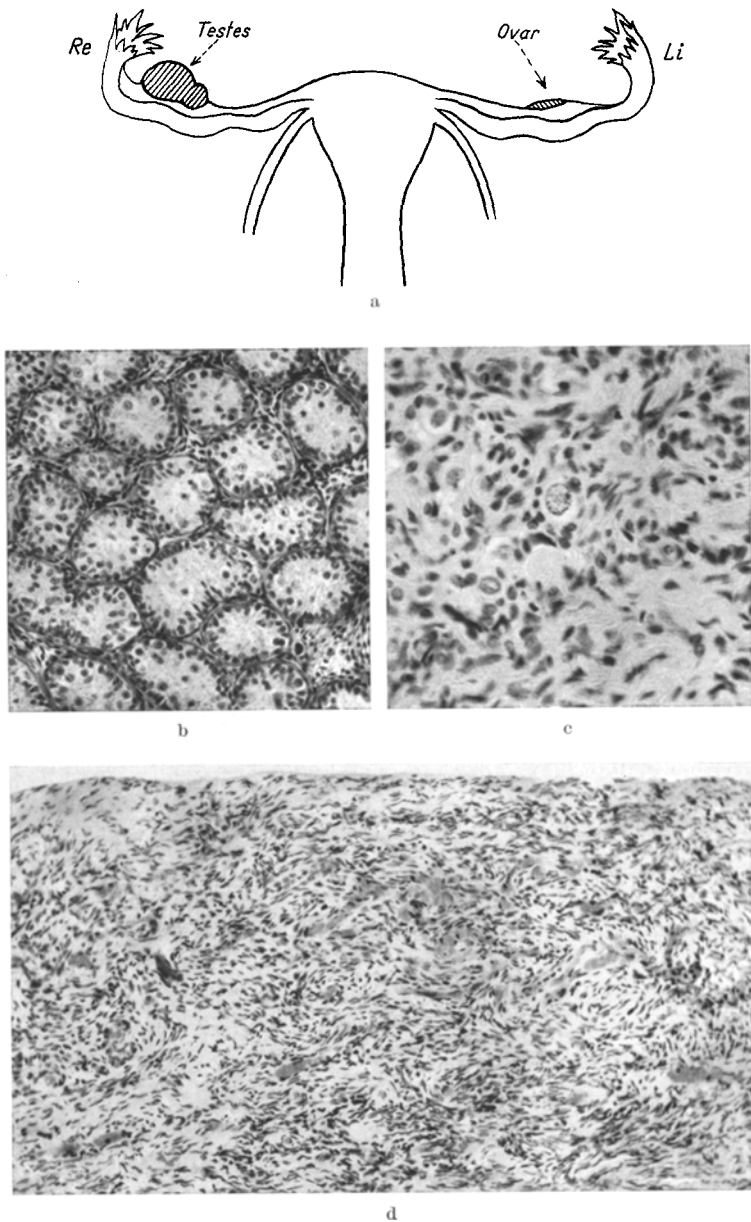


Abb. 3a—d. Fall 2, Hermaphroditismus verus lateralis bei männlichem Kerngeschlecht. 2 $\frac{1}{2}$ jährig. M. B. Nr. 13703—4/55. a Situs der inneren Genitalorgane. b Rechte Gonade = Hoden in Ovarstellung, engaufgeschlossene Tubuli mit zahlreichen Spermatogonien, Häm.-Eos. Vergr. 100:1. c Linke Gonade = rudimentäres Ovar, vereinzelte Ovocyten Häm.-Eos. Vergr. 200:1. d Linke Gonade: Größtenteils bietet sie das Bild der „Keimplatte“ ohne irgendeine Keimzelle. Häm.-Eos. Vergr. 100:1

aus *Hodengewebe* bestehend erweist (MB 13704/55 und 8313/56). Links an Stelle der Gonade eine streifige Verdickung, an eine sog. „Keimleiste“ erinnernd. Die histologische Untersuchung (M. B. 13703/55) ergibt ein sehr *rudimentäres Ovar*. Größtenteils findet sich lediglich Ovarialstroma und nur ganz vereinzelt sind Primordialfollikel mit typischen Ovocyten zu finden. Keine Follikelcysten. Keine Hiluszellen. Vereinzelte Retekanälchen mit einschichtigem Epithel.

Bei diesem echten Hermaphroditen war nun das Kerngeschlecht eindeutig *männlich*. Rechts hatte sich auch dementsprechend ein Hoden entwickelt, der allerdings während der Entwicklung des Genitalsystems offenbar nicht in der Lage war induktiv oder inkretorisch diese in männliche Richtung zu drängen. Links hingegen hatte sich ein allerdings sehr rudimentäres Ovar ausgebildet.

Diese Gonade bietet über große Strecken das Bild der sogenannten „Keimplatte“, wie sie bei der „Gonadendysgenesie“ gefunden wird. Hätten wir die spärlichen Ovocyten nicht gefunden, so hätten wir nicht einen echten Hermaphroditismus sondern eine „*einseitige Gonadendysgenesie*“ diagnostizieren müssen. Derartige Fälle sind nun im Schrifttum tatsächlich beschrieben.

Bei einem Neugeborenen mit intersexuellem Genitale fand HENGGE 1902 rechts einen altersentsprechend entwickelten Hoden und links wie in unserem Fall eine nach der Beschreibung typische Keimplatte, in der auch mit Hilfe von Serienschnitten keine Keimzellen zu finden waren.

