

Stammzellkulturen – ein brisantes Entwicklungspotential

Seit J. A. Thomson im November 1998 den Erfolg gemeldet hat, menschliche Stammzellen aus überzähligen In-vitro-Embryonen im Kulturschälchen zu züchten¹ und dabei ihre „pluripotente“ Differenzierungsfähigkeit zu dokumentieren, mehren sich die Stimmen, dieses Verfahren ob seines therapeutischen Nutzens auch in Deutschland zuzulassen. Unser Embryonenschutzgesetz verbietet ja eine solche verbrauchende Embryonenforschung von der befruchteten Eizelle an. Die von Thomson erzeugten „embryonalen Stammzellen“ (abgekürzt „ES“) sind nichts anderes als die weiterkultivierten Frühstadien menschlicher Keimesentwicklung, welche nach erfülltem Kinderwunsch von den Eltern nicht mehr benötigt und deshalb für Forschungszwecke freigegeben werden – eine Vorgehensweise, die in Deutschland ebenfalls nicht erlaubt ist.

Das Dilemma liegt auf der Hand: Darf die Medizin sich – auch noch so erfolgversprechender – Mittel für die Gewebe- bzw. Organtransplantation bedienen, wenn diese „Mittel“ der Möglichkeit nach menschliche Personen sind? Jede Ethik, die sich an der von Kant zur Maxime erhobenen Selbstzwecklichkeit des Menschen orientiert, hat hierfür nur ein klares Nein übrig. Andererseits: Was ist mit dem Schutz der Menschenwürde für Individuen gewonnen, die dadurch nur die Zukunft vor sich haben, tiefgefroren bis zum Sankt-Nimmerleins-Tag in ihrer Potentialität zu verharren? Wäre hier ein Einsatz für das Leben anderer nicht das bessere Los? So hat das Votum für den therapeutischen Einsatz menschlicher embryonaler Stammzellen durchaus nicht nur geschäftstüchtigen Opportunismus hinter sich, sondern gerät am Ende noch in die Nähe zum christlichen Hingabe-Ideal.

Embryoidkörper

In dieser Kontroverse „Denkt doch an den Nutzen“ gegen „Vergeßt nicht, woher diese Zellen stammen“ bleibt ein Faktum im Hintergrund, über das in einschlägigen Fachzeitschriften zwar schon seit Jahren beiläufig berichtet wird, das aber kaum in die Wissenschaftsseiten der großen Journale gelangt: das Entwicklungspotential, das in diesen embryonalen Stammzellen schlummert. Gewiß ist es allen Staunens wert, daß sich solche Zellen auch unter künstlichen Kulturbedingungen in die ganze Palette der Gewebearten eines Organismus zu differenzieren vermö-

gen (genau das nennt man ihre „Pluripotenz“), und man ist begierig darauf aus, die Signale, welche diese Differenzierungsvorgänge auslösen, in den Griff zu bekommen. Auch ist erinnerlich, daß Stammzellen, eingespritzt in immundefiziente Mäuse, Tumorbildungen hervorrufen, die eine Vielfalt solcher differenzierter Gewebestrukturen bis hin zu ganzen Zahnanlagen² aufweisen können.

Die eigentliche Sensation bleibt darüber aber unbeachtet: daß nämlich bisweilen Stammzellkulturen spontan zu hochkomplexen „embryoid bodies“ auswachsen, die Organisationsstrukturen aufweisen können, wie sie sonst nur für Embryonalstadien nach erfolgter Implantation typisch sind. Die künstliche Embryonalentwicklung von Säugern endet also nicht einfach mit dem Stadium der Blastocyste, jenem letzten noch selbständig und auch außerhalb des Mutterleibs lebensfähigen Embryonalstadium, dessen zweierlei Zellsorten (Innere Zellmasse und Trophoblast) zur weiteren Entwicklung (in den Embryo bzw. sein Ernährungsorgan, die Plazenta) der Einnistung in die Gebärmutter bedürfen. Über den Umweg embryonaler Stammzellen, die aus gerade solchen Blastocysten entnommen sind, ist es vielmehr möglich, daß ein Gutteil der embryonalen Formbildung, der sich sonst erst in der Gebärmutter abspielt, auch in künstlicher Zellkultur geschieht. Und das bis zu Stadien über die Bildung des Primitivstreifens hinaus, jener Demarkationslinie embryonaler Individualität, die auch der liberalen angelsächsischen Gesetzgebung als Beginn der Schutzwürdigkeit gilt (beim Menschen der berühmte-berühmte 14. Tag der Keimesentwicklung).

