

Der Merkurstab

Zeitschrift für Anthroposophische Medizin - Journal of Anthroposophic Medicine

Digitales Archiv

Autor(en)	Peter Goedings, Bartholomeus Maris
Titel	Krebs, Mistel und Evolution
Zeitschrift	Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin
Publikationsjahr	2021
Jahrgang	74
Heftnummer	2
Heftname	2 März/April
Seiten	149 - 156
Artikel-ID	DMS-21334-DE
URL	https://www.anthromedics.org/DMS-21334-DE
DOI	https://doi.org/10.14271/DMS-21334-DE
Bibliografische Angabe	Goedings P, Maris B. Krebs, Mistel und Evolution. Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin 2021;74(2):149-156. DOI: https://doi.org/10.14271/DMS-21334-DE

Dieser Artikel stammt aus dem Merkurstab-Archiv, das Veröffentlichungen seit 1946 umfasst. Insbesondere bei länger zurückliegenden Arbeiten ist der jeweilige medizinhistorische Kontext zu berücksichtigen.

Dieser Artikel ist urheberrechtlich geschützt und darf nicht ohne Genehmigung weiterverbreitet werden.

Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland e.V.
Herzog-Heinrich-Straße 18
DE-80336 München

www.gaed.de
info@gaed.de



Anthromedics

Anthroposophic Medicine.
Development. Research. Evaluation.

www.anthromedics.org

Krebs, Mistel und Evolution

PETER GOEDINGS, BART MARIS

Krebs, Mistel und Evolution

■ Zusammenfassung

In der Onkologie ist eine genetische Instabilität von Körperzellen ein Hauptmerkmal maligner Pathologie. In der Anthroposophischen Medizin wird eine Therapie mit der weißbeerigen Mistel (*Viscum album*) damit begründet, dass eine gegensätzliche Dynamik in der evolutiven Entwicklung von Pflanze und Pathologie erkannt wird. Der Zusammenhang zwischen den Anschauungen aus der Onkologie und der Anthroposophischen Medizin wird transparenter, wenn berücksichtigt wird, dass die Zellen von *Viscum album* ein sehr großes Genom und damit ein hohes Maß an genetischer Stabilität und Integrität haben. Insofern könnte ein an hochkomplexen Kernsubstanzen angereicherter Extrakt aus der Mistelpflanze therapeutisch relevant sein. In seminaristischer Zusammenarbeit mit Ärzten und Patienten wird dieser Ansatz, worin Evolution, Genetik und karzinomatöse Pathologie in ihrem Zusammenhang betrachtet werden, im Umgang mit der Mistelsubstanz und der Krebserkrankung gepflegt.

■ Schlüsselwörter

Genetische Instabilität
Genom
Evolution
Viscum album

Cancer, mistletoe and evolution

■ Abstract

In oncology, it is more and more demonstrated that genetic instability is a hallmark of cancer. In Anthroposophic Medicine a link between cancer and mistletoe (*Viscum album*) is recognized due to their opposed evolutionary dynamics. The relation between the succinct statements of oncology and Anthroposophic Medicine is more evident if it is regarded that plant cells of *Viscum album* have a large genome warranting a high grade of genetic stability and integrity. In this respect, an enriched extract of the extremely complex substances out of the cell nucleus of mistletoe may have therapeutic relevance. In seminaristic collaboration with physicians and patients, current progress in evolution, genetics and oncology is worked up for a better understanding of mistletoe in oncology.

■ Keywords

Genetic instability
Genome
Evolution
Viscum album

Die Krebspathologie und die Evolution

Um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert hat die Zytologie die Kenntnisse vom Aufbau der Zellorganellen und deren differenzierter Bedeutung wesentlich erweitert. Mitte des 19. Jahrhunderts verstand Rudolf Virchow die Krebsgeschwulst noch ziemlich diffus als zellige Organisation eines gallertartigen Exsudates (1). Der Kieler Anatom und Histologe Walther Flemming prägte einige Dezennien später aufgrund seiner mikroskopischen Beobachtungen an den sich teilenden Zellen des Feuersalamanders (*Salamandra salamandra*) das Wort „Chromatin“ für die in der Zelle färbbare Substanz, die sich während der Mitose aufteilt (2). Theodor Boveri (1862–1915), Inhaber eines Lehrstuhls für Zoologie und vergleichende Anatomie in Würzburg, identifizierte im Jahre 1904 die einzelnen Chromosomen im Chromatin als Träger der Erbanlagen und etwa zehn Jahre später äußerte er die Vermutung, dass in diesen Kernsubstanzen die Ursache einer Krebserkrankung zu finden ist. So schreibt er in seinem Buch *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*: „Diese Urzelle des Tumors, wie ich sie im Folgenden nennen will, ist nach meiner Hypothese eine Zelle, die infolge eines Vorgangs einen bestimmten, unrichtig kombinierten Chromosomenbestand besitzt. Dieser ist vor allem die Ursache der Wucherungstendenz, die auf alle Abkömmlinge der Urzelle, soweit sie durch reguläre mitotische Zweiteilung entstehen, übergeht.“ (3, S. 22) Boveri nahm an, dass eine Störung bei der Zellteilung zur Tetraploidie führt, wonach die Zelle eine multipolare Mitose vollzieht und somit *eine genetische Instabilität* und infolgedessen eine Malignität auftreten. Damit war Boveri der Erste in der Medizingeschichte, der eine auf Genetik beruhende Theorie zum Entstehen maligner Zellen vorstellte.