Ferner hat PICH (2) 1938 bei einer 63jährigen „Frau“ mit intersexuellem äußeren Genitale links einen descendierten stark atrophischen Hoden und darüber gelagert eine teils typisch geschichtete „Keimplatte“, rechts hingegen an typischer Stelle lediglich eine Keimplatte gefunden. Diese Keimplatten entsprechen histologisch durchaus dem von ihr 1937 (1) in zwei Fällen von „angeborenem Eierstockmangel“ beschriebenen Befund. Diesmal spricht sie sich jedoch eindeutig dahin aus, daß diese keimzellenlosen Stromaplatten als *rudimentäre Ovarien* und die linksseitige Gonade dementsprechend als *Ovariotestis* aufzufassen seien. Sie kommt demnach zur Diagnose eines *Hermaphroditismus glandularis*.

Schließlich haben GRUMBACH, VAN WYCK und WILKINS 1955 (Fall 2) bei einem 8½-jährigen Mädchen mit seit der Geburt intersexuellem äußeren Genitale einen Befund erhoben, der mir in diese Gruppe zu gehören scheint: Bei *männlichem Kerngeschlecht* findet sich links eine Keimplatte ohne Keimzellen oder andere spezifische Ovarialbestandteile (es fehlen allerdings Angaben darüber, ob sie in Serienschnitten untersucht wurde), eine Tube und ein rudimentärer Uterus unicornis. Rechts liegt ein intraabdominaler, sehr rudimentärer Hoden mit Vas deferens vor. Nach der leider nur kurzen anatomischen Beschreibung und den Abbildungen handelt es sich bei dieser Gonade tatsächlich um einen Hoden und nicht etwa um eine Keimplatte mit darunterliegendem gewucherten Mesonephros. Wir haben bei unserem Fall im Hoden unter der Tunica vaginalis ganz ähnliche Abschnitte, wie sie diese Autoren abbilden, gesehen.

Während PICH bei ihrer 63jährigen Patientin im Hoden reichlich Leydigzellen und unter der Keimplatte im Mesonephros-Rudiment Hiluszellen fand, sind derartige Zellen bei dem Neugeborenen von HENGGE und dem 8½-jährigen „Mädchen“ von GRUMBACH, VAN WYCK und WILKINS nicht nachzuweisen. Daß das Hodengewebe während der Genitalentwicklung einen induktiven oder inkretorischen Einfluß ausüben imstande gewesen sein muß, ergibt sich aus der zwitterigen Ausbildung der inneren und äußeren Genitalien.

Unser Fall von echtem Hermaphroditismus unterscheidet sich von diesen Fällen nur dadurch, daß wir in der sonst durchaus analogen Keimplatte einzelne sichere Ovocyten nachweisen konnten. Die Gonadenstörung, die hier sonst nahezu realisiert ist, wurde je nach den pathogenetischen Auffassungen verschieden bezeichnet: RÖSSLE und WALLART (1930) und mit ihnen die meisten pathologischen Anatomen nannten sie „angeborenen Eierstockmangel“, WILKINS und FLEISCHMANN „Ovaragenesie“, DEL CASTILLO, DE LA BALZE und ARGONZ schließlich „rudimentäre Ovarien“. Auf die pathogenetischen Interpretationen, welche die Störung dabei erfahren hat, soll hier nicht eingegangen werden. Es sei dafür auf die Darstellung von BUESS (1950) verwiesen.

Die alsbald von vielen Seiten bestätigte Entdeckung von POLANI, HUNTER und LENNOX, daß Patientinnen mit dieser Ovarialagenesie, bzw. mit dem Turnersyndrom (wie die Störung vom Kliniker häufig bezeichnet wurde, wenn sie mit dem von TURNER beschriebenen Mißbildungskomplex verbunden war) männliches Kerngeschlecht aufweisen, ergab die Notwendigkeit einer neuen pathogenetischen Interpretation.

Man sah in diesen Fällen eine glänzende Bestätigung der tierexperimentellen Befunde von JOST, der das Krankheitsbild auch postuliert hatte: Wie beim intrauterin kastrierten, genetisch männlichen Kaninchenfeten wäre es bei diesen Wesen infolge eines Mangels oder frühzeitigen Untergangs der Gonaden zur vollständig weiblichen Entwicklung von Genitalgängen und äußerem Genitale gekommen. In Bestätigung auch der Hypothesen WIESNERS würde also auch beim Menschen ohne funktionstüchtige Gonaden die gesamte Genitalentwicklung ungeachtet des genetischen Geschlechts in weiblicher Richtung verlaufen.

Was nun die zugrunde liegende *Gonadenstörung* betrifft, so haben GRUMBACH, VAN WYCK und WILKINS in Anbetracht der Ergebnisse der Kerngeschlechtsbestimmungen von *Gonadendysgenesie*, WILKINS neustens von *Gonadenaplasie* gesprochen. Nach ihnen soll die in diesen Fällen gefundene Keimplatte ein Rest der noch undifferenzierten Keimanlage darstellen, in die, wie auch WITSCHI, NELSON und SEGAL und die meisten älteren Autoren annehmen, nie Keimzellen eingewandert wären. Auch GRABER kommt auf Grund einer sehr sorgfältigen Untersuchung bei einem Neugeborenen zu dieser Auffassung und faßt die Keimplatte als Urnierenrest auf.