Bei Mäusen, den Protagonisten unter den Modellorganismen für die embryonale Stammzellforschung, ist das Auftreten komplexer Embryoidkörper schon seit mindestens 15 Jahren beschrieben³. Beim Kaninchen gelang es, durch Kultur von ganzen Blastocysten auf Zellgewebe der Uterusschleimhaut In-vitro-Embryonen zu erzeugen, die mit Neuralrinne und Somitenanlage bereits den Grundbauplan der Wirbeltierorganisation aufwiesen⁴. Und ausgerechnet derselbe Thomson, dem die Wissenschaft die Kultur menschlicher ES-Zellen verdankt, hat 1996 Aufnahmen veröffentlicht, welche die wohlentwickelte Ausbildung einer zweischichtigen Keimscheibe mit Amnion und Dottersack, ja allem Anschein nach sogar den Anfang eines Primitivstreifens, beim Weißbüscheläffchen (*Callithrix jacchus*) zeigen⁵. Alles, was er dazu getan hat, ist, schon lange kultivierte embryonale Stammzellen dieser Primatenart in möglichst dichtem Zellkontakt miteinander zu halten und die Ausbildung vom Embryoidkörpern über vier Wochen zu verfolgen. Nach Aussage des Essener Anatomen Hans-Werner Denker, dem ich auch den Hinweis auf dieses sensationelle Potential der Stammzellen verdanke, unterscheidet sich der von Thomson erzeugte In-vitro-Embryo so gut wie nicht vom entsprechenden uterinen Embryonalstadium dieser oder sonst einer Primatenart einschließlich des Menschen. Noch kein einziger bisher beschriebener Maus-Embryoidkörper habe es zu einem derart hohen Komplexitätsgrad gebracht⁶.

Es soll damit nicht gesagt werden, daß die Entstehung solch komplexer Embryoidkörper zur Regel bei der Stammzellkultur gehört. Sie ist wohl eher die Ausnahme, und man ist sich unklar darüber, warum es mit der einen Zelllinie funktioniert und mit vielen anderen nicht. In den meisten Fällen entspricht die In-vitro-Entstehung solcher Embryonalstrukturen weder im Entwicklungsverlauf noch im Gesamtaufbau ganz den natürlichen Verhältnissen im Uterus. Selbst für den erstaunlich „glücklichen“ Fall beim Weißbüscheläffchen muß Thomson zugeben, daß die Embryonalentwicklung in vitro meistens räumlich wie zeitlich nicht richtig synchronisiert verläuft und bisher noch nie über den Anfang der Primitivstreifenbildung hinausgegangen ist⁷.

Dennoch sind diese Befunde ein höchst aufschlußreicher Beleg für den Umfang an autonomem Formpotential, das der Säugerkeim besitzt. Die von mir bisher vertretene Ansicht von der Notwendigkeit eines formativen Einflusses der Gebärmutter für die Embryonalentwicklung nach der Einnistung ist so sicher nicht länger haltbar. Wohl ist es denkbar und sogar wahrscheinlich, daß uterine Steuermechanismen zur Koordination des embryonalen Entwicklungsverlaufs beitragen, aber von einem unverzichtbaren spezifischen Einfluß auf die Formbildung wird man nach all dem, was Thomson referiert hat, kaum mehr ausgehen dürfen. Dazu kommt, daß in ES-Zellkulturen von Primaten anscheinend sogar eine Differenzierung in Trophoblast-Strukturen vorkommen kann⁸ – etwas, das bei Mäusen noch nie beobachtet wurde und sogar eine Unterscheidung von Trophoblast und Innerer Zellmasse im Nachhinein noch überflüssig erscheinen läßt.

Noch einmal: Körperachsen und embryonales Formpotential

Dazu kommen auch noch neue Erkenntnisse über die Ausbildung der Körperachsen. Diese Ergebnisse sind für die Einschätzung des embryoeigenen Formpotentials so bedeutsam, daß ich nicht umhin kann, ausführlicher darauf einzugehen. Wem die Fülle der anatomischen Details lästig ist, der kann die nächsten drei Absätze getrost überschlagen.