In der Folge dieser bahnbrechenden Arbeiten Boveris wurden ähnliche Theorien angedacht, nicht nur als Störung in den Chromosomen, sondern auch als Mutationen in den Genen. Ernest E. Tyzzer (1875–1965) prägte im Jahre 1916 den Begriff der somatischen Mutation. David Paul von Hansemann (1858–1920) und R. C. Whitman machten auf die Anaplasie und die fortschreitende Tendenz zur Mutation in malignen Zellen aufmerksam (4, 5). Whitman schrieb im Jahre 1919: „This cell, the cancer cell, is thus a new kind of cell. In modern terminology it is, strictly and literally, a mutated cell. Since the process is, or at least may be, repeated itself from time to time, and here and there, in a tumor, it follows that the tumor cells themselves are by no means all alike in their biological properties; that, on the contrary, an ever recurring process of mutation is taking place, with a tendency, however, *to deviate more and more from the normal type*. This explains why metastatic tumors, for example, are often more, but never less malignant than the primary tumor, as well as other related phenomena of tumor growth.“ (5, S. 185; Hervorhebung in diesem und allen weiteren Zitaten immer von den Verfassern)

Diese ersten Einsichten in die genetische Grundlage der malignen Pathologie sind beeindruckend visionär, wenn man bedenkt, dass sie erst sehr viel später, bis in unsere heutige Zeit hinein, eindeutig belegt und im Detail beschrieben werden konnten. Bei malignen Erkrankungen liegt tatsächlich eine genetische Instabilität der zumeist somatischen Zellen vor, die im Laufe der Krebserkrankung zunimmt; neben Aneuploidie treten immer mehr Mutationen auf und die Krebszellen „*deviate more and more from the normal type*“ (5, S. 185).

In dieser Epoche der zytologischen Entdeckungen entwickelte Rudolf Steiner sein eigenes Verständnis der Entstehung der Krebserkrankung, vermutlich nicht, ohne von den damals neuesten Erkenntnissen auf dem Gebiet sorgfältig Notiz genommen zu haben. Im Jahre 1916 erwähnt er zum ersten Mal, und von da ab immer wieder, die Möglichkeiten einer Therapie mit der weißbeerigen Mistel (*Viscum album*). Aus seiner geisteswissenschaftlichen Sicht ist das Karzinom eine dislozierte „Sinnesorganbildung“ und die Mistel eine Pflanze, die aus einer sehr alten Zeit der Erdentwicklung stammt: „Wenn nun auf dem Baume *Viscum* wächst, dann haben wir etwas, was wächst in einem Boden drinnen, der nicht der unmittelbare Erdboden ist, denn der [Erdboden] ist ein Spätprodukt, der ist ein Ablösungsprodukt, ein Produkt der Abscheidung, sondern wir haben in dem *Viscum* etwas, was wächst in einem Erdenzustande, *der ein früherer Erdenzustand ist*. Dann aber wiederum, wenn wir die Sache weiterverfolgen, so müssen wir ja auch finden, daß der Mensch in seiner Evolution die Tendenz zur Sinnesbildung *zuletzt* aufgenommen hat. Wir finden, indem wir den Mistelbildungsprozeß verfolgen, einen Prozeß *einer sehr frühen Erdperiode*. Bringen wir diesen Prozeß in den menschlichen Organismus hinein, namentlich durch Injektion unmittelbar in den Zirkulationsprozeß, dann versetzen wir den Menschen *in ein früheres Stadium* seines Wesens auf Erden, seiner Evolution, und wir arbeiten entgegen auf diese Weise diesen Prozessen, die *die spätesten Prozesse* sind.“ (6, S. 75)

Die evolutiv-zeitliche Gegenüberstellung der Entwicklungen der Mistelpflanze einerseits und der karzinomatösen Pathologie andererseits – erstere retardierend-erhaltend-konservativ und letzterer ein sich übermäßig durchsetzender „später Prozeß der Evolution“ bei Wirbeltieren und beim Menschen – taucht wieder auf in einem Vortrag, der ungefähr ein Jahr später gehalten wurde: „Das menschliche Ich schoß in Augen, Ohren und in die übrigen Sinne während der Erdentwicklung hinein. Wird daher die Ich-Entwicklung zu stark, so bildet sich im menschlichen Organismus nicht bloß der Sinn in normaler Weise, sondern es entsteht eine zu starke Neigung, Sinne zu bilden. Und die Karzinombildung tritt auf. Was muß ich tun, wenn ich hier heilend eingreifen will? Ich muß zu früheren Zuständen der Erdentwicklung zurückgehen, wo auf der Erde noch nicht diejenigen Organismen vorhanden waren, wie sie heute da sind; ich muß irgendwo nachschauen, wo etwas ist, was der letzte Rest, das Überbleibsel, die Erbschaft von

früheren Erdenzuständen ist. Da komme ich darauf, daß es diejenigen Pflanzen sind, die als Parasiten, als Viscumbildungen, als Mistelbildungen auf den Bäumen wachsen, die es nicht dazu gebracht haben, im Erdboden zu wurzeln, sondern auf Lebendigem wuchern müssen. ... Und in der Mistelsubstanz haben wir das, was in der entsprechenden Weise verarbeitet, sich als Heilmittel gegen die Karzinombildung darstellt, das die Sinnesorganbildung an falscher Stelle innerhalb des menschlichen Organismus austreibt.“ (6, S. 199)