Vom morphologischen Standpunkt aus scheint mir aber die Auffassung, daß eine Agenesie oder Aplasie der Gonaden vorliege, doch nicht genügend gestützt. Außer der Mitteilung GRABERS, liegen meines Wissens keine weiteren Untersuchungen über den Bau der „Keimplatten“ in frühen Entwicklungsstufen vor. Die schon vor der Entdeckung, daß der Großteil dieser Patientinnen männliches Kerngeschlecht aufweisen, in Betracht gezogene Möglichkeit, daß diese Gebilde *rudimentäre Ovarien*

darstellen, kann meines Erachtens auch heute nicht sicher ausgeschlossen werden. Dies um so mehr als doch eine Reihe von Beobachtungen für diese Möglichkeit sprechen:

1. Das spindelzellige und kollagenfaserige Gewebe dieser Keimplatten erinnert durchaus an Ovarialstroma.

2. In mindestens einem Fall (Fall 20 von HOFFENBERG und JACKSON) fanden sich in einer sonst typischen Keimplatte bei einer Patientin mit *männlichem* Kerngeschlecht *reifende Follikel*. In den allerwenigsten Fällen des Schrifttums wurden die Keimplatten in Serienschnitten untersucht. Es scheint mir deshalb gar nicht ausgeschlossen, daß sich noch in mehr Fällen spezifische Ovarialbestandteile finden lassen würden.

3. Innerhalb der Keimplatten wurden noch nie auch noch so rudimentäre Hodenbestandteile gefunden.

Wenn aber die sog. Keimplatte tatsächlich ein sehr rudimentäres Ovar ist, in dem (wie in einem sklerosierten Hoden!) nur keine Keimzellen nachzuweisen wären, dann erscheinen die Fälle von „Gonadendysgenese“ oder „Turnersyndrom“ mit männlichem Kerngeschlecht in einem neuen Licht. Sie würden das Gegenstück zum Klinefeltersyndrom darstellen und damit eigentlich die gesuchte totale Umkehr des Gonadengeschlechtes bei genetisch männlichen Individuen. Auch hier wäre dann die grundlegende Störung eine Fehlbildung der Gonade in der heterosexuellen Richtung, und zwar müßte man hier von *ovarieller Gonadendysgenese* oder einfach von *Ovardysgenese* sprechen. Durch vollständiges Versagen der Medulla-Entwicklung und nachfolgende Entwicklung des Cortex käme es dabei beidseits zur Bildung eines — wenn auch rudimentären — Ovars. Daß dieses Ovar wie es scheint stets rudimentär bleibt, ändert prinzipiell an der skizzierten Auffassung nichts. Ob diese Gonade primär so rudimentär war oder erst sekundär degenerierte, wird erst durch die Untersuchung von Frühstadien zu entscheiden sein.

Ein derartiges „Frühstadium“ stellt möglicherweise die soeben von ASHLEY und JONES (1) mitgeteilte Beobachtung dar: Bei einem 17 Monate alten Säugling mit intersexuellem Genitale und eindeutig männlichem Kerngeschlecht fanden sie bei der Laparotomie normale innere weibliche Genitalien mit *Ovarien*, die auf beiden Seiten in Biopsien ein normales altersentsprechendes Bild boten. Da aber Serienschnitte durch die ganze Gonaden fehlen, kann ein echter Hermaphroditismus nicht mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Beziehung zur „Gonadendysgenese“, bzw. zum Turnersyndrom ergibt sich in diesem Fall aber möglicherweise wiederum durch eine *Diskrepanz zwischen Kerngeschlecht und hämatomorphologischem Geschlecht*. Bei eindeutig männlichem Kerngeschlecht erwies sich die Leukocytenmorphologie eindeutig als weiblich. Das genau gleiche fand sich in insgesamt vier Fällen von

ovarieller Gonadendysgenese mit männlichem Kerngeschlecht [GREENBLATT, MANATOU, TIGERMANN, ROGERS und SHEFFIELD; ASHLEY und JONES (2)]. Dies sind wie beim echten Klinefeltersyndrom wiederum erst Einzelbeobachtungen. Sie weisen vielleicht aber doch auf eine Zusammengehörigkeit der „Gonadendysgenese“ des Turnersyndroms und der interessanten Beobachtung von ASHLEY und JONES hin, ob es sich nun in ihrem Falle um einen echten Hermaphroditen oder tatsächlich um eine totale Inversion des Gonadengeschlechts handle.

Es wirkt nun (wie beim Klinefeltersyndrom) verwirrend, daß zwar die überwiegende Mehrzahl, aber doch nicht alle Patientinnen mit Gonadendysgenese, bzw. Turnersyndrom männliches Kerngeschlecht aufweisen. So berichtet NELSON über ein Verhältnis von 87 chromosomal männlichen zu 16 chromosomal weiblichen Patientinnen. Angaben über den Gonadenbefund fehlen. GRUMBACH, VAN WYCK und WILKINS fanden auf 20 Patientinnen mit männlichem nur zwei mit weiblichem Kerngeschlecht. Abgesehen davon, daß diese beiden nicht das Vollbild des Turnersyndroms boten, fehlt ausgerechnet bei ihnen die biopsische Untersuchung der Gonaden.

Es fehlt bisher die dringend notwendige genaue histologische Untersuchung der Gonaden oder Gonadenrudimente unter Berücksichtigung des jeweiligen Kerngeschlechtes. Meines Wissens ist bisher in *keinem Falle* von „Gonadendysgenese“, bzw. Turnersyndrom mit *weiblichem* Kerngeschlecht die „Keimplatte“ in Serienschnitten untersucht worden. In allen diesen Fällen kann eine *Ovarialhypoplasie* nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden! Dies um so mehr, als hypoplastische Ovarien makroskopisch als „typical streak“, d.h. wie eine Keimplatte imponieren können (Fall 23, HOFFENBERG und JACKSON). Auf Grund der heute vorliegenden morphologischen Befunde möchten wir bis auf weiteres annehmen, daß es einerseits eine häufig aber nicht immer mit weiteren Mißbildungen bis zum typischen Turnersyndrom gekoppelte *totale ovarielle Gonadendysgenese* bei Individuen mit männlichem Kerngeschlecht gibt. Andererseits gäbe es mehr oder weniger hochgradige zu primärer Amenorrhoe und Hypogonadismus führende *Ovarialhypoplasien* bei chromosomal weiblichen Individuen, die ähnliche assoziierte Mißbildungen aufweisen können. Ob die rudimentären dysgenetischen „Pseudoovarien“ und die hypoplastischen Ovarien histologisch zu unterscheiden sind werden erst weitere Untersuchungen zeigen müssen.

