



Die Mitochondrien der Tumorzelle

Defektmutierte Eigenkörper und Ursache der Metastasenbildung

von Dr. med. Wolfram Seyfarth

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 21/1992, Seite 22 - 25

Als im Jahre 1897 *Benda* im Plasma der Zellen strukturierte Gebilde fand, die er mit dem Namen Mitochondrien bezeichnete, stand die Zellforschung vor einer Entwicklungsmöglichkeit, deren Bedeutung heute erst richtig erkannt werden kann. Nachdem wir über 50 Jahre lang in der Forschung einen Weg beschritten, auf dem wir glaubten, mittels Färbung am fixierten Objekt alle Lebensgeheimnisse der Zelle lüften zu können, haben Beobachtungen am lebenden, nicht fixierten Objekt zu der Erkenntnis geführt, daß unsere bisherigen Ansichten über Wesen und Bedeutung der Mitochondrien einer Erweiterung bedürfen.

Eine wesentliche Verbesserung der Untersuchungsmethode auf dem Gebiet der Mikroskopie stellt das lichtstarke Dunkelfeldmikroskop dar, das uns die Feinstruktur der Zelle noch einwandfrei sichtbar macht, was im Hellfeldmikroskop, auch im Phasenkontrastverfahren, eben nicht mehr gelingt. Ich habe mich demzufolge bei meinen Forschungen der Dunkelfeldmethode als der meines Erachtens besten bedient, um biologische Vorgänge in der Zelle, besonders der Tumorzelle, zu studieren.

Ausgangspunkt meiner Forschung in bezug auf das Mitochondrienproblem war die Hefe, speziell die Soorhefe (*Candida albicans*), und zwar deshalb, weil schon um die Jahrhundertwende nachgewiesen wurde, daß in den Tumorzellkulturen Blastomyzeten als Soorhefe auftreten. Durch die Arbeiten von *Sanfelice* und *Leopold* wurde damals das Augenmerk sehr

auf diese Vorgänge gerichtet. Leider wurden aber die bei Tieren durch Soorhefe erzeugten Tumoren nur als Granulations-Tumoren angesehen, entsprachen also nicht ganz den von pathologisch-anatomischer Seite aufgestellten Forderungen für maligne Geschwülste. Hinzu kam der Aufschwung der biochemischen Forschung, so daß die Arbeiten von *Sanfelice* und *Leopold* ganz in Vergessenheit gerieten.

Agglutination - ein bedeutender Hinweis

Erst nach ca. 50 Jahren ist durch die interessante und aufschlußreiche Arbeit von *Castelli* und *Gaggini* (Lugano) über Serologie und Diagnostik des Krebses die Blastomyzeten-theorie wieder in das Blickfeld der Forschung gerückt. Die beiden Autoren konnten nämlich nachweisen, daß im Blut Krebskranker Agglutinine vorhanden sind, die die Eigenschaft haben, *Candida albicans* zu agglutinieren. Seren von Krebskranken mit malignen Tumoren der inneren Organe, Krebsmetastasen, Mammatumoren zeigten eine Agglutination im Titer bis zu 1: 640.

Leider konnten bei Nachprüfungen der Agglutination sowohl von anderen Forschern als auch von mir die hohen Titerwerte der Sero-Agglutination nicht erreicht werden. Wenn auch diese Methode für die serologische Diagnostik des Karzinoms noch nicht brauchbar ist, so besteht jedenfalls die Möglichkeit, Seren Karzinomkranker mit Soorhefe zu agglutinieren, was eben vor mehr als 50 Jahren noch nicht gelang.

Die Beobachtungen über die Mitochondrien der Tumorzelle und die der Soorhefe geben uns heute eine Berechtigung, die beiden Körper nicht nur von morphologischer und biochemischer Seite zueinander in Beziehung zu bringen, auch bakteriologisch gesehen finden sich auffallenderweise Übereinstimmungen. Hier möchte ich zum allgemeinen Verständnis noch erwähnen, daß die Mitochondrien der Tumorzelle und ebenso die der Soorhefe, im Dunkelfeld gesehen, ringförmige Körper mit hell lichtbrechendem Hof und dunklerem Zentrum darstellen.