Tentativ und suchend sind die damaligen Gedankengänge von Theodor Boveri und Rudolf Steiner. Beide Forscher versuchen, neue Erkenntnisgebiete zu erschließen und für die wissenschaftliche Vorstellung transparent zu machen. Rudolf Steiner nimmt allerdings einen Gesichtspunkt, der nicht wie bei Theodor Boveri dem Histologisch-Mikroskopischen, sondern einer die Erd evolution umfassenden Betrachtung entnommen ist. Sein Leitgedanke ist die gemeinsame, über Äonen sich vollziehende Evolution von Mensch und Natur in gegenseitiger Abhängigkeit. Die Mistel geht aus „einem sehr frühen Erdenzustand“ hervor, wogegen die Sinnesbildung im Menschen zu den „spätesten Prozessen“ gehört. Bei Letzterem ist an die Großhirnrinde (den zerebralen Kortex) als Grundlage der humanen kognitiven Fähigkeiten zu denken, ein Spätergebnis der Evolution. Der Neocortex (die Neurinde) mit seinen sensorischen Arealen und integrativen Funktionen gehört zu den in der Evolution jüngsten Teilen der Großhirnrinde. Inwiefern diese evolutiv „spätesten Prozesse“ der menschen-spezifischen Faltung und Vernetzung des Nervengewebes im funktionellen Zusammenhang mit den Sinnesorganen von Genen gesteuert werden, die pathobiochemisch in instabiler Form auch in der Onkologie eine Rolle spielen, bleibt künftiger Forschung zur vollständigen Klärung vorbehalten. Wohl weisen Evolution und Genetik auf einen Zusammenhang von Mistel und Krebs hin. So sonderbar dies zunächst erscheinen mag: In der Genetik der Mistel ist tatsächlich ein Gegenbild der Instabilität der Kerne maligner Zellen zu sehen, was wiederum am besten in der Perspektive der Evolution anderer Pflanzen und Tiere zu verstehen ist.

Das Genom der Lebewesen in der Evolution

Noch immer leben Pflanzen und Tiere auf der Erde, die sich gegenüber Lebewesen aus dem Erdaltertum, also, wie jetzt festgeschrieben ist, aus der erdgeschichtlichen Periode von 541 bis 252 MJH (Millionen Jahren her), nur wenig verändert haben. Solche Organismen werden als Reliktflora und Reliktfauna betrachtet, unter der Voraussetzung, dass der organisch-anatomische Bau nachweislich nur wenig von dem der Fossilienfunde der gleichen Gattung aus alten Zeiten abweicht. Da sind zum Beispiel einige Farngewächse zu nennen, die schon im Devon (419–359 MJH) auftreten. Der Gabelblattfarn (*Ptilotum nudum*) ist ein sehr einfach gebauter, urtümlicher Farn, dichotom verzweigt mit grünen Stängeln und Schuppenblättchen, ohne eigentliche Wurzeln. Diese Farnart, die in den Tropen und Subtropen vorkommt,

wird als „lebendes Fossil“ oder Reliktflora betrachtet. Sie weist eine große Chromosomenzahl ($2n = 104$) auf, ist aber diploid (7) und hat eine beachtliche Genomgröße ($1C = 73$ pg; zum Vergleich: Das menschliche, ebenfalls diploide Genom hat einen $1C$ -Wert von 3 pg). Dabei ist die Chromosomenstruktur dieser und übrigens auch anderer Farnarten mit einem großen Genom deutlich stabiler im Vergleich zu den später auftretenden Samenpflanzen (8, 9). Bei diesen Pflanzenarten begegnen wir also einer bemerkenswerten positiven Korrelation zwischen Genomgröße, evolutivem Alter und Genomstabilität über Äonen.

Der Gabelblattfarn ist nur einer von mehreren Farnen und Nadelbäumen, die sich im Erdaltertum beim Übergang von Wasser- zu Landpflanzen entwickelt haben und seitdem relativ unverändert geblieben sind. Andere bekannte Beispiele sind der Urweltmammutbaum (*Metasequoia glyptostroboides*) und der Ginkgo (*Ginkgo biloba*). Eigentlich haben alle Gymnospermen (Nacktsamigen), wozu die Nadelbäume gehören, mehr oder weniger charakteristische Eigenschaften aus der Zeit, in der sie sich in der Erdgeschichte zuerst entwickelt haben (Karbon und Perm, 359–252 MJH). Außerdem haben sie, namentlich im Vergleich zu den später in der Evolution auftretenden Angiospermen (Bedecktsamigen), ein großes, stabiles Genom, das der Veränderung der Umwelt, während der sich ganze Kontinente völlig umgebildet haben und das Klima sich drastisch änderte, standgehalten und mehr oder weniger eine Konservierung der Art über Hunderte von Jahrillionen gewährleistet hat.

Neben diesen Pflanzen mit einem „konservierten Genom“ gibt es auch Tierarten, die Bildungstendenzen aus dem Übergang von Wasser- zum Landleben, der sich im Erdaltertum (Paläozoikum) vollzog, aufweisen und sich seitdem wenig geändert haben (10): Dazu gehören die Lungenfische (aus dem Devon, 419–359 MJH). Alle noch bestehenden sechs Arten der Lungenfische kommen auf den südlichen Kontinenten vor, was schon auf eine sogenannte „Gondwana-Verbreitung“ im Erdaltertum hinweist. Der Australische Lungenfisch (*Neoceratodus forsteri*) ist die meist fossile Spezies. Das Genom von *Neoceratodus* scheint sich in den letzten 300 Millionen Jahren kaum verändert zu haben – und dies mit einer wiederum respektablem Größe von 55 pg. Thomson folgerte dann auch schon, dass „increase in cellular DNA content has a *retarding* rather than stimulating effect on dipnoan evolution“ (11, S. 363).

