

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung/Introduction.....	1
1.1	Ausgangslage, Aufgaben und Zielsetzung.....	1
1.2	Inhaltsübersicht in Kurzfassung	5
1.3	Opening, Tasks, and Purpose	20
1.4	Summary of Contents	23
2	Möglichkeiten der Transplantationsmedizin Leidverminderung und Lebensrettung.....	37
2.1	Präventivmedizin	37
2.1.1	Allgemeine Maßnahmen.....	37
2.1.2	Spezielle medizinische Maßnahmen.....	38
2.1.2.1	Verbesserung der Frühdiagnose	38
2.1.2.2	Verbesserung der spezifischen Behandlung	39
2.1.2.3	Verbesserung der Immunsuppression.....	40
2.2	Alternativen zur Transplantation	40
2.2.1	Substitutions-Therapie	41
2.2.2	Maschinelle Substitution	41
2.3	Mögliche Zell-, Gewebe- und Organtransplantationen.....	42
2.4	Grundsätzliches zur Indikationsstellung	44
2.4.1	elektive Indikation.....	44
2.4.2	akute Indikation.....	47
2.4.3	Kontraindikationen.....	48
2.5	Die Ergebnisse der therapeutischen allogenen Zell-, Gewebe- und Organtransplantation	49
2.6	Verbesserung der Lebensqualität durch Transplantation.....	51
2.7	Psychologische Aspekte	52
2.8	Das Problem des Organmangels.....	53
2.8.1	Das ärztliche Problem	53
2.8.2	Das finanzielle Problem	55
2.9	Suche nach Abhilfe.....	55
2.9.1	Verbesserung der postmortalen Organspende	56
2.9.2	Lebendspende – ihre Problematik und ihre Grenzen.....	57
2.10	Ethisch - rechtliche Überlegungen zur Verantwortung von Staat und Gesellschaft für den Schutz des Lebens und der Gesundheit der Bürger.....	60
2.11	Schlussfolgerung	61

3 Neuere Alternativen: Biotechnologie

3.1	Grundlagen und Begriffe.....	63
3.2	Extrazelluläre Matrices (EZM) und Biomaterialien.....	64
3.3	Benutzte Zellen.....	68
3.3.1	Verwendung von differenzierten Zellen.....	68
3.3.2	Verwendung von Stammzellen aus adulten Organismen.....	69
3.3.3	Verwendung von embryonalen Stammzellen.....	71
3.4	Bioreaktoren.....	73
3.5	Verkapselung von Zellen.....	74
3.6	Komplexe bioartifizielle Systeme.....	76
3.7	Biologische Reaktionen gegen Fremdmaterial.....	79
3.8	Biologische Beurteilung bioartifizierlicher Konstrukte.....	80
3.9	Schlussfolgerung.....	80

4 Entwicklung der Xenotransplantation..... 83

4.1	Geschichte der Xenotransplantation.....	83
4.1.1	Zur Nierentransplantation.....	83
4.1.2	Zur Herztransplantation.....	85
4.1.3	Zur Lebertransplantation.....	86
4.1.4	Zur Lungentransplantation.....	87
4.2	Begriff der Xenotransplantation.....	87
4.2.1	Das tierexperimentelle Konzept der Xenotransplantation.....	88
4.2.2	Das therapeutische Konzept der Xenotransplantation.....	92
4.3	Stand der tierexperimentellen „Xenotransplantation“.....	95
4.3.1	Xenogene Herztransplantation im nahverwandten System... ..	95
4.3.2	Herztransplantation zwischen Primaten.....	96
4.3.3	Weitere Entwicklung.....	97
4.4	Schlussfolgerung.....	98

5 Tiere als Quelle für Xenotransplantate..... 99

5.1	Vorzüge eines Einsatzes von Tiertransplantaten.....	99
5.2	Das Problem der Inanspruchnahme von Tieren zu vom Menschen gesetzten Zwecken.....	100
5.2.1	Biozentrismus.....	102
5.2.2	Pathozentrismus.....	103
5.2.3	Der moralische Status von Tieren.....	107
5.2.4	Zulässigkeit des Rückgriffs des Menschen auf Tiere bei Lebensgefahr.....	111
5.2.5	Tierethische Anwendung.....	115
5.3	Anatomische und physiologische Probleme der Xenotransplantation.....	117
5.3.1	Einleitung.....	117
5.3.2	Anatomische Unterschiede.....	118
5.3.3	Physiologie der Organe.....	120
5.3.4	Physiologische Unterschiede der Nieren.....	122