Wir dürfen auch heute bei den Mitochondrien der Soorhefe nicht mehr von einem Kern sprechen, sondern diese Körper sind ebenso wie die der Tumorzelle als Eigenkörper zu betrachten, die sich nur durch stärkste Gifte und Hitze zerstören lassen. Beide Körper, also die Mitochondrien der Tumorzelle als auch die der Soorhefe, geben mit Janusgrün eine Anfärbung. Beide zeigen, mit Triphenyltetrazolimchlorid (TTC) angefärbt, eine Formazanreaktion. Dabei kann man die Mitochondrien sowohl der Tumorzelle als auch der Soorhefe auch außerhalb dieser Zellen genau verfolgen. Gerade für diese Versuche ist das Dunkelfeldmikroskop bestens geeignet. Inwieweit die Ribonukleinsäure, die in der Medizin als Hefe-Ribonukleinsäure bezeichnet wurde, auch in den Mitochondrien der Sproßzelle zu finden ist - darüber sind Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.



Versuche erbrachten wichtige Aufschlüsse

Während meiner Tätigkeit an der Geschwulstlinik der Deutschen Akademie der Wissenschaften in Berlin-Buch habe ich folgende Versuche mit Tumorzellen und Soorhefe durchgeführt:

Nach Zerstörung der Tumorzellen durch das Zellgift Antiformin habe ich die Mitochondrien der Tumorzellen durch Zentrifugieren isoliert, nach Entfernung der Antiforminlösung in alkalische Nährbouillon gebracht und bei 37° bebrüten lassen. Gleichzeitig führte ich einen Parallelversuch mit antiformin-vorbehandelter Soorhefe durch. Schon nach 3-4 Tagen sah man in beiden Kulturen stäbchenförmige Mikroorganismen mit starker Beweglichkeit.

Nach weiteren Forschungsergebnissen über die Zellorganellen, einmal bezüglich der Mitochondrien der Tumorzelle, zum andern bezüglich der Mitochondrien der Soorhefe, kann ich heute mit Sicherheit sagen, daß die in meinen Vitrokulturen beobachteten stäbchenförmigen Mikroorganismen aus den Mitochondrien im Sinne der Transmutation zur Entwicklung kommen. Zwischen beiden Formen bestehen morphologische Übereinstimmungen: Sie sind auch nach Fixierung und Anfärbung nicht voneinander zu unterscheiden. Erst durch eine serologische Untersuchung in Form der Agglutination kann hierfür ein exakter Beweis erbracht werden. Jedenfalls finden wir, serologisch gesehen, auch schon einen Hinweis durch die Agglutination der Soorhefe mit Karzinomserum nach Castelli und Gaggini.

Lipoidhülle hat entscheidende Funktion

Schanderl hatte meine Angaben über die Einwirkung von Antiformin auf Hefe und die Bildung von stäbchenförmigen Mikroorganismen aus den Mitochondrien der Sproßzelle nachgeprüft. Er bestätigte meine Beobach-

tungen: Er fand ebenfalls die Transmutation dieser Mitochondrien zu Stäbchen trotz der Einwirkung des starken Zellgiftes auf die Sproßzellen. Er betonte allerdings, daß die Umwandlung dieser Mitochondrien nur dann gelingt, wenn diese Zellorganellen eine starke Lipoidhülle aufweisen. Diese Beobachtung gilt im gleichen Sinne für die Mitochondrien der Tumorzelle; denn hier herrschen ganz ähnliche Vorgänge.