Gehen wir einen Schritt weiter in der Evolution, nun im auslaufenden Erdaltertum, aber noch bevor das Mesozoikum anfängt, von den Fischen zu den Amphibien: Viele Salamanderarten haben ebenfalls ein sehr großes Genom und eine beeindruckend lange Geschichte einer relativ unveränderten Erscheinungs- und Daseinsform. Die Metamorphose zur Landfähigkeit wird bei Salamandern (Schwanzlurchen) mit einem großen Genom unterdrückt – im Vergleich mit Salamandern mit einem kleineren Genom und der amphibischen Schwestergruppe der Froschlurche (*Anura*). Salamander mit



Abb. 1a

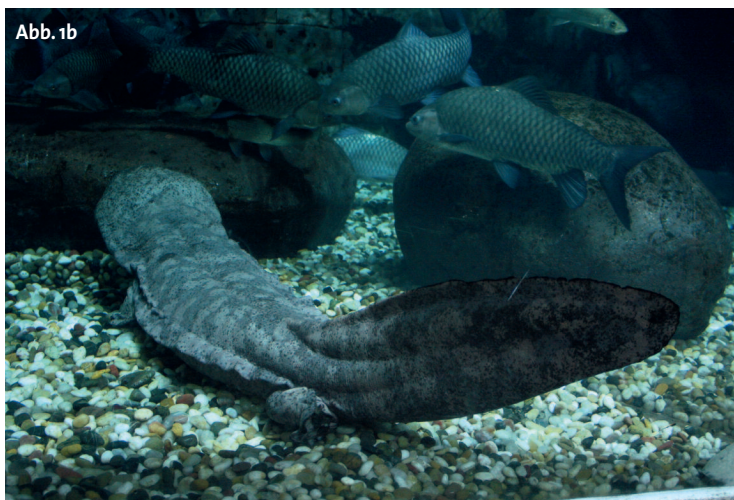


Abb. 1b

Abb. 1a
Japanischer Riesensalamander (*Andrias japonicus*; $1C = 47 \text{ pg}$).
(Quelle: Motokoka, lizenziert unter CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>)

Abb. 1b
Chinesischer Riesensalamander (*Andrias davidianus*; $1C = 50 \text{ pg}$).
(Quelle: J. Patrick Fischer, lizenziert unter CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>)

einem sehr großen Genom entwickeln sich langsam, ihre sexuelle Reife tritt erst nach Jahren ein, es gibt eine inverse Korrelation zwischen Genomgröße und Stoffwechselaktivität. Außerdem ist nachgewiesen, dass innerhalb der Pilzzungensalamander (*Bolitoglossa*) die Genomgröße invers korreliert mit der Mutationsrate und dementsprechend mit der Spezifizierung während der Evolution (12, 13).

Der japanische und der chinesische Riesensalamander (*Abb. 1a*, *Abb. 1b*) gelten als lebende Fossilien und sind vom Aussterben bedroht. Riesensalamander sind *obligat neoten* (mit Beibehalten jugendlicher Organe, z. B. Kiemen) und entwickeln sich nie zur Landfähigkeit. Zwar wird eine Lunge ausgebildet, diese wird aber als Schwimmblase und nicht für die Atmung benutzt. Ein Riesensalamander erreicht erst ab fünf Jahren sexuelle Reife, kann über 50 Jahre alt werden und verfügt über eine ausgezeichnete Regenerationsfähigkeit, zum Beispiel in der Haut und in den Knochen. Exemplare einer Population sind genetisch auffallend einförmig (14); solche genetische Einförmigkeit findet man auch bei anderen Salamandern mit einem großen Genom (15).

Resümierend ist festzustellen, dass einige Pflanzen und Tiere, die sich im Erdaltertum entwickelten, als der Übergang vom Wasser- zum Landleben vollzogen wurde, in der Folge alte Strukturmerkmale beibehalten haben, und dies mit einer Vergrößerung des Genoms, einem trägen Metabolismus, einer verminderten Neigung zur

Metamorphose, Aufgliederung der Arten und Änderung oder Evolution des Erbguts einherging. Außerdem hat die Auseinandersetzung mit der Umwelt – vermittelt durch das Nervensystem – eine ganz andere, gegensätzliche Dynamik im Vergleich zu Lebewesen, deren Zellen über ein kleines Genom verfügen. Die Leistungsfähigkeit von Nerven und Sinnen ist deutlich herabgesetzt.

Das Nervensystem und das Verhältnis zur Umwelt

Eine große Kernmasse führt zu einer niedrigeren Stoffwechselaktivität, sowohl bei Pflanzen als auch bei Tieren. Aber sie nimmt bei Tieren natürlich auch Einfluss auf die Differenzierung und Aktivität der Nerven- und Sinneszellen, und somit auf die Auseinandersetzung mit der Umwelt. Wenn Nervenzellen bei größerer Kernmasse an Größe zunehmen, wird ihre optimale Vernetzung verhindert.

Kolibris (*Abb. 2a*, *Abb. 2b*) haben ein kleines Genom ($1C \leq 1 \text{ pg}$), einen schnellen Flügelschlag, einen regen Metabolismus und sind sehr artenreich mit einer hohen genetischen Diversität. Manche Arten werden sogar jetzt noch neu gebildet. Von einigen Kolibriarten ist außerdem erst vor kurzem entdeckt worden, dass sie sich untereinander paaren können, wodurch die Artgrenzen sich verwischen. Kolibris haben unter den Vögeln die größte Hirnmasse bezogen auf das Körpergewicht (ca. 4 %). Dabei ist die Dichte der Nervenzellen auffallend groß, und die vielfarbigen, hübschen Tierchen sind relativ intelligent, sie verfügen über ein ausgeprägtes Vermögen, sich jeweils zu merken, welche Blüten sie besucht haben.

