

## Zweifel an der Totipotenz

h Zur Diskussion eines vom deutschen Embryonenschutz überforderten Begriffs

Kann man von einem Embryo sagen, er sei totipotent, das heißt der Anlage nach fähig, das Organismusganze hervorzubringen, wenn er dazu auf die Hilfe eines weiteren Organismus, für gewöhnlich den der Mutter, angewiesen ist? Kann man eine durch Kerntransplantation geklonte Eizelle totipotent nennen, wenn in ihr maßgebliche Entwicklungsgene blockiert sind? Dürfen in embryonalen Stammzellkulturen auftretende Keimbahnzellen totipotent genannt werden, nur weil sie sich bisweilen spontan mit Follikelzellen umgeben und sich diese Eibläschen gelegentlich sogar zu Blastozysten weiterentwickeln? Das sind Fragen, alte und neue, mit denen sich der Gesetzgeber bzw. die Enquete-Kommission des Deutschen Bundestags „Ethik und Recht der modernen Medizin“ abgeben muß, weil das deutsche Embryonenschutzgesetz auf dem Begriff der Totipotenz basiert: Embryo im Sinn des Gesetzes ist neben der befruchteten Eizelle jede davon abgeleitete *totipotente* Zelle, die sich zu einem menschlichen Individuum zu entwickeln vermag, heißt es sinngemäß in Paragraph 8 dieses Gesetzes. Der genaue Wortlaut ist etwas differenzierter, was im Verlauf unserer Erörterung noch einmal aufzugreifen sein wird. Die Frage ist, ob der Begriff der Totipotenz überhaupt als Kriterium für den embryonalen Status taugt und ob dieses präzise genug ist, um strafrechtliche Bestimmungen daran zu knüpfen, wie unser Embryonenschutzgesetz das tut.

### Der Totipotenzbegriff der klassischen Entwicklungsbiologie

Zunächst ist festzuhalten, daß Totipotenz ein Begriff der experimentellen Embryologie ist, nicht eine ontologische Wesensbestimmung des Embryos. Er bietet keine Kriterien, ab wann eine Eizelle als Keimform des Embryos zu gelten hat, sondern setzt dies einfach voraus und fragt, welcher Teil einer solchen, sich entwickelnden Eizelle noch das Ganze des Organismus hervorzubringen vermag. Das hat seine Ursache schlicht darin, daß die Modellorganismen, die zur Lösung dieser Fragestellung verwendet wurden (Frosch, Seeigel), durchwegs solche mit fertig ausgebildeten Eiern waren, die sich nach Ablage ins Wasser von allein weiter entwickeln konnten und deshalb eine leichte experimentelle Manipulation gestatteten.

Vor diesem Hintergrund ist die klassische Totipotenz-Definition des Gründer-

vaters der experimentellen Entwicklungsmechanik Wilhelm Roux (1850–1924) zu lesen:

„Totipotenz ist das dem einer ganzen Eizelle gleichende Gestaltungsvermögen eines leicht oder erst sehr wenig spezifizierten Keimteiles, zum Beispiel einer Furchungszelle.“<sup>1</sup>

Es geht hier also um einen Vergleich des Entwicklungsverhaltens zwischen Eizelle und einem ihrer Teile, in die sie sich während der frühen Keimesentwicklung (Furchung) aufspaltet, und dieser Vergleich wird vom Endpunkt der Entwicklung her beurteilt: Führt der betreffende Teil zu einem ebenso vollständigen Organismus wie die Eizelle selbst, dann ist er totipotent, das heißt im Entwicklungsverhalten der ganzen Eizelle noch gleichwertig (homolog). Wie sich diese „Fähigkeit für das Ganze“ – wie man die lateinische Wortschöpfung „Totipotenz“ wörtlich übersetzen könnte – realisiert, ob allein aus der befruchteten Eizelle oder mittels zusätzlicher determinierender Faktoren aus der Umgebung, darüber sagt dieser Vergleich nichts. Er ist offen für die eine wie die andere Möglichkeit. Kurz: Totipotenz und embryonales Entwicklungspotential sind keine synonymen Begriffe, auch wenn sie tatsächlich bei vielen Organismen deckungsgleich verwendet werden können.

Weiter zeigt uns die Definition Roux', daß Totipotenz nicht nur ein relativer, sondern auch ein regulativer Begriff ist. Relativ ist er, weil er in bezug auf das Entwicklungsvermögen der Eizelle gebildet ist und darum nicht mehr über das Entwicklungsvermögen ihrer Teile aussagt, als an der Eizelle selbst abzulesen ist. Regulativ ist er hinsichtlich der Funktion der Teile in bezug auf das Ganze des Organismus. Eine Furchungszelle kann sich ja erst dann als totipotent erweisen, wenn sie aus dem Keimganzen herausgelöst worden ist und selbständig, wie eine Eizelle zweiten Grades, die Entwicklung wieder von vorn beginnt. Solange dieselbe Zelle im Zusammenhang des Keimganzen verbleibt, wird ihre Totipotenz eingeschränkt entsprechend dem Anteil, den sie für dieses Keimganze beizutragen hat. Isoliert wird die Einschränkung des Entwicklungsumfangs wieder aufgehoben und die Totipotenz auf den Ausgangswert der Eizelle zurückgefahren, während gleichzeitig die im Keim verbliebenen Furchungszellen einen Zuwachs an Entwicklungspotential erfahren, der den abgetrennten Keimteil gerade wieder ausgleicht. Als „harmonisch-äquipotentiell System“ hat Hans Driesch (1867–1941) diese Entwicklungsstrategie bezeichnet: In jedem Element des Gesamtsystems, das heißt in jeder Furchungszelle, steckt dasselbe Entwicklungsvermögen, dessen tatsächliche Reichweite aber harmonisch auf das Systemganze abgestimmt ist.