Es ist für die Mitochondrienforschung der Tumorzelle besonders wichtig, diese Eigenschaften der Lipoidhülle mit zu berücksichtigen. Dies ist nämlich der Grund, weshalb die kanzerogenen Stoffe wie Benzpyren und Methylcholanden selektiv auf die Mitochondrien wirken. Nach Anreicherung dieser Stoffe in der Lipoidhülle wirken sie dann schädigend auf das Fermentsystem der Mitochondrien der Normalzelle.

Die Einwirkung der kanzerogenen Stoffe auf die Lipoidhülle der Mitochondrien wurde zuerst von Graffi im Fluoreszenzlicht beobachtet und ganz richtig als selektiv empfunden. Hier ist auch, wie Graffi sagt, die Anreicherung der kanzerogenen Stoffe zu suchen, da die Lipoidhülle der Zellorganellen im Gegensatz zu den fast fettfreien Zellkernen neben Eiweiß und Nukleinsäure reich Fett- und Lipoidsubstanzen besitzen.

Über Einschlußkörper in den Mitochondrien

Für das Studium der Mitochondrien der Tumorzelle liefert die Beobachtung der Mitochondrien der Sproßzelle, speziell der Soorhefe (*Candida albicans*) neue Erkenntnisse. Angeregt durch die Veränderlichkeit der Mitochondrien innerhalb der Sproßzelle im Sinne der Transmutation habe ich mich auch mit dem Studium der Mitochondrien der Tumorzelle als Sporenträger befaßt und dabei innerhalb der Tumorzellen Mitochondrien mit Zelleinschlüssen beobachtet. Eine Bestätigung dessen erhielt

ich durch die elektronenoptischen Aufnahmen von Weber, der seine Studien an den Mitochondrien der Leber des Krallenfrosches durchführte und in den Mitochondrien Einschlußkörperchen fand.

Mir gelang der Nachweis von Einschlußkörperchen in den Mitochondrien innerhalb der Tumorzelle in der Vitrokultur. Hierzu bedarf die Tumorzelle eines alkalischen Milieus. Ich konnte ferner beobachten, wie die Mitochondrien aus den Tumorzellen heraustraten, zum Teil platzten und ihre sporenförmigen Gebilde oder, mit anderen Worten, ihre Mikrosomen in die Umgebung abgaben. Durch diesen Vorgang ist jetzt einwandfrei bewiesen, daß die Mitochondrien Sporenträger der Mikrosomen sind. Auch hier ist die Paralleltät zu den Mitochondrien der Soorhefe auffallend, denn hier zeigen die Mikrosomen innerhalb der Mitochondrien schwirrende Bewegungen.

Mitochondrien zeigen Formenwechsel

Die herausgetretenen Mitochondrien der Tumorzelle zeigen in der Vitrokultur einen interessanten Formenwechsel: Nach Aneinanderlagerung mehrerer Mitochondrien zu einer Perlenkette bilden sich nach Auflösung der Wände an den Verbindungsstellen schlauchähnlich ausgezogene Formen, die oft frei in der Flüssigkeit zu finden sind. Der gleiche Formenwechsel läßt sich auch sehr anschaulich in Vitrokulturen vom Eigelb des Hühnereies verfolgen. Hier haben wir nämlich im Eigelb keinen lebend-formlosen Stoff, wie Lepeschinskaja behauptet, sondern schon vorhandene Mitochondrien, die sich dann in der Kultur entwickeln und bei einer Temperatur von 37° im alkalischen Milieu den Formenwechsel eingehen. Dabei ist die Nukleinsäure nicht in freiem Zustand, wie Lepeschinskaja angibt, sondern an die Mitochondrien gebunden.



Es ist verständlich, daß die genannte Forscherin eine Bildung von Zellen beobachtete, die wuchsen, sich teilten und entwickelten. Wir haben es aber dabei einwandfrei mit Mitochondrien zu tun, die nicht nur in der Vitrokultur, sondern auch im Laufe der Bebrütung des Eies Formenwechsel und Strukturveränderungen eingehen. Diese Vorgänge sind nicht nur in der „chemischen Substanz“ des Eigelbs zu beobachten, sondern auch in den Embryonalzellen des Hühnchens. Es ist also anzunehmen, daß bei der Mitose der Zellen die Stäbchenform der Mitochondrien vorherrschend ist, während wir sonst in der im Gleichgewicht befindlichen Zelle nur die kugelige Form als Dominante antreffen.