Bei der Maus ist es inzwischen allem Anschein nach tatsächlich gelungen, die Orientierung der Körperlängsachse, die mit dem Erscheinen des Primitivstreifens definitiv ist, auf Positionseffekte in der Blastocyste, und diese wiederum auf eine Ausgangspolarität der befruchteten Eizelle zurückzuführen⁹. Die Untersuchungen stützen sich zwar in erster Linie auf morphologische Befunde (Verfolgung der Lageveränderung farbmarkierter Zelllinien) und sind durch die erst teilweise Identifizierung der beteiligten molekularen Signalmechanismen¹⁰ noch nicht genügend erhärtet. Soweit diese vorliegen, stimmen sie aber aufs beste mit dem überein, was klassisch-anatomisch ausgerichtete Entwicklungsbiologen schon seit Jahren an minutiösen Beobachtungen über die Asymmetrie der Maus-Blastocyste

zusammengetragen haben. Vor allem der Oxfordder Zoologe Richard Gardner ist hier zu nennen, der zeigen konnte, daß die Maus-Blastocyste von ihrem Anheftungspol her gesehen nicht, wie allgemein angenommen, radiär symmetrisch ist, sondern eine bilaterale Symmetrieebene besitzt, die durch die Lage des bei der Eireifung abgeschnürten zweiten Polkörperchens bestimmt ist. Diese bilaterale Symmetrieebene definiert eine neue embryonale Achse der Blastocyste, die zur ursprünglichen Eipolarität (gegeben durch die Lage des Polkörperchens) senkrecht steht und der Kappe der Inneren Zellmasse eine seitliche Position zuweist. Damit gibt es zum Embryonalpol nahe bzw. fern gelegene Zellen der Inneren Zellmasse, und dieser allererste positionelle Unterschied in den Embryonalzellen der Blastocyste ist die Grundlage der weiteren Ausbildung der Körperlängsachse¹¹.

Nun sind die von Gardner präsentierten Daten über die Korrelation von Embryonalachse und Polkörperchen nicht allzu gut – sie läßt sich im Durchschnitt nur in etwa zwei Drittel der untersuchten Fälle nachweisen. Das mag an der Tücke des zu beobachtenden Objekts liegen. Es gibt aber auch Untersuchungen und Befunde, die gegen eine Bedeutung der Eipolarität für die Spezifizierung der Embryonalachse sprechen, bzw. das Vorliegen einer derartigen Polarität ganz verneinen. Allem voran sind hier die Experimente von M. Zernicka-Goetz zu erwähnen, der es gelungen ist, Mäuseembryonen aus Eiern zu erzeugen, denen eine der Polkappen abgetrennt worden waren. Zwar wiesen die Embryonen kleinere Zellzahlen als üblich auf und die Erfolgsrate war einigermaßen niedrig, was aber nicht weiter verwunderlich ist bei einer derart rabiatischen Behandlung, welche die Entfernung von 20 bis 40 Prozent der ursprünglichen Eisubstanz beinhaltet. Immerhin entstanden aus derartigen Embryonen in einigen Fällen sogar putzmuntere Junge, und wenn die Autorin zwei frühe Embryonalstadien aus solch verstümmelten Eiern miteinander fusionierte, stieg auch die Erfolgsrate und die Blastocysten waren wieder normal groß.

Gardner gibt sich in einem Kommentar zu diesen Befunden alle erdenkliche Mühe, die Beweiskraft dieser Experimente auszuhöhlen¹², was aber angesichts der Direktheit und Eleganz von Zernicka-Goetz' Methode so herbeigeht wirkt, daß hier nicht näher darauf eingegangen werden soll. Interessanterweise ist es die Autorin selbst, die durch einen anderen experimentellen Ansatz diese Befunde wieder in Frage stellt. Die Methode der Zellmarkierung nämlich, von der oben die Rede war und durch welche die Ausbildung der Polarität im noch nicht implantierten Embryo nachvollziehbar wird, ist genau im Labor von Zernicka-Goetz entwickelt worden¹³, und sie firmiert auch selbst als Mitautorin in jenem besagten Beitrag, der die Brauchbarkeit dieser Methode für die Untersuchung der Zellpolarität beschreibt.