Bei Tieren mit einem in der Familie oder Gattung vergleichsweise großen Genom, wie es, wie schon erwähnt, bei den Salamandern vorkommt, ist eine schwache Entwicklung des Gehirns festgestellt worden. Innerhalb dieser Tiergruppe gibt es eine inverse Korrelation zwischen der Größe des Genoms einerseits und der Komplexität der Gehirn- und Sinnesorganstrukturen andererseits. Namentlich sind die Gewebestrukturen in den Nerven und den Sinnesorganen, die während der späteren Entwicklung im Leben eines Salamanders angelegt werden, bei zunehmender Größe des Genoms weniger komplex gebaut (16).

Wie sehr die Genomgröße mit der Entwicklung von Nerven und Sinnesorganen zusammenhängt, ist auch sehr anschaulich zu verfolgen beim Vergleich der Ohrbildung bei den Lungenfischen, Salamandern und Fröschen. Bei diesen Tieren muss die Ohrbildung an die akustische Impedanz der Luft angepasst werden, weil der Übergang zum Landtier ansteht. Der Lungenfisch hat nur eine geschlossene Kapsel mit Otolithen und ist noch nicht fähig, Luftschwingungen mit dem Ohr wahrzunehmen; diese Wahrnehmung erfolgt vielmehr noch über die Luft in der Lunge. Bei den Salamandern wird die Ohrkapsel geöffnet mit einem perilymphatischen Gang und es werden Papillen im Mittelohr gebildet. Aber auch Salamander haben noch kein wirkliches Gehör, obschon sie, wie die Lungenfische, Vibrationen der Luft wahrnehmen können (17). Erst beim Frosch, der ein sehr viel kleineres Genom als der Salamander hat, wird während



der Metamorphose zum landfähigen Tier ein Mittelohr mit einem Knöchelchen ausgebildet und besteht mittels des Trommelfells eine Verbindung zur Umwelt. Frösche quaken, Salamander dagegen nicht. Die Ohrbildung beim Frosch erfolgt aber nur bei Arten mit einem kleineren Genom! Bei Fröschen mit einem für diese Tiergattung großen Genom wird die gesamte Metamorphose doch wieder gehemmt, es tritt Neotenie auf und es unterbleibt die Bildung des Mittelohrs inklusive des Trommelfells (18). Die Abhängigkeit der Nervensinnesstrukturen von der Genomgröße scheint bei der Ohrbildung am ausgeprägtesten zu sein. Salamander mit einem größeren Genom haben nämlich eine geringere Hirnzellendichte und eine schwächere Ohrbildung, aber durchaus lichtempfindliche Augen.

Insgesamt ist die Größe des Genoms – wobei korrigiert ist für Polyploidie – angeblich maßgeblich für *die innovative Vitalität, womit die Auseinandersetzung mit der Umwelt gesucht und angegangen wird*. Davon gibt es mehrere Beispiele bei den Fischen, den Amphibien und den Vögeln. Unter den Fischen mit einem kleinen Genom (1c in etwa 1 pg) sind die Buntbarsche zu nennen, farbenfrohe, hurtige Fische, die eine rasche Artentwicklung durchgemacht haben, wobei die etwa 1.700 Arten überall in den Weltmeeren anzutreffen sind und sich invasiv über die Welt verbreitet haben. Vergleichen wir sie mit den schon erwähnten Lungenfischen mit ihrem großen Genom: Nur wenige Arten aus sehr alten Zeiten sind in den südlichen Kontinenten noch vorhanden, vom Aussterben bedroht, unscheinbar gefärbt und gestaltet, träge im Stoffwechsel und in den Bewegungen, also mit einer deutlich reduzierten Auseinandersetzung mit der Umwelt.

Ein großes Genom und eine große Regenerationsfähigkeit

Bei den Tieren, die mit einem sehr großen Genom lange Evolutionszeiten fast unverändert überdauert haben wie Lungenfische und Salamander, fallen somit eine relativ geringe Stoffwechselaktivität, eine schwächere Ausbildung der Nervenzellen, ein eher passives Verhältnis zu ihrer Umwelt und eine geringe Mutationsrate auf. Dazu gesellt sich noch eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft. Diese Tiere sind nämlich mit einer erstaunlichen Regenerationsfähigkeit begabt und vermögen ihre Organe nach einer Verletzung sehr genau, gewissermaßen „nach uraltem Bauplan“, wiederherzustellen. Bei Lungenfischen und Salamandern können große Teile von Organen weggenommen oder verletzt werden, sie wachsen langsam, aber sehr originalgetreu wieder nach. In etwas schwächerem Ausmaß findet sich eine erhöhte Regenerationsfähigkeit auch beim Weißen Hai (*Carcharodon carcharias*), der für einen Fisch ein relativ großes Genom (1c = 4,6 pg) hat. Der Weiße Hai ist bekannt für seine große Wundheilungskapazität und im Genom der Körperzellen sind Gene, die bei der Wundheilung eine wichtige Rolle spielen, angereichert. Außerdem gibt es eine Anreicherung von Genen, die für die Stabilität des Genoms wichtig sind (Gene der DNA-Reparatur, Regulierung von p53, TP73 und Zellproliferation). Mit all diesen bemerkenswerten genetischen Eigenschaften ist der Weiße Hai – wie es auch bei Salamandern festgestellt worden ist – wenig anfällig für Karzinome. Bemerkenswerterweise werden während der Regeneration eines Gewebes eine Reihe von Genen wie beim Wachstum von Tumorzellen aktiviert. Die genetische Aktivierung mit nachfolgender Zellproliferation und

Abb. 2a
Grünstirn-Brillantkolibri (*Heliodyca jacula*). (Quelle: Joseph C Boone, lizenziert unter CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>)

Abb. 2b
Rubinkehlkolibri (*Archilochus colubris*). (Quelle: jeffreww, lizenziert unter CC BY 2.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>>)

Zelldifferenzierung folgt nun aber einem streng geordneten Muster: „Regeneration and tumorigenesis share common molecular pathways, nevertheless the outcome of regeneration is life, whereas tumorigenesis leads to death“, so Charni et al. (19, S. 8).