Wenn wir von einem Formenwechsel der Mitochondrien sprechen, dürfen wir auch die Mikrosomen nicht außer acht lassen. In der Vitrokultur der Tumorzelle beobachten wir, daß die Mikrosomen aus den Tumorzellen auswandern und sich ebenfalls zu kleinen Perlketten zusammenschließen. Diese Perlketten, die Mikrosomenfäden, reißen oftmals ab und sind dann frei in der Flüssigkeit zu finden.

Geht man von dem Standpunkt aus, daß die Mitochondrien und Mikrosomen der tierischen Zelle Sporenträger und Sporen sind, so wird uns heute der Einfluß kanzerogener Stoffe klar: Denn bei den Mitochondrien tritt nach Einwirkung kanzerogener Stoffe in ihrem Fermentsystem, besonders dem Cytochromsystem, eine Defektmutation ein, die sich folglich auch auf die Mikrosomen überträgt.

Die Schädigung der defektmutierten Mikrosomen

Ich konnte feststellen, daß das Mitochondrium der Tumorzelle durch Platzen seine Mikrosomen in Massen abgibt. Es treten damit in die Zellen defektmutierte Mikrosomen auf, die ihren schädigenden Einfluß auf die

Zelle ausüben. Da wir wissen, daß z.B. das Zellfiltrat vom Roux-Sarkom allein schon eine Tumorbildung erzeugen kann, so wird uns heute klar, daß das, was wir als Virus der Tumorzellen schlechthin bezeichnen, nur die Mikroform der Mikrosomen mit ihrem entarteten Fermentsystem sein muß, läßt sich doch der Nachweis der kleinsten Formen der Mikrosomen durch Asbest-Filter erbringen. Diese entarteten kleinsten Mikroformen, also die „Viren“, dringen jetzt in den Kern ein und führen hier die Kernveränderung im Sinne der pathologischen Kernteilung herbei. Die Normalzelle ist in die Tumorzelle übergegangen.

Nun könnte sich aus einer Tumorzelle kein Tumor entwickeln, wenn nicht die Mitochondrien, und zwar die defektmutierten, aus den Epithelzellen austreten könnten. Graffi hatte bei seinen Versuchen schon darauf hingewiesen, daß im Plasma der Epithelzelle der mit kanzerogenen Stoffen gereizten Stellen viel mehr Mitochondrien zu beobachten sind als im nichtzellgeschädigten Gebiet. Hier müssen wir uns heute mit dem Gedanken vertraut machen, daß die Mitochondrien aus den Zellen ein- und austreten können, wobei eine Tumorbildung nur mit defektmutierten Mitochondrien möglich ist.

Die defektmutierten Mitochondrien treten jetzt in eine neue normale Zelle ein, streuen ihre defektmutierten Mikrosomen ins Plasma der Zellen, die wiederum gesunde Mitochondrien befallen, gleichzeitig aber in ihrer Mikroform in die Kerne eindringen und zur pathologischen Kernteilung anregen. Unter diesem Gesichtspunkt die Zellwucherung betrachtet, kann man sich erklären, warum der Körper keine besonders großen Abwehrmaßnahmen gegen das wilde Wachstum der Tumorzellen unternehmen kann. Hier sind die Mitochondrien nur pathologisch veränderte Körper, die keine Fremdkörper darstellen, sondern allein eine Mutierung aufweisen.