Was ist nun richtig? Gibt es eine schon im Ei vorgezeichnete Anlage der Körperachsen oder gibt es sie nicht? Es ist wohl nicht nur ein formaler Kompromiß,

wenn man die einander widersprechenden Befunde dahingehend deutet, daß beim Säugerei verschiedene Strategien der Körperachsen-Determination nebeneinander bestehen. Einmal scheint die „klassische Methode“ tatsächlich auch hier verwirklicht zu sein, die Körperachsen mit Bezug auf schon im Ei vorhandene Positionssignale zu definieren. Zum andern wird diese entwicklungsbiologische Normalstrategie aber durch zusätzliche Regulationsmechanismen ergänzt, die, entsprechende Experimente vorausgesetzt, so in den Vordergrund rücken können, daß die ursprüngliche Determinierung demgegenüber verblaßt – und in den Lehrbüchern in Vergessenheit gerät¹⁴.

Warum diese Doppelung? Vielleicht, um die ursprüngliche Starrheit der Achsendeterminierung tatsächlich einer Einflußnahme durch spätere Kontrollinstanzen, womöglich erst solche in der Gebärmutter¹⁵, zugänglich zu machen. Oder um zusätzliche Sicherungsmaßnahmen zu besitzen, die gegen unvorhergesehene Störungen im Entwicklungsverlauf abpuffern und auch im Fall des Verlusts der ursprünglichen Achseninformation noch eine Realisierung des Entwicklungsziels garantieren. Spekulationen genug, denen man so lange anhängen kann, wie die Mechanik der Achsendeterminierung noch nicht mit ebensolcher molekularer Tiefenschärfe durchschaut ist, wie sie von Nüsslein-Volhard für die Taufliege „*Drosophila*“ zum Standard erhoben wurde¹⁶. Immerhin ließe sich mit dem Vorliegen derartiger zusätzlicher Schutzmechanismen verständlich machen, wieso auch aus dem Blastocysten-Zusammenhang herausgerissene embryonale Stammzellen noch in der Lage sind, eine präzise Embryonalachse zu erzeugen. Allerdings ist auch denkbar, daß diese Fähigkeit auf die wenigen Fälle beschränkt ist, wo zufälligerweise eine der schon positionsmarkierten Blastocysten-Zellen am Aufbau der Embryonalstruktur beteiligt ist, und in den vielen anderen Fällen, wo derartig komplexe Embryoidkörper nicht zustande kommen, genau diese Positionsmarkierung nicht übertragen wurde. So oder so – eine grundlegende Befähigung zur autonomen Bestimmung seiner Körperachsen ist dem Embryo nach all dem sicher nicht mehr abzusprechen.

Natürlich bedeutet eine solche Feststellung eine empfindliche Korrektur an meiner früheren Meinung, die menschliche Eizelle sei noch kein „vollständiger Keim“, weil ihr die Fähigkeit zur Spezifizierung ihrer Körperachsen fehle¹⁷. Nun kann man sich zwar auf den Standpunkt stellen, daß, was für die Maus gilt, nicht auch schon für den Menschen zutreffen muß, aber das ist unter den sonst für den evolutionären Vergleich geltenden Standards ein mehr als schwaches Argument. Wahrscheinlicher ist, daß die bei der Maus festgestellten Mechanismen auch beim Menschen vorhanden sind, ob sie nun dort „gebraucht“ werden oder nicht. Wäre dann aber nicht auch dem Menschen von Anfang an, d. h. schon mit der befruchteten Eizelle, der ontologische Status einer vollständigen Organisationsform und mithin das Menschsein in realer Potentialität zuzuerkennen?

Ohne vor einer solchen Implikation zurückzuschrecken, glaube ich doch, daß

eine andere Konsequenz geratener erscheint, nämlich der Verzicht auf jegliche Art von biologischer Bestimmung, wann das Menschsein beginnt. Wenn die Art und Weise der Realisierung der embryonalen Körperachsen je nach Umständen derart verschieden sein kann, dann ist es müßig, darüber zu streiten, ab wann dem Embryo diese Fähigkeit „innerlich“ ist. (Sie kann ihm ja, wie wir gesehen haben, genauso gut „äußerlich“ sein, d. h. durch ein interzelluläres Induktionsergebnis innerhalb einer dichtgedrängten Stammzellkultur zustande kommen.)