Die morphologische Entwicklung der Mistel

Nun haben wir feststellen können, dass die Genomgröße bei Pflanzen und Tieren durchaus Einfluss auf die Stoffwechsel- und Nervenaktivität, die Organdifferenzierung und die Artentwicklung nimmt und ein großes Genom zu einem größeren Regenerationsvermögen und einer erhöhten genetischen Stabilität führen kann. Wie sieht es in dieser Hinsicht mit der in Mitteleuropa häufig vorkommenden weißbeerigen Mistel aus?

Die Mistel lebt als bauparasitische Pflanze gewissermaßen im Wasserstrom des Wirtsbaumes und befindet sich gewissermaßen noch im Übergang zum Landleben. Dazu ist sie die Pflanze mit dem bislang – d. h. unter den Pflanzen, die bisher auf ihre Genomgröße hin untersucht worden sind – größten Genom des diploiden Kerns (1C=103 pg). Allerdings ist die Mistel archäobotanisch nicht ein Relikt sehr alter Zeiten, sie stammt nicht aus dem Paläozoikum. Es wird angenommen, dass sie erst seit vor etwa 70 Millionen Jahren, also in der erdgeschichtlichen Neuzeit, als Baumschmarotzer in der Natur auftritt (20). Als relativ hoch entwickelte bedecksamige Pflanze und als Halbschmarotzer setzt sie natürlich die Entwicklung von Bäumen und Vögeln voraus und hätte sich somit gar nicht früher in der Evolution entwickeln können.

Die Art der morphologischen Merkmale entspricht allerdings dem, was wir von „reliktartigen“ Pflanzen und Tieren aus dem Erdaltertum, die über ein großes Genom verfügen, kennengelernt haben. Schon in ihrer bloßen Erscheinungsform erinnert sie, ohne auch nur im mindesten botanisch damit verwandt zu sein, an den alten Gabelblattfarn (*Psilotum*) aus dem Erdaltertum: Beide Pflanzen sind in allen Teilen grün, es fehlen eigentliche Wurzeln, die Stängel sind dichotom oder scheidendichotom verzweigt, die Blätter und Fortpflanzungsorgane sind äußerst einfach gestaltet. Die Organe der weißbeerigen Mistel zeigen reduzierte Bildungen, ihre Gesamtgestalt ist eher unscheinbar, die Stoffwechselaktivität ist relativ niedrig. Im Vergleich zu den Riemenblumengewächsen (*Loranthaceae*) gibt es eine überschaubare Zahl an *Viscum*-Arten, wobei diese Arten sich morphologisch außerdem wenig voneinander unterscheiden. In Europa kommt, trotz des großen Verbreitungsareals, eigentlich nur eine Art vor: *Viscum album*.

Die Keimblätter und die Laubblätter sind sich, abgesehen von der Größe, sehr ähnlich. Der Keimblattcharakter wird zeitlebens beibehalten, die Laubblätter sind pädomorph, es liegt jedenfalls eine Heterochronie vor, wenn die Laubblattentwicklung mit der eines einjährigen Krauts verglichen wird (21). Am zutreffendsten scheint zu sein, das Blatt *undifferenziert in Zeit und Raum* zu nennen. Dafür spricht das Fehlen der üblichen histologischen Trennung der sonnenlichtverwertenden Zel-

len an der oberen Seite und der den Gasaustausch regulierenden Spaltöffnungen an der Blattunterseite. Diese gleichmäßige, unpolarisierte Verteilung der funktionellen Blattzellen erlaubt die elegante, raumbildende Stellung der Laubblätter und die Rundheit des gesamten Mistelbusches – morphologische Eigenarten, die von der spatio-temporalen Undifferenziertheit herrühren, denn wären die Blätter in der normalen Differenziertheit von oben und unten gebaut, so würde sich die Oberseite des Blattes zum Licht hinwenden und die gesamte Pflanzengestalt wäre gerade aufgerichtet und lichtsuchend. Die Mistelpflanze sucht nicht einseitig, sondern allseitig das Licht, sie nimmt das Licht mit ihrem ganzen Wesen, mit all ihren pflanzlichen Organen auf: Blatt, Stängel, Blüte und reifer Beere. Tatsächlich befinden sich die Mistelbüsche zumeist an lichtoffenen Stellen, oben in der Baumkrone, dem Sonnenlicht ausgesetzt. Fast paradox scheint es daher zu sein, dass die Metabolismusrate, die Stoffwechselaktivität der Mistelpflanze, bei all dieser Lichtoffenheit eher herabgesetzt und zurückgehalten ist (22).