5.3.5	Physiologische Unterschiede der Leber	124
5.3.5.1	Komplement	125
5.3.5.2	Albumin	125
5.3.5.3	Cholesterin	126
5.3.5.4	Hormone	127
5.3.6	Physiologische Unterschiede des Blutes	129
5.3.7	Physiologische Unterschiede der Langerhans'schen Inseln... ..	130
5.3.8	Alter und Xenotransplantat	131
5.3.8.1	Xenogene Pharmakokinetik	131
5.4	Artgerechtigkeit der Tieraufzucht und Tierhaltung (SPF) unter den Bedingungen der Xenotransplantation	131
5.5	Schlussfolgerung	135
6	Immunologie der Xenotransplantation	139
6.1	Grundlagen, Begriffe, Gliederungen	139
6.1.1	Prinzipielles zur biologischen Fremderkennung	139
6.1.2	Immunologie: ihre Elemente und Funktionen	140
6.1.3	Transplantation und Transplantatarten	141
6.1.4	Xenotransplantation von Zellen, Geweben oder Organen (immunologische Gliederung)	143
6.2	Mechanismen immunologischer Transplantat-Abstoßungsreaktionen	144
6.2.1	Übersicht über die Reaktionen	144
6.2.2	Die hyperakute vaskuläre Abstoßung	145
6.2.3	Akute vaskuläre Abstoßung von Organtransplantaten	149
6.2.4	Akute Abstoßung von Zell-Transplantaten (ohne Gefäßanschluss)	151
6.2.5	Akute T-Zell-vermittelte Abstoßung	152
6.2.6	Chronische Transplantat-Abstoßung	154
6.3	Beeinflussung der Abstoßungsreaktionen (Wege zur immunologischen Akzeptanz von Transplantaten)	157
6.3.1	Übersicht über die Möglichkeiten	157
6.3.2	Maßnahmen am Transplantat	158
6.3.2.1	Änderung der Histoinkompatibilität	158
6.3.2.2	Andere genetische Modifikationen	158
6.3.2.3	Nutzung und/oder Schaffung sogenannter Immunprivilegien	160
6.3.2.4	Immunsolation	161
6.3.3	Maßnahmen am Empfänger	162
6.3.3.1	Elimination oder Hemmung von Antikörpern und/oder Komplement	163
6.3.3.2	Akkommodation	165
6.3.3.3	Immunsuppression	166
6.3.3.4	Immuntoleranz	166
6.4	Schlussfolgerung	173

7	Erstellung transgener Tiere	175
7.1	Bedeutung der Gentechnik und Klonierung für die Xenotransplantation	175
7.2	Gentechnische Grundlagen.....	176
7.3	Gentechnische Veränderungen und ihre Konsequenzen.....	178
7.4	Gentechnische Veränderung von Tieren aus ethischer Sicht.....	182
7.5	Erstellung transgener Schweine.....	184
7.6	Klonieren und Klone	187
7.7	Schlussfolgerung	192
8	Infektionsgefahren und ihre Einschätzbarkeit.....	193
8.1	Begriff der Xenozoonose.....	193
8.2	Die Virolyse - ein Hauptabwehrsystem gegen behüllte Viren, die von Nicht-Primaten stammen	194
8.3	Unterbindung der Virolyse	196
8.3.1	Beseitigung zirkulierender, natürlicher, gegen das Xenotransplantat gerichteter reaktiver Antikörper (XNAs) ..	197
8.3.2	Komplementinhibition	197
8.3.3	Expression von Komplementregulationsproteinen.....	197
8.3.4	Selektive Reduktion von Komplement.....	199
8.3.5	Inhibition der α -gal Modifizierung	199
8.4	Überwinden der physikalischen Barrieren gegen Virusinfektion infolge eines die Artgrenzen überschreitenden Zell-, Gewebe- oder Organtransfers	200
8.5	Konsequenzen der Unterbindung der Virolyse und der Umgehung von physikalischen Barrieren.....	201
8.6	Persistente Viren.....	201
8.6.1	Retrovirale Pathogenität.....	202
8.6.2	Herpesvirus Pathogenität.....	205
8.6.3	Pathogenität des Tollwutvirus.....	206
8.6.4	Unbekannte und momentan unerfassbare Viren, die eine Xenozoonose auslösen könnten	207
8.7	Schweine als potentielle Organquelle.....	207
8.7.1	Schweineinfluenza	208
8.7.2	Schweineparamyxovirus	208
8.7.3	Japanisches Enzephalitisvirus	208
8.7.4	Vesicular Stomatitis Virus.....	208
8.7.5	Maul- und Klauenseuchevirus.....	209
8.7.6	Swine Vesicular Disease Virus	209
8.7.7	Tollwutvirus	209
8.7.8	Vaccinia Virus.....	209
8.7.9	Schweineparvovirus	209
8.7.10	Pseudowutvirus	210
8.7.11	Schweinepockenvirus.....	210
8.7.12	Porcines Enzephalomyocarditis Virus.....	210
8.7.13	Schweinecircovirus	210