Es ist hier einfach einmal mehr zu konstatieren: Das aristotelische Substanzkonzept, so günstig es an sich für die Gewinnung eines allgemeinen Keim-Begriffs ist, taugt nicht mehr, wenn die Formpotenz selbst noch einmal „potentiell“ verstanden werden muß, wie das bei der Säugerentwicklung wohl der Fall ist. Menschlicher Embryonenschutz könnte dann allerdings nicht länger ontologisch argumentieren, sondern müßte fragen: Was ist an menschlichen Entwicklungsstadien alles zu schützen, um dem Ziel dieser Entwicklung, dem Menschen, den ihm aufgrund seiner Personwürde zukommenden Schutz wirksam zu garantieren? Auch bei einer solchen teleologischen Argumentation bliebe meines Erachtens Spielraum für eine Legitimation der Embryonenforschung. So zum Beispiel, wenn man das Ziel des Kinderwunsches von den Mitteln zu seiner Realisierung abhebt und überzählige Blastocysten als solche Mittel betrachtet, die nach ge- glückter Implantation als Mittel für die Realisierung des Kinderwunsches überflüssig geworden und damit einer neuen Zielsetzung zugänglich sind¹⁸. Freilich setzt eine solche Argumentation, deren ethische Problematik hier nicht weiter verfolgt werden soll, den Verzicht auf eine ontologische Statusbestimmung („Sind Blastocysten schon menschliche Personen?“) voraus.

Embryologischer Super-GAU

Viel problematischer als ihrer – gewiß diskutierbaren – Herkunft wegen erscheint mir die Verwendung embryonaler Stammzellen aufgrund dessen, was aus ihnen werden kann. Vergewenwärtigen wir uns noch einmal: Derselbe Thomson, dem wir die Kultivierbarkeit menschlicher ES-Zellen verdanken, hat der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zwei Jahre zuvor auch das Bild mit dem aufregend vollständig differenzierten Embryoidkörper eines Pinseläffchens beschert. Alles aus eigener Retorte und nur durch die Aggregation pluripotenter Embryonalzellen entstanden.

Dieselben Kulturbedingungen gelten für menschliche ES-Zellen auch. Und wir wären wahrscheinlich kaum in der Lage, visuell die eine Stammzellkultur von der anderen zu unterscheiden. Sollte dann nicht, um alles in der Welt, dieselbe Bildung von Embryoidkörpern auch in menschlichen ES-Zellkulturen vorkommen können? Es ist biologisch schließlich nicht einzusehen, warum bei der einen Pri-

matenart, Mensch genannt, nicht gehen soll, was bei einer anderen sehr wohl geht – noch dazu, da es sich um einen Vorgang handelt, der bei ganz anderen, viel entfernter verwandten Tierarten genauso stattfindet. Kurz, es gibt keinen vernünftigen Grund anzunehmen, daß das Entwicklungspotential der ES-Zellen nicht bei allen Primatenarten gleich wäre. Dann aber stellt sich unwillkürlich eine Horrorvision ein, die sich von der früher geschilderten, ein durch Stammzellen-Einspritzung entstandener „humanogener“ Tumor im Mäusebauch könnte meine Schwester oder mein Bruder sein¹⁹, nur durch ihre größere Realitätsnähe unterscheidet.

Über derartige menschliche Embryoidkörper ist freilich bisher nichts bekannt. Aber die Möglichkeit dazu ist gegeben. Und wenn die „DFG-Stellungnahme zum Problemkreis humane embryonale Stammzellen“²⁰ vom 19. März 1999 fast beschwörend feststellt: „Nach derzeitigem Kenntnisstand sind isolierte ES-Zellen nicht totipotent“, so ist das nur die halbe Wahrheit. Es wird nichts darüber hinzugefügt, was solche Zellen eventuell im Verband können, obwohl die Veröffentlichung von Thomson den Verfassern doch eigentlich vorgelegen haben mußte. (Zur Erinnerung: Totipotenz bezeichnet die Fähigkeit zur Bildung eines ganzen Organismus; Pluripotenz die Fähigkeit zur Erzeugung aller Gewebearten bzw. Zellsorten eines solchen Organismus, was offensichtlich nicht dasselbe ist.)