Der mit Kernsubstanzen angereicherte Extrakt aus *Viscum album*

Aufgrund des großen Genoms der Mistel und unter Berücksichtigung der Eigenschaften, aufgrund derer sich diese Pflanze zu den Lebewesen mit einem großen und stabilen Genom zuordnen lässt, wurde die Initiative ergriffen, einen mit Kernsubstanzen angereicherten Extrakt herzustellen. Ein Extrakt, der mit den Substanzen, die eine genetische Stabilität gewährleisten, angereichert ist, könnte für einen Organismus, dessen Genom zur Instabilität neigt, trotz der oralen Anwendung und des zu erwartenden Abbaus der relevanten Substanzen im Stoffwechseltrakt, gewissermaßen als Informationsträger nützlich sein. Dass größere biochemische Moleküle über den Darmtrakt hinaus eine Wirkung haben können, ist bekannt: Man denke an die Schluckimpfung des Cholera-Vakzins. Außerdem ist zu bedenken, dass alle Lebewesen – Pflanzen, Tiere und Menschen – biochemisch „bis und mit dem Kern“ miteinander verwandt und genetisch aus dem gleichen Holz geschnitzt sind. Substanzen, die für die DNA-Reparatur unverzichtbar sind, wie PARP, BRCA und ATM, haben schon bei den einfachsten Lebewesen und somit auch bei Pflanzen eine physiologische Bedeutung. Die evolutiv konservativen und einem Zellkern Stabilität und Integrität verleihenden Substanzen, seien sie Makromoleküle oder regulierende Kleinsubstanzen wie mikroRNA, mögen somit als eine natürliche Hilfestellung und „physiologische Erinnerung“ auch über den Magen-Darm-Trakt wirksam werden (23, 24).

Zur praktischen Umsetzung werden Blätter der Tannenmistel mit einem Gemisch aus Natron, Salz und Zucker im Mörser zerkleinert und in kaltem Wasser extrahiert. Anschließend wird ein Heißextrakt aus frischen Sprossen der Tanne zubereitet, mit Zugabe von Zucker und Thymian zur besseren Haltbarkeit. In einem bestimmten Verhältnis wird der kalte Mistelblätterextrakt

mit dem heißen Tannennadelextrakt vermischt. Die Erwärmung auf etwa 60 °C fördert nachweislich den Übergang der Kernsubstanzen aus den pflanzlichen Zellen in die wässrige Lösung.

Dieser angereicherte Extrakt soll und kann kein Arzneimittel im Sinne des AMG §2 sein. Es werden keine Studien mit diesem Präparat durchgeführt, lediglich Erfahrungen gesammelt. Es wird nicht dazu geraten, einen solchen Mistelextrakt an Stelle von Mistelinjektionspräparaten anzuwenden. Vielmehr wird großer Wert daraufgelegt, dass die Menschen, die es verwenden möchten, von dem gedanklichen Hintergrund begeistert und möglichst selbst an der Herstellung beteiligt sind. So kann jeder das Ergebnis der Zubereitung für sich zu einem Heilmittel werden lassen.

Seit über drei Jahren wird – überwiegend in den Räumen des Krefelder Therapeutikums – seminaristisch an der Idee und der Herstellung dieses Mistel-Tannen-Extrakts gearbeitet. Es können Krebspatienten, deren Angehörige oder Ärzte teilnehmen. Nach einer Einführung in die oben beschriebenen Hintergründe wird der Mistelextrakt zusammen mit den Teilnehmern hergestellt. Wir geben hier zwei Beispiele, wo eine langfristige stabilisierende Wirksamkeit – im Sinne des gedanklichen Hintergrunds des hier beschriebenen oralen Extraktes – mit einem Laborparameter objektiviert werden konnte. Einmal handelt es sich um eine nur orale Verabreichung des oben beschriebenen Mistelextraktes und einmal um die Kombination der oralen Verabreichung des Mistelextraktes und der subkutanen Anwendung eines Mistelinjektionspräparates. Es konnte in beiden Fällen eine Stabilisierung der Krebserkrankung von bislang 2 resp. 3 Jahren erreicht werden.¹

Fallvignette 1

Ein 97-jähriger Patient mit einem Prostatakarzinom (Erstdiagnose 2015, Histologie nach Biopsie), Primärtherapie mit Cyproteron, darunter rasch abfallende PSA-Werte von 31,2 (5/16) auf 1,1 (6/17) und 0,6 (1/18) ng/ml. Als Nebenwirkungen wurden Charakterveränderungen und Harninkontinenz berichtet. Nach der Normalisierung des PSA-Wertes wurde die Behandlung beendet. Drei Monate später erneuter Anstieg des PSA-Wertes auf 6,2 (4/18) und 19,0 (8/18) ng/ml. Einmalige Depot-Goserelin-Gabe (10,8 mg), nach knapp zwei Monaten sank der PSA-Wert wieder auf 0,7 ng/ml. Aufgrund der Nebenwirkungen (erneut Charakterveränderungen und Hitzewallungen) lehnte der Patient ein weiteres Goserelin-Implantat ab (12/18) und begann mit der täglichen Einnahme von einem Teelöffel des oben beschriebenen Mistelextrakts. Entgegen den Erwartungen kam es über den Zeitraum von fast zwei Jahren nicht zu einem relevanten Anstieg: 0,5 (2/19), 0,4 (6/19), 1,4 (10/19), 2,5 (12/19) und 3,7 (09/20) ng/ml. Der Patient befindet sich in altersentsprechendem, gutem Allgemeinzustand, freut sich, keine Nebenwirkungen mehr ertragen zu müssen, und nimmt weiterhin täglich aus Überzeugung den Mistelextrakt.

Fallvignette 2

Bei einem 63-jährigen männlichen Patienten mit einem lymphoplasmazytischen Lymphom (Morbus Waldenström, Erstdiagnose im Jahre 2009) wurden trotz einer Monotherapie mit Mistelinjektionen langsam ansteigende IgM-Werte (2009: 20 g/L; 2015: 48 g/L; Normwert: 0,4–2,3 g/L) festgestellt. Zusätzlich zur Injektionstherapie wurde im Jahre 2015 begonnen, täglich einen Teelöffel (20–30 Tropfen) des oben beschriebenen Mistelextrakts einzunehmen. Im Verlauf von zweieinhalb Jahren sank der IgM-Wert langsam aber stetig bis auf etwa 20 g/L ab, bei fortgesetzter Einnahme seit weiteren 3 Jahren besteht unverändert eine partielle Remission bei gutem Allgemeinzustand. Zu erwartende Komplikationen der Erkrankung sind über den gesamten Zeitraum ausgeblieben.