Mit dieser regulatorischen Konnotation verweist der Totipotenzbegriff auf eine Auffassung von Entwicklung, die klassisch als Epigenese bezeichnet wird. Epigenetische Entwicklung bedeutet, daß die Strukturen, in die sich der Organismus zunehmend differenziert, nicht schon alle der Anlage nach im Ei anzutreffen sind, sondern sukzessive Neubildungen darstellen. Genau das sollten die Totipotenz-Experimente beweisen. Wenn man zum Beispiel einem vierzelligen Froschkeim eine

Furchungszelle entnimmt und sowohl aus dieser ein ganzer Frosch werden kann als auch aus dem verbliebenen dreizelligen Rest, dann zeigt dies doch, daß die Eizelle selbst noch keinen Anlageplan enthält, der durch ein derartiges Teilungsexperiment gestört werden könnte, sondern daß sie das Ganze der Organisation in einer lediglich intentionalen Weise enthält, welche die genannten Regulationsvorgänge erlaubt. Wenn darum eine Zelle als totipotent qualifiziert ist, heißt das zwar, daß sie in der Lage ist, das Ganze des Organismus hervorzubringen, aber nicht, daß sie dieses Organismusganze schon der Form nach enthalten muß. Ein solcher Präformismus ist durch den Totipotenzbegriff nicht gedeckt.

Das bleibt zu bedenken, wenn man, wie das Embryonenschutzgesetz, die Totipotenz zur Grundlage für die Schutzwürdigkeit einer embryonalen Zelle bzw. bereits der Eizelle zu machen versucht. Daß aus einer solchen Zelle ein personaler Mensch wird, beinhaltet nicht ohne weiteres, daß dieser personale Mensch der Form nach schon in der totipotenten Zelle vorhanden sein muß und diese darum ebenfalls personale Achtung verdient. Intentionale Potenz ist nicht schon reale Potenz, um es auf eine aristotelisch konzipierte Formel zu bringen. Der Schluß, daß die Eizelle „schon alles hat“ (das vollständige Entwicklungspotential), weil „alles aus ihr wird“ (sie totipotent ist), ist also nicht erlaubt.

Ein drittes Element in Roux' Definition verdient noch besondere Erwähnung: Roux bemerkt, daß es auch andere totipotenartige Regulationsphänomene gibt, die nicht als Rückkehr einer Einzelzelle zur Ei-Ganzheit gedeutet werden dürfen, sondern als sekundäre Reaktionen eines schon weiter entwickelten Keimes auf – künstliche oder natürliche – Störungen seines ursprünglichen Entwicklungsverlaufs aufzufassen sind. Roux rechnete dazu vor allem Phänomene der „Postgeneration“, das heißt der nachträglichen Wiederherstellung der fehlenden Teile eines infolge Eiplasma-Verlusts entstandenen unvollständigen Embryos<sup>2</sup>. Es ist offensichtlich, daß das Auftreten solcher „Halbembryonen“ nicht dem Idealfall von Regulationseiern entspricht, sondern darauf hinweist, daß hier sehr wohl Anlagen („Determinanten“) mosaikartig im Eiplasma präformiert sind, deren teilweiser Verlust zu einem entsprechenden Ausfall an Organisation führt. Man könnte sich das so vorstellen, daß die verbliebene Anlagenhälfte die Regeneration der verlorengegangenen steuert, so wie sich ein komplettes Gesicht aus der spiegelbildlichen Ergänzung einer Hälfte gewinnen läßt. Das wäre dann keine epigenetische Selbstorganisation, sondern Restauration anhand einer bestehenden Formvorgabe, was keine zelluläre Totipotenz erfordert. Indes sind die tatsächlichen Verhältnisse komplizierter als dieses theoretische Bild und zudem in ihren molekularen Mechanismen noch wenig durchschaut. Immerhin weiß man, daß selbst bei erwachsenen Tieren die Regeneration von abgetrennten Körperteilen oder Gliedmaßen, so weit sie überhaupt möglich ist, über eine Phase der Entdifferenzierung von Zellen aus der Randzone der Verwundung bzw. die Bereitstellung undifferenzierter Stammzellen verläuft. Regeneration erscheint damit als epigenetisch-präformativer Mischvorgang: ein

Organisationsprozeß, der sich an Ordnungsvorgaben des vorhandenen Körpers orientiert, innerhalb dieser Grenzen aber echte epigenetische Strukturbildung zeigt.

### Wie „totipotent“ sind embryonale Stammzellen?

Ob man derartige Regenerationsphänomene heute noch als „sekundäre Totipotenzen“ bezeichnen sollte, wie Roux es tut, sei dahingestellt. Wichtig ist, daß es sich hier um sekundäre Effekte aus der Interaktion einer Mehrzahl von Zellen handelt, die dem ursprünglichen Totipotenzen-Stadium bereits entwachsen sind und auch im Verlauf der Redifferenzierung mehr oder weniger deutlich vom normalen Fortgang der Keimesentwicklung abweichen. Damit könnte die Unterscheidung von primärer und sekundärer (vielleicht besser: von eigentlicher und uneigentlicher) Totipotenzen hilfreich sein, das von dem Essener Anatomen Hans-Werner Denker seit Jahren erhobene Cave gegenüber der Forschung an embryonalen Stammzellen<sup>3</sup> richtig einzuordnen. Ausgehend von Befunden James A. Thomsons, der schon 1996 vom gelegentlichen Auftreten embryonaler Organisationsstrukturen (Amnion, Dottersack, beginnender Primitivstreifen) in Stammzellkulturen des Weißbüscheläffchens berichtete<sup>4</sup>, kommt Denker zu der Überzeugung, solche Strukturbildungen als Fortdauer der Eizell-Totipotenzen in den embryonalen Stammzellen zu deuten. Nicht, daß er die einzelne embryonale Stammzelle noch als totipotent bezeichnen möchte, wohl aber, daß ein Verband solcher Zellen unter bestimmten Bedingungen noch die Fähigkeit habe, eine totipotente Weiterentwicklung einzuleiten.

Nun weiß auch Denker, daß das Verbringen einer Mehrzahl von Stammzellen auf die Uterus-Schleimhaut zu keiner Implantation führt, weil die dafür notwendigen Trophoblastzellen fehlen, welche die Blastozyste umgeben und den Implantationsprozeß in Gang setzen. Er weist aber auf Experimente von Andras Nagy hin, der komplette Mäuse aus kultivierten embryonalen Stammzellen gewonnen hat, indem er sie mit Trophoblastzellen früher Embryonen zusammengepackt und diesen „Sandwich“ zur erfolgreichen Implantation brachte<sup>5</sup>. Mit dem Hinweis, daß Trophoblastzellen auch innerhalb von Stammzellkulturen auftreten können<sup>6</sup>, hält Denker Embryonenbildung aus Stammzellkulturen für zumindest möglich.