Mitochondrien-Auswanderung ist nachweisbar

Der Beweis für die Auswanderung der Mitochondrien aus den Epithelzellen kann durch die Beobachtung der Mitochondrien der Soorhefe erbracht werden. Bei Mäusen z.B. wandern nach intraperitonealer Injektion von Soorhefe die Mitochondrien dieser Sproßzellen von der Bauchhöhle aus in Peritonealzellen, die hier für die Entwicklung der Mitochondrien wiederum am geeignetsten sind. Hier lassen sich auch diese Körper mit TTC anfärben und zeigen, morphologisch gesehen, keinen Unterschied zu den Mitochondrien der Tumorzelle. Zerstört man die Peritonealzellen mit 20%iger Kalilauge, so bleiben nach Zerstörung der Zellen die Mitochondrien übrig. Der gleiche Vorgang ist auch bei den Tumorzellen der Ascites-Maus zu beobachten.

Da ich ebenso wie *Leopold* aus malignen Tumoren im sauren Milieu unter sterilen Kautelen Soorhefe züchten konnte, wobei die Bildung von Mitochondrien zu Soorhefe zu beobachten ist, ist damit auch im umgekehrten Sinne die Einwanderung von Mitochondrien der Soorhefe in Peritonealzellen zu erklären. Diese Vorgänge der Einwanderung von Mitochondrien der Soorhefe in tierische Zellen gibt uns die Berechtigung, sie auch auf die Mitochondrien der Tumorzelle zu übertragen. Und was die Zellorganellen der Tumorzelle können, muß auch den Organellen der Normalzelle zu eigen sein, denn sonst könnten sich keine Mitochondrien in mit kanzerogenen Stoffen gereizten Zellen, z.B. der Haut, in größerer Menge einfinden. Hier wandern also die Mitochondrien aus den Normalzellen aus und dringen in die gereizten Epithelzellen ein.

Metastasenbildung ist erklärbar

Wenn man von dem Standpunkt ausgeht, daß zwischen Mitochondrien der Tumorzelle und solchen der Soor-



hefe, morphologisch gesehen, eine Übereinstimmung besteht, so wird uns die Metastasenbildung im menschlichen Körper klar. Nach Einschwemmung von Tumorzellen in Kapillaren wandern die Mitochondrien aus diesen Zellen aus, durchdringen die Gefäßwand und siedeln sich dort an, wo für sie wieder die Lebensbedingungen am günstigsten sind. Das sind die Epithelzellen. Inwieweit versprengte Embryonalzellen hier in Frage kommen, ist noch immer nicht eindeutig zu sagen.

Bei diesen Vorgängen müssen wir berücksichtigen, daß die Tumormitochondrien pathologisch veränderte Eigenkörper mit geschädigtem En-

zymsystem sind. Innerhalb der Epithelzellen müssen folglich nach Einwanderung dieser Mitochondrien Stoffwechselstörungen eintreten, die das anomale Wachstum dieser Zellen hervorrufen. Zu dieser Auslösung des anomalen Wachstums müssen wir uns heute mit der Vorstellung vertraut machen, daß nach Eindringen von Tumormitochondrien Mikrosomen ins Plasma der Normalzelle ausgestreut werden, die jetzt gesunde, noch nicht defektmutierte Mitochondrien befallen. Gleichzeitig dringen die Mikroformen der entarteten Mikrosomen (Viren) in den Kern der Zelle ein und führen hier die pathologische Kernteilung herbei. Jetzt wird

die Normalzelle in eine Tumorzelle umgewandelt.

Die Wirkungsweise der Mitochondrien nach dieser Darlegung konnte natürlich von seiten der Zellularlehre nach *Virchow* niemals erklärt werden. Daher ist besonders für die Krebsforschung wichtig, daß man sich von dem Gedanken der Mitochondrien als Zellbestandteile freimacht und sie als Eigenkörper bzw. Elementarkörper im Sinne von Symbionten in der Normalzelle auffaßt, die wir in der Tumorzelle entartet wiederfinden. Wir können und müssen folglich die Mitochondrien und Mikrosomen als letzte Elementar-einheiten des Lebens auffassen.