Korrespondenzadresse:

Dr. Peter Goedings

*Waldsaum 4, 47533 Kleve
petergoedings@aol.com*

Literatur

- Virchow R. Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung im thierischen Körper und pathologische Resorption. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 1847;1:94–203. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01975524>.
- Flemming W. Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen, Theil II. *Archiv für mikroskopische Anatomie* 1880;18:151–259. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02952594>.
- Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: Verlag von Gustav Fischer; 1914.
- Hansemann D. Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 1890;119:299–326. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01882039>.
- Whitman RC. Somatic mutation as a factor in the production of cancer: A critical review of v. Hansemann's theory of anaplasia in the light of modern knowledge of genetics. *Journal of Cancer Research* 1919;4(2): 181–202.
- Steiner R. *Anthroposophische Menschenkenntnis und Medizin*. GA 319. 2. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 1982.
- Soltis PS, Soltis DE. Electrophoretic evidence for genetic diploidy in *Psilotum nudum*. *American Journal of Botany* 1988;75(11):1667–1671. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1537-2197.1988.tb11243.x>.
- Leitch AR, Leitch IJ. Ecological and genetic factors linked to contrasting genome dynamics in seed plants. *New Phytologist* 2012;194(3):629–646. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2012.04105.x>.
- Haufler CH. Ever since Klekowski: Testing a set of radical hypotheses revives the genetics of ferns and lycophytes. *American Journal of Botany* 2014;101(12):2036–2042. DOI: <https://doi.org/10.3732/ajb.1400317>.
- Goedings P. Das Genom der weißbeirigen Mistel (*Viscum album*). *Der Merkurstab* 2017; 70(3):187–194. DOI: <https://doi.org/10.14271/DMS-20792-DE>.
- Thomson KS. An attempt to reconstruct evolutionary changes in the cellular DNA content of lungfish. *Journal of Experimental Zoology* 1972;180(3):363–371. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1401800307>.
- Herrick J, Sclavi B. Lineage specific reductions in genome size in salamanders are associated with increased rates of mutation. *arXiv* 2013:1–16. Verfügbar unter https://www.researchgate.net/publication/255173747_Lineage_specific_reductions_in_genome_size_in_salamanders_are_associated_with_increased_rates_of_mutation.

Anmerkungen

1) Beide Patienten haben ihre informierte Einwilligung zur Veröffentlichung ihrer Daten gegeben.

- 13** Herrick J, Sclavi B. A new look at genome size, evolutionary duration and genetic variation in salamanders. *Comptes Rendus Palevol* 2014;13(7):611–615. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crpv.2014.06.002>.
- 14** Matsui M, Yamada NK, Nishikawa K, Tominaga A, Tanaka-Ueno T. Genetic uniformity of Japanese Giant Salamander (Amphibia, Caudata) from Kiso River, Central Japan. *Current Herpetology* 2018;37(1):23–29. DOI: <https://doi.org/10.5358/hsj.37.23>.
- 15** Merkle DA, Guttman AI, Nickerson MA. Genetic uniformity throughout the range of the hellbender, *Cryptobranchus alleganiensis*. *Copeia* 1977;3:549–553. Verfügbar unter <https://www.floridamuseum.ufl.edu/museum-voices/max-nickerson/files/2014/05/MerkleGuttmanNickersonGenetic1977.pdf>.
- 16** Womack MC, Metz MJ, Hoke KL. Larger genomes linked to slower development and loss of late-developing traits. *The American Naturalist* 2019;194(6):854–864. DOI: <https://doi.org/10.1086/705897>.
- 17** Christensen CB, Lauridsen H, Christensen-Dalsgaard J, Pedersen M, Madsen PT. Better than fish on land? Hearing across metamorphosis in salamanders. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 2015;282(1802):20141943. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.1943>.
- 18** Roth G, Walkowiak W. The influence of genome and cell size on brain morphology in amphibians. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2015;7(9):1–16. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019075>.
- 19** Charni M, Aloni-Grinstein R, Molchadsky A, Rotter V. p53 on the crossroad between regeneration and cancer. *Cell Death & Differentiation* 2017;24(1):8–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.117>.
- 20** Vidal-Russel R, Nickrent DL. The first mistletoes: Origins of aerial parasitism in Santalales. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 2008;47(2):523–537. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jympev.2008.01.016>.
- 21** Buendia-Monreal M, Gillmor CS. The times they are a-changin': Heterochrony in plant development and evolution. *Frontiers in Plant Science* 2018;(9):1–8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01349>.
- 22** Tuquet C, Salle G. Characteristics of chloroplasts isolated from two mistletoes originating from temperate (*Viscum album*) and tropical (*Tapinanthus dodoneifolius*) areas. *Plant Physiology and Biochemistry* 1996;34(2):283–292.
- 23** van Wolfswinkel JC, Ketting RF. The role of small non-coding RNAs in genome stability and chromatin organization. *Journal of Cell Science* 2010;123:1825–1839. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.061713>.
- 24** Chen Q, Zhang F, Dong L, et al. SIDT1-dependent absorption in the stomach mediates host uptake of dietary and orally administered microRNAs. *Cell Research* 2020:1–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0389-3>.