Zugegebenermaßen sind die erwähnten Befunde zunächst so beeindruckend, daß man geneigt ist, sich der Interpretation Denkers anzuschließen, wie ich das in einer früheren Publikation bis zu einem gewissen Grad auch getan habe<sup>7</sup>. Inzwischen lassen die noch immer ausstehende Reproduktion der Befunde Thomsons und der Hinblick auf Roux' Terminologie Zweifel an Denkers Meinung aufkommen. Sind die geschilderten embryonalen Strukturbildungen in den Stammzellkulturen von *Callithrix* nicht typische Beispiele für das, was Roux als sekundäre Totipotenzen einstuft – vielzellige Interaktionseffekte infolge einer Störung des ursprünglichen Entwicklungsablaufs?

Eine solche liegt zweifellos vor, wenn man die innere Zellmasse aus der Trophoblasten-Umhüllung der Blastozyste entnimmt und auf einem Nährmedium „expandiert“, das heißt zu unentwegter Vermehrung anregt. Erst wenn die Kulturen überaltert waren, also die dicht gedrängten Stammzellen infolge der Beengung durch das Kulturgefäß sich nicht mehr weiter ausbreiten konnten, setzte in wenigen Fällen die Bildung der berichteten hoch organisierten „Embryoidkörper“ ein – eine atypische Entwicklung gewiß, die weit eher als außergewöhnlicher Synergieeffekt einzelner, in den Stammzellen präsenter morphogenetischer Potenzen gedeutet werden könnte, denn als Wiedergabe des ursprünglichen Entwicklungsprogramms. Dafür spricht auch der Unterschied in den Proportionen, wenn man die Übergröße von Amnionhöhle und Dottersack im Embryoidkörper Thomsons mit den Verhältnissen bei natürlich eingenisteten Embryonen vergleicht<sup>8</sup>.

Nichts nötigt also zur Annahme einer verbliebenen Totipotenz in den embryonalen Stammzellen. Wer sie behauptet, trägt die Last des Beweises. Dieser darf freilich nicht nur im Nachweis einzelner morphogenetischer Genmarker bestehen, weil (wie gesagt) mit dem Vorhandensein entsprechender Elementarprozesse der Gestaltbildung in den Stammzellen zu rechnen ist. Vielmehr müßte mindestens gezeigt werden, daß das Auftreten hoch geordneter Embryoidkörper, wie sie Thomson beschrieben hat, zum regelmäßigen Erscheinungsbild in embryonalen Stammzellkulturen gehört.

Auch das von Nagy und seinen Mitarbeitern durchgeführte „Sandwich-Experiment“ kann nicht als Beweis für die Totipotenz eines embryonalen Stammzellverbandes dienen. Es wurden hierbei nämlich nicht Stammzellen und Trophoblastzellen aus derselben Kultur bzw. dem gleichen Entwicklungsstadium zusammengeführt, sondern die Stammzellen wurden mit ganzen vierzelligen Embryonen kombiniert. In diesem Stadium sind die Furchungszellen, wie man weiß, tatsächlich noch totipotent, das heißt, sie haben das Potential für die Trophoblastbildung, aber genauso noch jenes für den Embryoblasten. Der Kniff, dessen sich Nagy bediente, um zu reinen Stammzell-Embryonen zu kommen, war, daß er für die Vereinigung mit den embryonalen Stammzellen Furchungszellen mit künstlich erhöhtem (tetraploiden) Chromosomensatz verwendete, welche aufgrund ihrer geringeren Teilungsrate auf die Dauer von den Stammzellabkömmlingen „überrollt“ wurden. Die Stammzellen bedienten sich also der noch totipotenten tetraploiden Furchungszellen wie eines Gerüsts, von dem sie den Organisationsplan übernehmen und dessen Ausführung substituieren können – ohne darum selbst totipotent sein zu müssen! Das ist ein typisches Beispiel für das, was Roux als „Postgeneration“ bezeichnete. Es belegt nichts weiter als die bekannte Tatsache, daß embryonale Stammzellen pluripotent sind, sämtliche Zelltypen des Organismus hervorbringen können, aber für die richtige Organisation dieser Zelltypen einer zusätzlichen Ordnungsinstanz bedürfen.

## Totipotenz als genomische Äquivalenz mit der Eizelle

Der Rückblick auf den klassischen Totipotenz-Begriff hat sich gelohnt. Er konnte zeigen, daß dieser Begriff keine ontologische Letztbestimmung des embryonalen Entwicklungspotentials liefert, sondern lediglich eine Gleichheit des Entwicklungsverhaltens von Eizelle und einem ihrer Zellabkömmlinge feststellt. Die – in die Entwicklungsbiologie allerdings erst relativ spät eingegangene – Denkweise der Genetik interpretiert diese Gleichwertigkeit im Verhalten natürlich aus der Sicht der genetischen Aktivität. Man stellt sich hierbei das Entwicklungsgeschehen als zunehmend differenzierte Blockade des in der befruchteten Eizelle vorhandenen Gensortiments vor. Totipotent ist demnach eine Zelle, so lange sie die Fähigkeit hat, sämtliche für die Entwicklung relevanten Gene an- und abzuschalten; differenziert dagegen, wenn diese Fähigkeit auf spezielle Bereiche genetischer Aktivität reduziert ist.