Die Fehlbildung der Gonade in männlicher Richtung bei Individuen mit weiblichem Kerngeschlecht führt bei Hermaphroditen zur intersexuellen und beim echten Klinefeltersyndrom bekanntlich zur völlig männlichen Genitalentwicklung. Bei der umgekehrten Gonadendysgenese in weiblicher Richtung bei chromosomal männlichen Individuen resultiert bei partieller Fehlbildung wiederum eine intersexuelle, bei der

totalen aber eine rein weibliche Genitalentwicklung. Hiervon bildet eine bisher kleine Gruppe von Patientinnen mit *Gonadendysgenese und androgenen Manifestationen* eine Ausnahme.

GRUMBACH, VAN WYCK und WILKINS (Fall 1) sowie GORDAN, OVERSTREET, TRAUT und WINTSCH (Fall 1) fanden bei je einer Patientin mit männlichem Kerngeschlecht eine zur Pubertätszeit auftretende Klitorishypertrophie und weitere Zeichen von Androgensekretion. Die Gonaden boten das typische Bild der Keimplatte, darunter fanden sich jedoch neben gewucherten Mesonephroskanälen zahlreiche Hiluszellen. Ob der Fall von WADE, YOUNG und GREERY, der schon zur Zeit der Geburt eine Klitorishypertrophie und eine Steigerung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung aufwies, hierher gehört, scheint mir fraglich. Beschreibung und Abbildungen lassen eine sichere Entscheidung nicht zu.

Eine ähnliche, zur Zeit der Pubertät auftretende Klitorishypertrophie beobachteten GREENBLATT, CARMONA und HIGDON bei einer sonst eunuchoiden, hochwüchsigen Frau mit *weiblichem* Kerngeschlecht. An Stelle der Gonaden fanden sich „Keimplatten“ und darunter „Leydigzellnester“ und einzelne Mesonephroskanälchen. Wie in anderen Fällen ist auch hier das Vorliegen einer Ovarialhypoplasie nicht durch Serienschchnittuntersuchungen ausgeschlossen. Auch schon im älteren Schrifttum liegen analoge Beobachtungen vereinzelt vor. Da sie aber ohne Kenntnis des Kerngeschlechtes nicht sicher klassiert werden können, sei hier nicht auf sie eingegangen.

PRADER (2) spricht in diesen Fällen von *partieller Gonadendysgenese*, und die meisten Autoren führen diese Entwicklungsstörung auf eine *partielle Entwicklung der Medulla* zurück. Diese Annahme erscheint mir verfrüht. Die Hiluszellwucherungen und tubulären Strukturen brauchen nicht Derivate des Markes der eigentlichen Gonadenanlage zu sein. Die Tubuli scheinen mir nach den vorliegenden Beschreibungen und Abbildungen durchwegs Abkömmlinge der Urniere zu sein und die sog. Hiluszellen lassen sich nicht nur im Rete des Ovars sondern auch im Rete testis, also außerhalb der männlichen Gonade regelmäßig nachweisen (WIESER). Deutliche Hiluszellhyperplasien und Wucherungen der ReteKanälchen habe ich gerade an den „Pseudotestes“ bei echtem Klinefeltersyndrom regelmäßig finden können. Daß die Hiluszellen in Hoden und Ovarien morphologisch und offenbar auch funktionell den intratesticulären Leydigzellen entsprechen, soll nicht bestritten werden. Ich möchte mit dem Gesagten nur darauf hinweisen, daß sie nicht unbedingt als Medulladerivate der Gonadenanlage betrachtet werden dürfen!

Daß sie während des Kindesalters nicht nachgewiesen werden können, spricht doch sehr für die Auffassung von STANGE, daß die Entwicklung und inkretorische Aktivität dieser Strukturen des Gonadenhilus mit der gesteigerten Gonadotropinausschüttung durch den HVL zusammenhängt. Daraus ergibt sich auch, daß solche Wucherungen und entsprechende androgene Manifestationen sowohl bei genetisch weiblichen Individuen mit hypoplastischen Ovarien, als auch bei genetisch männlichen Patienten mit rudimentären Pseudoovarien vorkommen können. Sollten sich aber diese Strukturen bei weiteren Untersuchungen tatsächlich als Derivate der Medulla, also als rudimentäres Hodengewebe erweisen, so würde in diesen Gonaden unserer Auffassung entsprechend ein rudimentärer Ovotestis vorliegen.

Von den bisher besprochenen Gonadendysgenesien, die zu einer Diskrepanz zwischen Kern- und gonadalem Geschlecht führen, sind die *Gonadenhypoplasien* abzugrenzen.

Bei *weiblichem* Kerngeschlecht müssen hier die Fälle von Ovarialhypoplasie mit oder ohne weitere Mißbildungen und meines Erachtens die „Gonadenagenesien“ mit weiblichem Kerngeschlecht eingereiht werden.

Wir verfügen selber über eine derartige Beobachtung bei einem 9 Jahre alten Mädchen mit einigen Symptomen des Turnersyndroms und *weiblichem* Kerngeschlecht (S. N. 1387/57). Die Gonaden erwiesen sich beide Male als hochgradig hypoplastisch. Über große Strecken fand sich lediglich Ovarialstroma und nur ganz vereinzelt ließen sich Keimzellen, Follikelcysten oder atretische Follikel nachweisen. Eine Biopsie hätte ohne weiteres das Bild der „Keimplatte“ ohne spezifische Ovarialstruktur ergeben können.