Es ist unklar, wie weit das Formpotential von ES-Zellen an die Totipotenz heranreicht, aber daß es ihr gefährlich nahe kommt, ist gewiß. Die Versuchung, mit zunehmender Einsicht in die Differenzierungsmechanismen das Spiel mit dem Feuer noch weiter zu treiben, liegt auf der Hand. Das Horrorgemälde vom Homunkulus ist so keine demagogische Übertreibung mehr. Artifizierter Gebärmutter-Ersatz, Transplantation von Embryoidkörpern, maßgeschneiderte Kunstmenschen – die Kombination der Techniken von Stammzellkultur, Klonierung durch Kerntransfer und genetischer Manipulation rücken Eingriffe in den menschlichen Organismus in den Bereich des Möglichen, von denen die alten Teratologen nicht einmal zu träumen gewagt hätten. Den therapeutischen Nutzen der embryonalen Stammzellen um die Gefahr eines derartigen embryologischen Super-GAUs zu erkaufen, wäre wahrlich ein zu hoher Preis. Nur eine Gesetzgebung, welche die Forschung mit Stammzellen nur unter genau definierten und kontrollierbaren Bedingungen gestattet, kann davor bewahren. Die weitere Erforschung des embryonalen Differenzierungsgeschehens ist dafür freilich erst einmal die Voraussetzung.

ANMERKUNGEN

¹ J. A. Thomson u. a., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, in: Science 282 (1998) 1145–1147.

² J. A. Thomson, Primate embryonic stem cells, in: Current Topics in Developmental Biology 38 (1998) 150.

³ T. C. Doetschman u. a., The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines: formation of

- visceral yolk sac, blood islands and myocardium, in: *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 87 (1985) 27–45.
- ⁴ H.-P. Hohn u. a., Development of rabbit preimplantation blastocysts cultured with precultured endometrial tissue, in: *Journal of Reproduction and Fertility* 95 (1992) 409–420.
- ⁵ J. A. Thomson u. a., Pluripotent cell lines derived from common marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts, in: *Biology of Reproduction* 55 (1996) 254–259.
- ⁶ H. W. Denker, Embryonic stem cells: an exciting field for basic research and tissue engineering, but also an ethical dilemma?, in: *Cells Tissues Organs* 165 (1999) 246–249.
- ⁷ J. A. Thomson & V. S. Marshall, Primate embryonic stem cells, 151.
- ⁸ Ebd. 135.
- ⁹ R. J. Weber u. a., Polarity of the mouse embryo is anticipated before implantation, in: *Development* 126 (1999) 5591–5598.
- ¹⁰ R. S. P. Beddington & E. J. Robertson, Anterior patterning in mouse, in: *Trends in Genetics* 14 (1998) 277–284.
- ¹¹ R. L. Gardner, The early blastocyst is bilaterally symmetrical and its axis is aligned with the animal-vegetal axis of the zygote in the mouse, in: *Development* 124 (1997) 289–301.
- ¹² R. L. Gardner, Scrambled or bisected mouse eggs and the basis of patterning in mammals, in: *BioEssays* 21 (1999) 271–274.
- ¹³ M. Zernicka-Goetz u. a., Following cell fate in the living mouse embryo, in: *Development* 124 (1997) 1133–1137.
- ¹⁴ So noch L. Wolpert, *Principles of Development* (Oxford 1998) 73.
- ¹⁵ E. R. Waldrip u. a., Smad2 signaling in extraembryonic tissues determines anterior-posterior polarity of the early mouse embryo, in: *Cell* 92 (1998) 797–808.
- ¹⁶ D. St. Johnson & C. Nüsslein-Volhard, The origin of pattern and polarity in the *Drosophila* embryo, in: *Cell* 68 (1992) 201–219.
- ¹⁷ Ch. Kummer, Extrauterine Abtreibung. Sachargumente für eine Bestimmung des embryonalen Lebensbeginns, in dieser Zs. 215 (1997) 14.
- ¹⁸ Ders., Was man aus Embryonen machen kann. Über Wert und Verwertung menschlicher Stammzellen, in dieser Zs. 217 (1999) 181.
- ¹⁹ Ebd. 173.
- ²⁰ Der Text ist erhältlich auf der Web-Seite der DFG: <http://www.dfg.de/aktuell/dokumentation.html#zellen>