Da durch die Zellteilung normalerweise keine Veränderung im Genbestand erfolgt, alle von der Eizelle abstammenden Zellen mit dieser dieselbe genetische Information teilen, kann eine Einschränkung des genetischen Aktionsumfangs nur durch eine Beeinflussung des Zugriffs auf die genetische Information geschehen. Die Frage ist dann, ob eine solche Zugriffskontrolle reversibel ist oder nicht, das heißt, ob ein differenzierter Zellkern wieder in den totipotenten Ausgangszustand der Eizelle zurück geführt werden kann. Das zu klären war das Ziel von „Klonexperimenten“, die schließlich 1997 im sensationellen Erfolg des Klonschafs „Dolly“ gipfelten<sup>9</sup>. Sie waren aber bereits 60 Jahre zuvor von Hans Spemann als wissenschaftliche Zukunftsaufgabe formuliert worden:

„Aus der Weissmannschen Annahme der erbungleichen Kernteilung folgte unmittelbar eine Einschränkung der Genompotenz; wenn die Erbmasse bei ihrer Entwicklung in ihre Bestandteile zerfallend auf die einzelnen Zellen verteilt wird, so fehlt jeder von diesen der ganze Rest. Dagegen folgt aus der Ablehnung dieser Grundannahme noch nicht, daß nun jede Zelle des Körpers die ganze, unveränderte Erbmasse enthält; denn Erbfaktoren könnten auch auf andere Weise als durch Entfernung aus der Zelle unwirksam werden oder verloren gehen. Hier könnte ein Experiment, welches zunächst etwas phantastisch klingt, entscheidende Aufschlüsse geben. Es ist, wie oben dargelegt, für das Ei des Seeigels (Loeb 1894) und des Molchs (Spemann 1914) gezeigt worden, daß durch einen Abkömmling des Furchungskerns ein kernloses Stück Eiplasma zur Entwicklung gebracht, gewissermaßen befruchtet werden kann. Dabei schickt man den zu prüfenden Kern aus der Eihälfte, in welcher er entstanden ist, durch eine Plasmabrücke in die bis dahin kernlose Hälfte hinüber. Wahrscheinlich würde dasselbe erreicht werden, wenn man die Kerne der Morula isolieren und dann einen von ihnen in ein kernloses Ei oder Eifragment einführen würde. Das erstere, die Gewinnung der isolierten Kerne, wäre wohl durch Zerreiben der Zellen zwischen zwei Glasplatten möglich; für das letztere dagegen, die Einführung eines Kerns ins kernlose Ei, sehe ich vorläufig keinen Weg. Angenommen er wäre gefunden, so müßte der Versuch auf ältere Kerne der verschiedensten Art ausgedehnt werden. Dabei könnte sich herausstellen, daß selbst Kerne differenzierter Zellen im Eiplasma eine normale Entwicklung hervorrufen können.“<sup>10</sup>

Es ist erstaunlich, welches Maß an methodologischem Weitblick und theoretischer Durchdringung aus diesen Zeilen zu einer Zeit spricht, da die Vorgänge der genetischen Regulation noch gänzlich unbekannt waren. Es ist aber ebenso offen-

sichtlich, daß es die Klärung des Totipotenzproblems und nicht die Lust an der biotechnischen Vervielfältigung von Organismen war, was die Forscher zur Durchführung von Klonexperimenten veranlaßte.

Inzwischen ist das Klonen bei zahlreichen Organismen gelungen – angefangen vom Krallenfrosch<sup>11</sup> bis hin zur jüngst in Korea erfolgten Klonierung embryonaler Stammzellen des Menschen<sup>12</sup>. Dabei hat sich gezeigt, daß noch in keinem Fall eine wirklich vollständige Wiederherstellung des Kernzustandes der Eizelle erreicht wurde. Stets blieben irgendwelche Gene, einmal mehr, ein andermal weniger, dauerhaft blockiert. Der Grund hierfür ist darin zu sehen, daß bei der zellulären Differenzierung bestimmte Gene nicht nur nicht mehr abgeschrieben (transkribiert) werden, sondern bestimmte Abschnitte des DNA-Kettenmoleküls durch eine ultra-dichte Verpackung im Chromatingerüst regelrecht unsichtbar gemacht werden. Dies wird erreicht durch eine „epigenetische“ Modifikation einzelner Bausteine der DNA-Sequenz und eine „epigenomische“ Veränderung der Proteine (Histone), um welche die DNA im Kern aufgewickelt ist. Dadurch ist ein solcher Genabschnitt für die molekularen Kopiermaschinen ebenso unzugänglich wie der Inhalt von verklebten Seiten in einem Buch. Und wie hier das Wiederauftrennen nicht ohne Beschädigung und Verlust abgeht, so auch bei der Beseitigung der epigenetisch-epigenomischen Blockaden.

Es sind zu viele Stellen, die von den Reprogrammierungsfaktoren der Eizelle gleichzeitig in Angriff genommen werden müßten, als daß da nicht im zunehmenden Gewühl der auseinandergewickelten DNA-Schlingen manches übersehen würde und unbearbeitet bliebe. Man beginnt die Einzelheiten dieser Genregulation auf der Ebene der Chromatinstruktur gerade erst zu verstehen<sup>13</sup>, und es sind nicht zuletzt die Klonexperimente gewesen, wodurch die Bedeutung eben dieser Regulationsvorgänge aufgedeckt wurde. Nun wird auch der Ausdruck „genomische Äquivalenz“ zur Charakterisierung der Totipotenz verständlich: Es geht nicht nur um die Gleichheit der genetischen Information, wenn eine Zelle den ursprünglichen Eizell-Zustand wieder erlangen soll, sondern um die Rückkehr zur Genomstruktur der Eizelle, weil nur dadurch der Zugriff auf sämtliche entwicklungsrelevanten Gene gewährleistet ist.

Unter diesen Umständen ist es verwunderlich, daß das reproduktive Klonen gelegentlich dennoch funktioniert. Wenn man berücksichtigt, daß auch bei erfolgreich geklonten Tieren immer noch postnatale Spätschäden auftreten, gibt es dafür eine einleuchtende Erklärung: Gewisse Ausfälle, die durch die mangelnde Reprogrammierung essentieller Entwicklungsgene verursacht sind, können im Verlauf der embryo-maternalen Weiterentwicklung intrauterin kompensiert werden<sup>14</sup>. Eine durch plazentale Mißbildungen hervorgerufene Störung in der Blutversorgung könnte etwa als embryonale Reaktion eine Überentwicklung dadurch betroffener Organe (Leber, Lunge) hervorrufen, was zwar die erfolgreiche Weiterentwicklung des Fetus erlaubt, aber nach dessen Geburt zu neuerlichen Komplikationen führt. Wir wollen

solche Szenarien hier nicht weiter verfolgen – sie sind jedenfalls massiv genug, um den Gedanken an eine Klonierung des Menschen *ad absurdum* zu führen. Wichtig für unser Thema ist indessen eine andere Frage: Kann eine durch Kerntransplantation geklonte Eizelle totipotent genannt werden, wenn diese Totipotenzen erst nach der Implantation nicht nur manifest wird, sondern erst zustande kommt?