Bei *männlichem* Kerngeschlecht wären in die Gruppe der *Hodenhypoplasien* wahrscheinlich die Fälle von Kryptorchismus einzureihen, weil erwogen werden muß, ob der mangelhafte Descensus nicht schon Ausdruck einer pränatalen Hodeninsuffizienz ist (CHARNY, CONSTON und MERANYE). Das gleiche gilt für die Fälle von *Hypospadie* und schließlich für die sog. „*testiculäre Feminisierung*“, für die als anatomische Grundlage gerade neuerdings wieder eine Hodenhypoplasie festgestellt wurde (HAUSER, KELLER, KOLLER, WENNER und GLOOR). Andererseits erscheint die „*testiculäre Feminisierung*“ als ein so wohlumrissenes Krankheitsbild, daß ihm vielleicht bis auf weiteres besser eine Sonderstellung eingeräumt wird.

Während im Ovar Störungen der Keimzellenbildung, d.h. der reproduktiven Funktion und endokrine Funktionsstörung offenbar stets Hand in Hand gehen, können im Hoden sekretorische (tubuläre) und endokrine (Leydigzell-) Funktion unabhängig voneinander gestört sein. Insbesondere gibt es sekretorische Störungen bis zur Azoospermie und Sterilität ohne Versagen der Leydigzellfunktion, d.h. ohne Androgenmangelsymptome. Obschon sie wahrscheinlich erst mit der Pubertät beginnen und sich jedenfalls erst im Erwachsenenalter manifestieren, möchten wir diejenigen Fälle von primärer Tubulussklerose mit erhaltenen oder sogar vermehrten Leydigzellen ohne faßbare exogene Ursache in die Gruppe der Hodenhypoplasien einreihen. Mit anderen Worten würden hierher nach unserer Einteilung die *chromosomal männlichen Patienten* mit „*Klinefeltersyndrom*“ gehören.







Als schwerste Entwicklungsstörung der Gonaden wäre schließlich die *Gonadenaplasie* zu nennen, bei der nicht einmal das Bildungsmaterial der Gonaden angelegt worden wäre. Ob diese von OVERZIER auf Grund klinischer und bioptischer Beobachtungen postulierte Störung tatsächlich vorkommt, werden aber erst autoptische Untersuchungen mit Sicherheit ergeben.

Zusammenfassend ergeben sich also vom morphologischen Standpunkt aus folgende Störungsmöglichkeiten der Gonadenentwicklung:

1. Gonadenhypoplasien und sog. „*idiopathische*“ primäre Atrophien.
2. Gonadendysgenesien = partielle oder totale Fehlbildung der Gonade in heterosexueller Richtung.
3. Gonadenaplasien ?

Wenn wir in unserem Schema (Tabelle 1) diese Entwicklungsstörungen nach dem jeweiligen Kerngeschlecht geordnet haben und vor allem von der Ansicht ausgegangen sind, daß die sog. Keimplatten *nicht indifferente Gebilde* sondern *rudimentäre Ovarien* darstellen, so postulieren wir für die aufgeführten Krankheiten eine Pathogenese, welche noch nicht als gesichert gelten kann. Unsere Auffassung stützt sich jedoch auf morphologische Beobachtungen beim Menschen, mit denen sie in Einklang zu bringen ist. Andererseits läßt sie sich durch die bis heute vorliegenden Beobachtungen nicht widerlegen.

Tabelle 1. Postulierte Störungen der Gonadenentwicklung bei weiblichem und männlichem Kerngeschlecht und die sich daraus ergebenden Krankheitsbilder. (Die noch nicht genügend gesicherte Gonadenaplasie ist nicht aufgeführt.)

Kern- geschlecht	♀		♂										
	<div>Mesonephros</div> <div><div>Cortex</div><div>Medulla</div></div>												
Genetisch (Epistase- Störung) oder durch Embryopathie bedingte Störungen der Gonaden- entwicklung		Normal		Hypoplasie		„testiculäre“ Dysgenese = Versagen der Cortex- entwicklung, Entwicklung der Medulla		„ovarielle“ Dysgenese = Versagen der Medullaent- wicklung, rudimentäre Cortexentwik- lung		Hypoplasie		Normal	
Gonade	Ovar		Hypoplastisches (eventuell rudi- mentäres Ovar)	Ovar + Ovotestis; Ovotestis + Ovo- testis Ovar + Dys- genetischer Testis Ovotestis + Dysgenetischer Testis	Dysgeneti- scher Testis	Dysgenetisches rudimentäres Ovar	Ovotestis + Testis? Ovotestis + Ovo- testis? Rudimentäres Ovar + Testis Rudimentäres Ovar + Ovotestis	Hypoplastischer Testis „Primäre“ Atrophie	Testis				
Genital- entwicklung	♀	♀	Primärer Hypo- gonadismus, Primäre Amenorrhoe „Turnersyndrom bei weiblichem Kerngeschlecht“	Echter Herm- aphroditismus	♂	♀	intersexuell	♂	♀	intersexuell	♂ (eventuell intersexuell)	♂	
Krankheits- bild					Echtes Kline- felter- syndrom	„Angeborener Eierstock- mangel“, „Ovaragenese“, „Gonaden- dysgenese“	Echter Hermaphroditismus	Primärer Hypo- gonadismus, Kryptorchismus? „Klinefelter- syndrom bei männlichem Kern- geschlecht“					

Die pathologisch-anatomische Beobachtung trägt kaum etwas zur *Ätiologie* dieser Gonadenerkrankungen bei. Es stehen sich heute im wesentlichen zwei Auffassungen gegenüber: *Blastophthorie oder Embryopathie* mit früher Schädigung des Keimplasmas oder der Keimzellen einerseits — *genetische Störung* andererseits.