Als genomische Äquivalenz mit der befruchteten Eizelle ist die Totipotenzen in einer geklonten Eizelle jedenfalls nicht vorhanden. Ist diese aber trotzdem totipotent im klassischen Sinn, das heißt fähig, zu einem vollständigen Organismus zu werden? Mit dem Roux'schen Totipotenzenkriterium der ganzheitlichen Entwicklung ist das nicht zu entscheiden – manchmal wäre sie es demnach, häufig dagegen nicht. Das heißt aber, daß im Fall der Säuger-Entwicklung Totipotenzen weder eine eindeutige noch eine hinreichende Auskunft ist, wenn man wissen will, ob eine einzelne Zelle schon ein vollständiges Entwicklungspotential besitzt. Als genomische Äquivalenz müßte man einer geklonten Eizelle die Totipotenzen absprechen, obwohl sie sich manchmal zu einem vollständigen Organismus zu entwickeln vermag. Bezogen auf das zelluläre Entwicklungspotential kann man sie nicht totipotent nennen, wenn sie dazu erst durch intrauterine Steuerungsvorgänge befähigt wird.

Man sage nicht, die Tatsache, daß sich eine solche Eizelle bisweilen zum vollen Organismus entwickelt, genüge, um ihr Totipotenzen zuzusprechen, weil das Schaf ja nirgendwo sonst herkomme als aus der Eizelle. Eine solche immer noch am Präformismus orientierte Denkweise verkennt den epigenetischen Charakter der Entwicklung. Das Schaf ist eben, wie oben ausgeführt, nur der Intention nach „im Ei“. Wenn zur Ausführung dieser Intention eine zweite Instanz gehört, kann man das embryonale Entwicklungspotential so lange nicht vollständig oder real nennen, wie der Einfluß dieser zweiten Instanz noch aussteht. Wie ist aber dann die Begriffsbestimmung im Paragraph acht des Embryonenschutzgesetzes zu lesen<sup>15</sup>, wenn die „weiteren Voraussetzungen“ nicht nur für den Fortgang der Entwicklung „erforderlich“ sind, sondern die Totipotenzen überhaupt erst bestimmen?

### Embryonale Programmierung

Hier rächt sich der Rückgriff auf den klassischen Totipotenzenbegriff, weil dieser nicht auf die inneren Formbedingungen der Entwicklung abhebt, sondern nur vom Endpunkt der Entwicklungsbewegung, dem vollständigen Organismus, her fragt, welches der Ausgangspunkt dieser Bewegung ist. Der Endpunkt charakterisiert den Entwicklungsablauf zweifellos als zielgerichtete Bewegung, aber es ist ein voreiliger Schluß, beim Auftreten von Bewegung bereits das Vorliegen des Ziels zu unterstellen. Es ist nicht ausgemacht, daß ein Wanderer, der um fünf Uhr morgens vom Parkplatz aufbricht und sich sechs Stunden später auf dem Gipfel der Zugspitze befindet, dieses Ziel nur deshalb schon am Beginn seiner Wanderung hätte haben

müssen, weil er es am Ende erreicht hat. Diesem Trugschluß ist offenbar auch Robert Spaemann in seiner sonst vorzüglichen Analyse der aristotelischen Lehre von der Bewegung<sup>16</sup> erlegen, wenn er für den Vorgang einer zielgerichteten Bewegung von A nach B allein aus der Tatsache, daß Bewegung von A stattfindet, folgert, B müsse als reale Möglichkeit schon in A enthalten sein. Das Ziel B muß als Möglichkeit vorhanden sein, gewiß, aber daß es schon als reale Möglichkeit vorhanden ist, geht allein aus der Bewegung von A noch nicht notwendig hervor – dieses Ziel könnte dem A, genau wie unserem Bergsteiger, auch erst später kommen<sup>17</sup>.

Die durch Kerntransplantation geklonten Eizellen zeigen nun, daß genau dies bei der Säugerentwicklung der Fall ist. Wenn hier die Implantation eine notwendige Voraussetzung dafür ist, um der Eizelle Totipotenz zu attestieren, dann heißt dies nichts anderes, als daß das Entwicklungsprogramm der Eizelle für sich allein genommen noch nicht definiert genug ist, um von einem vollständigen Entwicklungspotential, von einem Vorliegen des Entwicklungsziels als einer realen Möglichkeit, zu sprechen.

Man könnte nun einwenden, daß sich schließlich bei jeder Eizelle, gleich welcher Tierart, erst nach Entstehung eines ganzen Organismus zeige, ob sie totipotent war, und somit der Totipotenzbegriff überhaupt *ad absurdum* geführt sei. Dieser Einwand, daß die Möglichkeit erst durch die Wirklichkeit als möglich erwiesen ist, ist so alt, daß sich bereits Aristoteles mit ihm auseinandergesetzt hat. Dazu sei auf das bereits erwähnte Werk von Spaemann und Löw verwiesen<sup>18</sup> und hier nur der Unterschied zwischen Totipotenz und Potential der Entwicklung mit Hilfe des Begriffs der Programmierung herausgestellt. Richtig ist, daß wir die Zielursache, welche einen Prozeß charakterisiert, tatsächlich erst nach Ablauf dieses Prozesses angeben können. Erst wenn der Sessel Gestalt angenommen hat, weiß ich, was der Tischler vorhatte. Aber bei einem *programmiert* ablaufenden Prozeß genügt die einmal erworbene Kenntnis des Ziels, um bei Vorliegen des Ausgangszustands dieses Ziel zu unterstellen. Bei der Ausführung eines Programms gibt es im Gegensatz zu unserem Bergwanderer keine Wahl, es sich später nochmals anders zu überlegen. Hier wird das vorgegebene Ziel entweder erreicht, oder eben nicht. Es gibt hier keinen Wechsel zwischen Stuhl und Tisch, wie wir das dem Tischler ohne weiteres zugestehen, sondern nur zwischen Stuhl und nicht Stuhl, will sagen Frosch oder nicht Frosch – *tertium non datur*. In solchen Fällen, wo die Anfangsbedingungen des Entwicklungsprogramms mit der befruchteten Eizelle vollständig festliegen, ist die Rede von der Totipotenz eindeutig und angebracht – auch wenn das Programm sich selber epigenetisch fortschreibt, wie das bei *Drosophila* gezeigt wurde<sup>19</sup>.