WITSCHI, NELSON und SEGAL sehen die Ursache aller Gonadendysgenesien und -hypoplasien in einer *frühen Keimplasma- oder Keimzellschädigung*. Sie stützen sich dabei auf experimentelle Erfahrungen an Amphibien. Je nach dem Ausmaße dieser Keimzellschädigung käme es zum vollständigen Versagen der Gonadenentwicklung, zur alleinigen Entwicklung der Medulla (und damit zur Inversion des Gonadengeschlechtes, wenn das betreffende Individuum genetisch weiblich wäre), oder lediglich zu Hypoplasien der Gonaden mit entsprechenden Fertilitätsstörungen. Diese pathogenetische Konzeption beruht vorläufig aber lediglich auf Beobachtungen an Amphibien. Entsprechende Untersuchungen bei Säugern liegen noch nicht vor. Die Koppelung der ovariellen Gonadendysgenese mit anderen Mißbildungen beim Turnersyndrom könnte als Folge einer derartigen Embryopathie erklärt werden, da diese Mißbildungen zur gleichen Zeit wie die Gonadenstörungen entstanden sein könnten.

Die Mehrzahl der heutigen Untersucher nimmt jedoch eine *genetische Störung* als Ursache der Gonadendysgenesien an. Bei der *ovariellen Gonadendysgenese* muß eine pleiotrope Genwirkung in Betracht gezogen werden [PRADER (2)]. Genetische Beziehungen zum echten Hermaphroditismus sind nicht nachgewiesen, ebenso wenig zu den Fällen von Ovarialhypoplasie oder Hodenhypoplasie, bei denen Symptome des Turnersyndroms, bzw. des Status Bonnevie-Ullrich nachgewiesen werden können.

Auch für die *testiculäre Gonadendysgenese* (echtes Klinefeltersyndrom) ist eine genetische Ursache wahrscheinlich, aber nicht endgültig nachgewiesen (STEWART). Genetische Beziehungen zum echten Hermaphroditismus wurden auch hier noch nicht gefunden. Hingegen scheinen Fälle von testiculärer Gonadendysgenese und solche von primären tubulären Hodenfibrosen bei männlichem Kerngeschlecht bei Geschwistern vorzukommen (GRUMBACH, BLANC und ENGLE).

Gewisse Abnormitäten des Kerngeschlechtes, wie die bereits erwähnten niedrigen Prozentzahlen chromatinpositiver Kerne bei echtem Klinefeltersyndrom und echtem Hermaphroditismus, abnorme Kleinheit des Geschlechtschromatins und mosaikartige Verteilung chromatinpositiver und -negativer Kerne beim Turnersyndrom (DANON) lassen abnorme Chromosomenkonstitutionen bei den Gonadendysgenesien vermuten. Untersuchungen der Chromosomen stehen jedoch noch aus.

Die Entscheidung, ob den Gonadendysgenesien eine Embryopathie oder aber eine genetische Störung zugrunde liegt, wird aber für die Bedeutung des Kerngeschlechtes prinzipiell wichtig sein. Sollte eine Embryopathie nachgewiesen werden können, so könnte man im Kerngeschlecht einen morphologischen Ausdruck des genetischen Geschlechtes sehen. Wenn aber in diesen Fällen eine Genopathie nachgewiesen werden kann, so wäre die Ursache der Gonadendysgenese eine *Störung des genetischen Geschlechtes*. Wir kämen dann wieder auf die alte, von MOSZKOWICZ auf den Menschen übertragene Lehre von GOLDSCHMIDT von der *Epistase* zurück. Diese könnte unter krankhaften Bedingungen (z.B. durch autosomale Faktoren) in männlicher bzw. weiblicher Rich-

tung verschoben sein, ohne daß sich dies in der Kernmorphologie, die ja offenbar lediglich vom Heterochromatin der Geschlechtschromosomen abhängt, kundtut. Es würde dann eigentlich das *gonadale Geschlecht wiederum der getreuerer* Ausdruck des *genetischen* Geschlechtes als das Kerngeschlecht!

Mit diesen ätiologischen Betrachtungen überschreiten wir jedoch bereits den Rahmen der Morphologie, der ja durch die Entdeckung BARRS schon in einem noch vor kurzem ungeahnten Maße erweitert worden ist. Ich hoffe gezeigt zu haben, daß abgesehen von der eminenten praktisch-diagnostischen Bedeutung der Kerngeschlechtsbestimmung bei allen Störungen der Genitalentwicklung, die Untersuchung des Kerngeschlechtes zusammen mit der Prüfung der Gonadenmorphologie uns zu einer neuen pathogenetischen Auffassung einer ganzen Reihe bisher recht unklarer Gonadenstörungen geführt hat. Ob sie sich in allen Teilen wird bestätigen lassen, wird sich erst aus dringend notwendigen sorgfältigen Untersuchungen der Gonaden *und* des Kerngeschlechtes bei derartigen Erkrankungen ergeben.

Zusammenfassung

Die Möglichkeit der Bestimmung des *Kerngeschlechtes*, das heute als das grundlegendste morphologische Geschlechtsmerkmal betrachtet werden kann, gestattet bei den Entwicklungsstörungen der Gonaden von den Hypoplasien und den noch fraglichen Aplasien die Fehlbildungen in heterosexueller Richtung abzugrenzen, für die der Sammelbegriff der *Gonadendysgenesien* vorgeschlagen wird. Sie umfassen

1. die *partiellen Dysgenesien* bei männlichem und weiblichem Kerngeschlecht, welche zu den verschiedenen Formen des *echten Hermaphroditismus* führen,
2. die *totale „testiculäre“ Dysgenese* bei weiblichem Kerngeschlecht, die zum *echten Klinefeltersyndrom* führt,
3. die *totale „ovarielle“ Dysgenese* bei männlichem Kerngeschlecht, welche als Ursache der bisher sog. *Gonadenagenese (Turnersyndrom)* postuliert wird, indem die dabei gefundenen „Keimplatten“ als rudimentäre Ovarien aufgefaßt werden.

Diese pathogenetische Auffassung wird durch die Gonadenbefunde in 20 Fällen von echtem Klinefeltersyndrom und einem Fall von echtem Hermaphroditismus mit weiblichem Kerngeschlecht einerseits, bei einem echten Hermaphroditen mit männlichem Kerngeschlecht andererseits, sowie durch die kritische Sichtung des Schrifttums begründet.

Summary

Nuclear sex and gonadal sex normally and in the majority of human intersexual conditions are in accordance. Deviations of gonadal from

nuclear sex are considered as the consequence of heterosexual development of the gonad, i.e. as *gonadal dysgenesis*.

1. *Partial gonadal dysgenesis* in individuals with *female and male nuclear sex* causes the different forms of true hermaphroditism.

2. *Total "testicular" dysgenesis* in individuals with *female nuclear sex* causes *true Klinefelter's syndrome*.

2. *Total "ovarian" gonadal dysgenesis* in individuals with *male nuclear sex* is postulated as the cause of the hitherto so-called *gonadal agenesis (Turner's syndrome)*, as there is some evidence that the "gonadal streaks" in these cases represent rudimentary ovaries.

This concept of gonadal dysgenesis is supported by gonadal morphology found in 20 cases of true Klinefelter's syndrome, 2 cases of true hermaphroditism, one with female, one with male nuclear sex and by the critical review of the literature.

Literatur

- ARMSTRONG, C. N., J. E. GRAY, R. R. RACE and R. B. THOMPSON: A case of true hermaphroditism. *Brit. med. J.* **1957 II**, 605. — ASHLEY, D. J. B., and C. H. JONES: (1) Sex reversal. Ovarian tissue associated with male nuclear sex. *Lancet* **1958 I**, 74. — (2) Discrepancies in the diagnosis of genetic sex by leucocyte morphology. *Lancet* **1958 I**, 240. — BARR, M. L.: (1) The sex chromatin and its applications to errors in sex development. *Mod. Trends Obstet. Gynec.*, II. Ser. London **1955**. — (2) The skin biopsy test of chromosomal sex in clinical practice. *Anat. Rec.* **121**, 387 (1955). — BERARDINELLI, W.: Hermaphroditismus verus lateralis. *Acta endocr.* **9**, 297 (1952). — BUSS, H.-P.: Der angeborene Eierstockmangel und seine Beziehung zu den Theorien der Geschlechtsbestimmung. *Gynaecologia (Basel)* **129**, 359 (1950). — BUNGE, R. G., and J. T. BRADBURY: (1) Genetic sex: chromatin test versus gonadal histology. *J. clin. Endocr.* **16**, 1117 (1956). — (2) Newer concepts of the Klinefelter-Syndrome. *J. Urol. (Baltimore)* **76**, 758 (1956). — (3) The sex chromatin test in clinical practice. *J. Urol. (Baltimore)* **77**, 759 (1957). — CASTILLO, E. B. DEL, F. A. DE LA BALZE and J. ARGONZ: Syndrome of rudimentary ovaries with estrogenic insufficiency and increase in gonadotropins. *J. clin. Endocr.* **7**, 385 (1947). — CASTILLO, E. B. DEL, A. TRABUCCO and F. A. DE LA BALZE: Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *J. clin. Endocr.* **7**, 493 (1947). — CHARNY, CH. W. W., A. S. S. CONSTON and D. R. MERANYE: Development of the testis. A histologic study from birth to maturity with some notes on abnormal variations. *Fertil. and Steril.* **3**, 461 (1952). — CLAYTON, G. W., M. K. O'HEERON, J. D. SMITH and H. GRABSTALD: A case of true hermaphroditism. Possible relationship to Klinefelter's syndrome. *J. clin. Endocr.* **17**, 1002 (1957). — DANON, M.: La valeur théorique et clinique du diagnostic du sexe chromosomique dans l'espèce humaine. *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 294. — FERGUSON-SMITH, M. A., B. LENNOX, W. S. MACK and J. S. S. STEWART: Klinefelter's syndrome frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. *Lancet* **1957 II**, 167. — GORDAN, G. S., E. W. OVERSTREET, H. F. TRAUT and G. A. WINCH: A syndrome of gonadal dysgenesis: a variety of ovarian agenesis with androgenic manifestation. *J. clin. Endocr.* **15**, 1 (1955). — GRABER, H.: Ein Beitrag zur Frage der Ovarialaplasie unter besonderer Berücksichtigung eines Falles von beiderseitigem Fehlen der Ovarien bei einem Neugeborenen. *Virchows Arch. path. Anat.* **299**, 80 (1937). — GRAHAM, M. A.:

Sex chromatin in cell nuclei of the cat from the early embryo to maturity. *Anat. Rec.* **112**, 709 (1954). — GREENBLATT, R. B., N. CARMONA and L. HIGDON: Gonadal dysgenesis with androgenic manifestations in the tall eunuchoid female. *J. clin. Endocr.* **16**, 235 (1956). — GREENBLATT, R. B., J. M. MANATOU, N. R. TIGERMAN, R. L. ROGERS and F. H. SHEFFIELD: A simplified staining method for the study of chromosomal sex in oral mucosa and peripheral blood smear. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **74**, 629 (1957). — GRUMBACH, M. M., W. A. BLANC and E. T. ENGLE: Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorders: Relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter's syndrome. *J. clin. Endocr.* **17**, 703 (1957). — GRUMBACH, M. M., J. J. VAN WYK and L. WILKINS: Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): Relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. *J. clin. Endocr.* **15**, 1161 (1955). — HAUSER, G. A., M. KELLER, TH. KOLLER, R. WENNER und F. GLOOR: Testiculäre Feminisierung beim Erwachsenen. *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 1573. — HELLER, C. G., and W. O. NELSON: Hyalinization of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig-cell function. *J. clin. Endocr.* **5**, 1 (1945). — HENGGE, A.: Ein Beitrag zum Hermaphroditismus des Menschen. *Mschr. Geburtsh. Gynäk.* **15**, 281 (1902). — HOFFENBERG, R., and W. P. U. JACKSON: Gonadal dysgenesis: Modern concepts. *Brit. med. J.* **1957 II**, 1457. — JACKSON, W. P. U., B. G. SHAPIRO, C. J. UYS and R. HOFFENBERG: Primary male hypogonadism with female nuclear sex. *Lancet* **1956 II**, 857. — JOST, A.: L'étude physiologique de la différenciation embryonnaire du sexe et l'interprétation de diverses anomalies sexuelles. *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 275. — KLINEFELTER, H. F., E. C. REIFENSTEIN and F. ALBRIGHT: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J. clin. Endocr.* **2**, 615 (1942). — KOSENOW, W.: Abweichende Ergebnisse bei der Geschlechtsbestimmung an Leukozyten und Mundschleimhautepithelkernen. *Klin. Wschr.* **1957**, 75. — LENNOX, B.: Nuclear sexing. *Scot. med. J.* **1956 I**, 97. — MOSZKOWICZ, L.: Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **31**, 236 (1936). — NELSON, W. O.: Sex differences in human nuclei with special reference to the Klinefelter syndrome, gonadal agenesis and other types of hermaphroditism. *Acta endocr. (Kbh.)* **23**, 237 (1956). — OVERZIER, C.: Zur Deutung des Erscheinungsbildes bei Störungen der Gonadenanlage. *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 285. — PICH, G.: (1) Über den angeborenen Eierstockmangel. *Beitr. path. Anat.* **98**, 218 (1937/38). — (2) Ein Beitrag zur Kenntnis des glandulären Hermaphroditismus. *Beitr. path. Anat.* **100**, 460 (1938). — PLUNKETT, E. R., and M. L. BARR: (1) Congenital testicular hypoplasia. *Anat. Rec.* **126**, 348 (1956). — (2) Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally with chromatin positive nuclei. *Lancet* **1956 II**, 853. — POLANI, P. E., W. F. HUNTER and B. LENNOX: Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. *Lancet* **1954 II**, 120. — PRADER, A.: (1) Intersexualität und Gonadendysgenese. In A. LABHART, Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — (2) Gonadendysgenese und testiculäre Feminisierung. *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 278. — PRADER, A., R. E. SIEBENMANN u. M. BETTEX: Ein Fall von echtem Hermaphroditismus bei einem Kleinkind. *Helv. paediat. Acta* **11**, 423 (1956). — RIIS, P., S. G. JOHNSEN and J. MOSBECH: Nuclear sex in different types of severe male hypogonadism. *Lancet* **1957 II**, 162. — RÖSSELE, R., u. J. WALLART: Der angeborene Mangel der Eierstöcke und seine grundsätzliche Bedeutung für die Theorie der Geschlechtsbestimmung. *Beitr. path. Anat.* **84**, 401 (1930). — SIEBENMANN, R. E.: Gonadal histology and nuclear morphology in Klinefelter's syndrome. Symposium on nuclear sex. London 1957 (im Druck). — SIEBENMANN, R. E., u. A. PRADER: Das echte Klinefelter-syndrom vor der Pubertät. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 607 (1958). — STANGE, H. H.:

Zur Morphologie, Klinik und Genese der hochgradig unterentwickelten „Eierstöcke“ (Defekt, Rudiment, Hypoplasie). *Z. Geburtsh. Gynäk.* **147**, 261 (1956). — STEWART, J. S. S., M. M. IZATT, M. A. FERGUSON-SMITH, B. LENNOX and W. S. MACK: Nature of the genetic defect in Klinefelter's syndrome. Symposium on nuclear sex. London 1957 (im Druck). — WADE, W. G., R. J. YOUNG and R. D. G. GREERY: A case of gonadal dysgenesis or the Ullrich-Turner syndrome with androgenic manifestations. *Arch. Dis. Childh.* **31**, 354 (1956). — WIEDEMANN, H. R., M. TOLKSDORF u. H. ROMATOWSKI: Ergebnisse hämatomorphologischer Kerngeschlechtsdiagnosen bei Intersexen und sonstigen Anomalien auf dem Gebiet der Sexualentwicklung. *Ärzt. Wschr.* **1957**, 857. — WIESER, C.: Über die Hiluszellen der Keimdrüsen, insbesondere im Vergleich mit den Leydigischen Zwischenzellen. *Endokrinologie* **8**, 21 (1931). WIESNER, P. B.: The postnatal development of the genital organs in the albino rat with a discussion of a new theory of sexual differentiation. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* **42**, 8 (1935). — WILKINS, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Oxford: Blackwell 1957. — WILKINS, L., and W. FLEISCHMANN: Ovarian agenesis. *J. clin. Endocr.* **4**, 357 (1944). — WITSCHI, E., W. O. NELSON and S. J. SEGAL: Genetic developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. *J. clin. Endocr.* **17**, 737 (1957).

Dr. R. SIEBENMANN, Pathologisches Institut der Universität,
Zürich, Schmelzbergstraße 12