Anders dagegen im Fall der Säugetiere, wo uns die Entwicklungsfähigkeit geklonter Individuen bei mangelnder genomischer Eizell-Äquivalenz darauf aufmerksam macht, daß hier die Programmierung mit der Befruchtung der Eizelle noch nicht abgeschlossen ist, sondern durch intrauterine Regelvorgänge vervollständigt wird: Daß das mehr ist als nur ein „Vorliegen der erforderlichen weiteren

Voraussetzungen“, wie das Embryonenschutzgesetz meint, geht aus einer Definition hervor, die Keith M. Godfrey für das Phänomen der embryonalen Programmierung liefert. Aus der Perspektive auch späterer, fetaler Kompensationen spricht er da von Programmierung, „wo ein fördernder oder hemmender Reiz während einer kritischen, dafür empfänglichen Entwicklungsperiode dauerhaft strukturelle, physiologische oder den Stoffwechsel betreffende Wirkungen nach sich zieht“<sup>20</sup>. Dem Embryo wird hier ein offenes Entwicklungsprogramm zugeschrieben, das darauf ausgelegt ist, durch weitere, von außen kommende Stimuli determiniert zu werden. Durch solche Einflüsse wären dann aber nicht nur die Altlasten zufälliger Genom-Fehlprogrammierungen kompensierbar, sondern sie könnten den Ablauf der Keimesentwicklung überhaupt betreffen. Diese wäre generell charakterisierbar durch „sensitive Perioden“, in denen der Empfang der richtigen „Stimuli“ über Wohl und Wehe des weiteren Entwicklungsverlaufs entscheidet. Freilich kann embryonale Programmierung immer zweierlei bedeuten: Programmierung *des* Embryos und *durch* den Embryo. Der Ausdruck läßt offen, wieviel Determinierung des Entwicklungsprogramms durch den Embryo selbst erfolgt und wieviel Anstoß dazu vom Mutterorganismus ausgehen muß. Zwar läßt das Konzept kritischer, durch Reizeinwirkung stimulierbarer Entwicklungsperioden die Annahme einer Beteiligung des Mutterorganismus vermuten; in welchem Umfang und wie direkt oder indirekt sie jedoch tatsächlich vorliegt, ist bisher wohl in den wenigsten Fällen präzisiert.

Offensichtlich berührt das Thema der embryonalen Programmierung das von uns schon seit Jahren erörterte Problem der Anlage der embryonalen Körperachsen<sup>21</sup>. Auch hier handelt es sich um einen Fall nachträglicher Programmierung, denn in der allen Zellen gemeinsamen genetischen Information kann die Positionsvorgabe für eine raum-zeitliche Spezifizierung der genetischen Aktivität nicht stecken. Auch hier stellt sich die Frage, ob sich der Embryo unter der Rücksicht der Ausbildung seines Organisationsplans selbst programmiert oder dazu die Hilfe des Mutterorganismus braucht. Noch vor weniger als einem Jahrzehnt war es einhellige Lehrbuchmeinung, daß aufgrund der unbegrenzten Regulationsfähigkeit des frühen Säuger-Embryos eine solche Determinierung erst nach der Implantation einsetzt und dazu wohl auch ein mütterlicher Beitrag nötig ist. In den letzten Jahren wurden dagegen vermehrt Befunde veröffentlicht, die zumindest bei der Maus – und das ist nun einmal der Modellorganismus für die Säugerentwicklung – auf eine schon mit dem befruchteten Ei gegebene Vordeterminierung der Körper-Koordinaten hindeuteten und den Aufbau des Organisationsplans doch eher als embryonale Eigenleistung verstehen ließen.

Jüngst aber hat das Pendel noch einmal umgeschlagen: Mitarbeiter gerade jener Arbeitsgruppe, welche die meisten Beiträge zugunsten einer embryonal-autonomen Anlage der Körperachsen lieferte, haben gezeigt, daß die endgültige Orientierung der embryonalen Körperlängsachse doch anhand der Topographie des

mütterlichen Uterus erfolgt und dazu auch eine die embryonale Genexpression beeinflussende uterine Interaktion gehört<sup>22</sup>. Wenn also eine maternal beeinflusste embryonale Programmierung für einen so elementaren Vorgang wie die Anlage der Körperachsen nachgewiesen ist, dann kann auch beim normalen Verlauf der Säugarentwicklung von einem autonomen Entwicklungspotential vor der Implantation wohl keine Rede sein.

### Totipotenz in der Keimlinie

Im vergangenen Jahr hat Karin Hübner, eine Mitarbeiterin des damals noch an der University of Pennsylvania arbeitenden Stammzellforschers Hans R. Schöler, erstmals die Bildung von Keimzellvorläufern in embryonalen Stammzellkulturen der Maus nachgewiesen<sup>23</sup>. Da diese primordialen Keimzellen – gleichgültig, ob die Stammzellkultur männlichen oder weiblichen Ursprungs war – sich zu Oozyten weiterentwickelten und daraus bisweilen sogar Blastozysten wurden, war die Sensationsmeldung perfekt: Embryonale Stammzellen sind totipotent! Genau durch diese Meldung vom 1. Mai 2003 wurde die ganze Totipotenz-Debatte überhaupt erst ausgelöst.

Man muß wissen, daß Schöler einen sehr speziellen Totipotenz-Begriff verwendet, der sich ausschließlich am Vorliegen eines bestimmten zellulären Markers, dem Oct-4-Gen, orientiert. Oct-4 findet sich als maternale Boten-RNA in der Eizelle und den frühen Furchungszellen, wird anschließend embryonal in der Inneren Zellmasse der Blastozyste exprimiert, um nach der Implantation auf einen immer kleineren Kreis undifferenzierter Embryonalzellen eingeschränkt zu werden, bis das Gen schließlich nur noch in den – im Darm angelegten – Vorläufern jener Keimzellen aktiviert ist, die später in die Genitalleisten des Embryos einwandern. Die Expression von Oct-4 repräsentiert also so etwas wie die alte Weissmannsche Vorstellung von der Keimbahn, von der nach und nach die somatischen Anteile durch Differenzierung abzweigen. Es ist damit naheliegend, das Oct-4-Gen als Kennzeichen der Totipotenz zu bewerten, obwohl offensichtlich ist, daß zur Totipotenz im klassischen Sinn beide Bestandteile der Blastozyste gehören: der Trophoblast zusammen mit der Inneren Zellmasse, die allein Oct-4 exprimiert. Dann ist auch Schölers Totipotenz-Definition verständlich:

„In jedem Organismus sind alle Zellen der Keimlinie totipotent in dem Sinn, daß sie durch Differenzierung in haploide Keimzellen und Befruchtung einen neuen Organismus erzeugen.“<sup>24</sup>

Das ist nun freilich nicht weiter aufregend und bedeutet nur, daß mit Hübners Befunden die tatsächliche Pluripotenz embryonaler Stammzellen bewiesen ist – ihre Fähigkeit, wirklich alle Zellsorten des Organismus bilden zu können, wozu natürlich auch die Keimzellen gehören. Totipotent im üblichen Sinn sind damit die

embryonalen Stammzellen keineswegs, denn auch ihre spontane Bildung von Blastozysten führt zu keinem vollständigen Organismus. Als parthenogenetische Bildungen – aus unbefruchteten Eizellen – sind solche Blastozysten beim Säuger bekanntlich nicht weiter entwicklungsfähig.

Man sollte meinen, daß damit die Brisanz des genannten Artikels vom Tisch wäre. Aber weit gefehlt! Mit aller philosophischen Begriffsschärfe wird in einem Gutachten des John Henry Newman-Instituts in Penzberg der Versuch unternommen, auch diese parthenogenetischen Stammzell-Blastozysten schon als menschliche Organismen aufzufassen und ihnen darum in vollem Umfang Menschenwürde zukommen zu lassen<sup>25</sup>. Der terminologische Trick, mit dem dies geschieht, besteht darin, aus dem Begriff der Parthenogenese einen Zeugungsvorgang herauszulesen, der dann das Produkt einer unbefruchteten sich entwickelnden Oozyte zu einem neuen, eigenständigen Lebewesen macht. „Parthenogenetische Zeugung ist keine normale und lineare Weiterentwicklung einer weiblichen Keimzelle im natürlichen Umfeld, so wie die Weiterentwicklung einer Zygote zur Blastozyste und zum Säugling. Die Weiterentwicklung, die hier stattfindet, ist nicht die eines Lebewesens, sondern überschreitet die Grenze von Lebewesen zu Lebewesen“, heißt es in dem genannten Text. Ob ein solches parthenogenetisch entstandenes Lebewesen selber überhaupt lebensfähig ist, spielt dann gar keine Rolle mehr, weil Totipotenz nicht als Fähigkeit zur Entwicklung eines vollständigen Organismus verstanden wird, sondern für die Verfasserin „genau genommen“ darin besteht, „sich zur Vollform desjenigen Organismus entwickeln zu können, der das Lebewesen je schon ist.“ Also nicht mehr: weil totipotent, darum Lebewesen, sondern: weil Lebewesen, darum auch schon totipotent. Das Kriterium für die Eigenständigkeit eines Lebewesens verlagert sich damit von der Totipotenz auf die Zeugung, die auch da postuliert wird, wo sie tatsächlich gar nicht vorkommt. Der Grund für ein solches Postulat? Natürlich das Vorhandensein eines Lebewesens! Der Zirkel ist perfekt oder der Wunsch der Vater des Gedankens.

Es fällt schwer, angesichts solcher Gedankenakrobatik nicht polemisch zu werden. Es ist aber besser, an einige biologische Fakten zu erinnern, vorab an den Unterschied zwischen Befruchtung und Aktivierung einer Eizelle. Nur erstere ist definitionsgemäß Zeugung, und diese besteht in der Vereinigung von zwei Genverschiedenen haploiden Chromosomensätzen. Genau dadurch entsteht ja erst der von den Vertretern eines Lebensschutzes „von Anfang an“ so sehr bemühte „individuelle Genomzustand“ als Kennzeichen eines neuen Lebewesens mit unverwechselbarer genetischer Identität. Eine solche neue genetische Identität ist aber beim Übergang einer unbefruchteten Eizelle in einen parthenogenetischen Embryo nicht gegeben. Wenn schon, müßte man die Trennlinie organismischer Identität hier zwischen Mutterorganismus und den entstehenden Oozyten legen, weil diese sich durch den Eintritt in die Reifeteilung, der Auftrennung des diploiden, das heißt doppelten mütterlichen Chromosomensatzes in einfache, haploide Keimzell-Ge-

nome mit rekombinierter Genverteilung, genetisch von der Mutter unterscheiden. Das aber will die Verfasserin ausdrücklich nicht – Oozyten gehören ihrer Meinung nach noch zum mütterlichen Organismus.

Eine derart gezogene Trennlinie würde auch zu unhaltbaren Konsequenzen führen: Wenn schon der parthenogenetischen Blastozyste Menschenwürde zukommt, dann auch allen Oozyten, weil diese zu genetisch nicht unterscheidbaren Blastozysten werden können! Verständlich, daß darum beim „künstlichen Anstoß“ der Aktivierung der Oozyten-Entwicklung Zuflucht gesucht wird – nur: Aktivierung ist keine Zeugung. Auch unter natürlichen Bedingungen kommt die Aktivierung unreifer Keimzellen bisweilen vor, und es entstehen dabei zunächst wunderschöne Blastozysten, bevor diese dann in einen tumorartigen Gewebe-Mischmasch entarten<sup>26</sup>. Kein Mensch würde hier von der Entstehung eines neuen Lebewesens sprechen, und die Frage nach einer Schutzwürdigkeit erschiene grotesk. Wo aber ist dann der Unterschied zu Schölers Stammzellkulturen? Es erscheint unter diesen Umständen geratener, beim alten Ganzheitskriterium à la Roux zu bleiben, das hier allemal gut genug ist, die Totipotenz-Problematik zu entschärfen, statt in moralistischem Übereifer die Menschenwürde in biologische Winkel zu transportieren, die dafür keinen Raum mehr bieten. Genau denselben Dienst leistet aber auch der von uns favorisierte Begriff des Entwicklungspotentials, denn vollständig ist dieses bei Schölers Stammzell-Blastozysten offensichtlich nicht.

### Fazit

Trotz aller Grenzen wird der Totipotenzbegriff in der Biologie seine Bedeutung behalten und auch weiterhin seine praktische Brauchbarkeit erweisen. Für eine Bestimmung des embryonalen Status ist er aber zumindest beim Säuger nicht präzise genug. Stattdessen empfiehlt sich der Begriff des Entwicklungspotentials mit seinen beiden Kriterien der Vollständigkeit und der Autonomie, durch welche die Frage nach der Totipotenz ebenso abgedeckt ist wie die Möglichkeit weiterer die Entwicklung programmierender Instanzen. Allerdings ist es schwer, einen genauen Zeitpunkt anzugeben, ab dem die Säugarentwicklung wirklich autonom ist. Sicher kann man nur darin gehen, daß sie es vor der Implantation noch nicht ist, weil auch intrauterin noch eine Programmierung des Embryo stattfindet. Warum sich der Gesetzgeber dann aber nicht auf diese Zäsur konzentriert und regelt, unter welchen Voraussetzungen die Implantation eines Embryos geboten bzw. zu verbieten ist? Ohne absichtlich ausgeführten Transfer in eine Gebärmutter kommt kein Produkt künstlicher Reproduktionstechniken zum Menschsein. Eine absichtliche Handlung ist aber doch wohl ein sichereres Feld für strafrechtliche Bewertungen als eine ontologische Wesensbestimmung.

ANMERKUNGEN

- <sup>1</sup> W. Roux, Terminologie der Entwicklungsmechanik der Tiere u. Pflanzen (Leipzig 1912) 409.
- <sup>2</sup> Ebd. 311f.
- <sup>3</sup> Zuletzt: H. –W. Denker, Early human development: new data raise important embryological and ethical questions relevant for stem cell research, in: *Naturwissenschaften* 91 (2004) 1–21.
- <sup>4</sup> J. A. Thomson et al., Pluripotent cell lines derived from common marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts, in: *Biology of Reproduction* 55 (1996) 254–259.
- <sup>5</sup> A. Nagy, Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 90 (1993) 8424–8428.
- <sup>6</sup> B. Gerami-Naini et al., Trophoblast differentiation in embryoid bodies derived from human embryonic stem cells, in: *Endocrinology* doi: 10.1210/en.2003–1241.
- <sup>7</sup> Ch. Kummer, Stammzellkulturen – ein brisantes Entwicklungspotential, in dieser Zs. 218 (2000) 547–554.
- <sup>8</sup> Abb. 2 c + d gegenüber 2 a + b, in: Denker (A. 3) 6.
- <sup>9</sup> I. Wilmut et al., Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, in: *Nature* 385 (1997) 810–813.
- <sup>10</sup> H. Spemann, Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung (Berlin 1936) 135.
- <sup>11</sup> J. B. Gurdon, Transplanted Nuclei and Cell Differentiation, in: *Scientific American* 219 (Dez. 1968) 24–35.
- <sup>12</sup> W. S. Hwang et al., Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst, in: *Scienceexpress*, doi:10.1126/science1094515 (2004).
- <sup>13</sup> G. Längst u. P. B. Becker, Zwischen Archivierung u. Aktivierung. Informationsmanagement im Zellkern, in: *Ein-sichten* 1 (2001) 6–9; A. Eberharder u. P. B. Becker, Histone acetylation: a switch between repressive and permissive chromatin, in: *EMBO Reports* 3 (2002) 224–229.
- <sup>14</sup> A. Jouneau u. J. Renard, Reprogramming in nuclear transfer, in: *Current Opinion in Genetics and Development* 13 (2003) 486–491.
- <sup>15</sup> „Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag“: ESchG § 8 (1).
- <sup>16</sup> R. Spaemann u. R. Löw, Die Frage Wozu? (Stuttgart 1991) 58.
- <sup>17</sup> Vgl. dazu: Ch. Kummer, Läßt sich ein Zeitpunkt für den Beginn des personalen Menschseins angeben?, in: *Stammzellenforschung u. therapeutisches Klonen*, hg. v. F. S. Oduncu u. a. (Göttingen 2002) 151–153.
- <sup>18</sup> Spaemann (A. 16) 57ff.
- <sup>19</sup> D. St Johnston u. C. Nüsslein-Volhard, The origin of pattern and polarity in the *Drosophila* embryo, in: *Cell* 68 (1992) 201–219; Ch. Kummer, Philosophie der organischen Entwicklung (Stuttgart 1996) Kap. 6.
- <sup>20</sup> „This describes the phenomenon, whereby a stimulus or insult at a critical, sensitive period of early life has permanent effects on structure, physiology and metabolism“: K. M. Godfrey, The role of the placenta in fetal programming – a review, in: *Placenta* 23 (2002) Supplement A, 20.
- <sup>21</sup> Erstmals: Ch. Kummer, Extrauterine Abtreibung?, in dieser Zs. 215 (1997) 11–16; zuletzt: ders., Zum Diskurs der Beurteilung des menschlichen Lebensanfangs. Naturphilosophische Überlegungen, in: *Grenzüberschreitungen. Kulturelle, religiöse u. politische Differenzen im Kontext der Stammzellforschung*, hg. v. W. Bender u. a. (Münster 2004).
- <sup>22</sup> D. Mesnard et al., The Anterior-Posterior Axis Emerges Respecting the Morphology of the Mouse Embryo that Changes and Aligns with the Uterus before Gastrulation, in: *Current Biology* 14 (2004) 184–196.
- <sup>23</sup> K. Hübner et al., Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells, in: *Science* 300 (2003) 1251–1256.
- <sup>24</sup> „In any organism all cells of the *germ* are totipotent in the sense that, by differentiation into haploid gametes and fertilization, they generate a new organism“: M. Pesce et al., In line with our ancestors: Oct-4 and the mammalian *germ*, in: *BioEssays* 20 (1998) 722–732, 723.
- <sup>25</sup> A. Weigel, Anmerkungen zu bioethischen u. biopolitischen Folgen der Forschungsergebnisse Hans R. Schölers. Online-Veröffentlichung unter: [www.zeitecho.de/rgk/opencms/themen/ethik/artikel.html?body.id=3151](http://www.zeitecho.de/rgk/opencms/themen/ethik/artikel.html?body.id=3151).
- <sup>26</sup> Vgl. K. Illmensee u. L. C. Stevens, Teratomas and Chimeras, in: *Scientific American* 240 (April 1979) 88.