8.7.14	Schweinehepatitisvirus.....	211
8.7.15	Porcine Endogene Retroviren.....	211
8.7.16	Andere Schweineviren	212
8.8	Übertragungsrisiko von Schweineviren auf Menschen	214
8.9	Mechanismen der Neubildung von pathogenen Viren.....	215
8.9.1	Rekombination	216
8.9.2	Pseudotyp-Formation	218
8.9.3	Reassortment.....	218
8.10	Mögliche Adaptation der Viren.....	219
8.10.1	Freie Bahn nach einer Runde der Replikation in menschlichen Zellen.....	219
8.10.2	Aufdecken neuer Eintrittspforten	220
8.10.3	Adaptation.....	221
8.10.4	Immunsuppression	222
8.11	Das virusfreie Schwein.....	223
8.12	Screening Prozeduren für zoonotische Erreger	223
8.13	Schlussfolgerung	225
9	Risikobewertung	227
9.1	Virale Risikobewertung.....	227
9.2	Virale Risikoabschätzung.....	228
9.2.1	Risikoabschätzung anhand von Tierstudien	229
9.2.2	Tumor-Risiko für den Patienten.....	229
9.2.3	Humorale Immunantwort kann das Patientenrisiko vermindern	232
9.2.4	Keimbahnrisiko	232
9.2.5	Gesellschaftliches Risiko	233
9.3	Der Umgang mit dem Infektionsrisiko aus philosophischer Sicht....	233
9.3.1	Gefahr und Risiko	234
9.3.2	Ethik des Risikoumgangs.....	235
9.4	Schlussfolgerung	239
10	Anthropologische und ethische Implikationen der Xenotransplantation.....	241
10.1	Anthropologische Grundfragen der Xenotransplantation.....	242
10.1.1	Grenzen des ‚Natürlichen‘.....	242
10.1.2	Menschenwürde	245
10.1.3	Xenotransplantation und menschliche Identität	246
10.2	Ethische Fragen der Xenotransplantation	250
10.2.1	Prüfung der Legitimität der Ziele	251
10.2.1.1	Das Gebot der Lebensrettung und Leidverminderung	253
10.2.1.2	Ersetzung der Allotransplantation?	254
10.2.1.3	Ergänzung der Allotransplantation?	255
10.2.1.4	Übergangslösung?	255
10.2.2	Prüfung der Vertretbarkeit der Mittel.....	256

10.2.2.1 Heilzweck und Fremdnützigkeit.....	256
10.2.2.2 Zumutbarkeit und Grenzen der Belastungen infolge verstärkter Immunsuppression	258
10.2.2.3 Vertretbarkeit der Einschränkung von Grund- und Persönlichkeitsrechten zum Schutze Dritter	259
10.2.3 Prüfung der Hinnehmbarkeit der Folgen.....	260
10.2.3.1 Xenotransplantat-Empfänger.....	260
10.2.3.2 Allokationsfragen im Makro- und Mikrobereich	262
10.2.3.3 Merkantile Verwertung der Xenotransplantation	265
10.3 Schlussfolgerung	266
11 Rechtlicher Regelungsrahmen der Xenotransplantation - national und international.....	269
11.1 Rechtlicher Regelungsrahmen. Einführung.....	269
11.1.2 Verfassungsrechtliche Aspekte	269
11.1.2.1 Menschliche Würde nach Artikel 1 des Grundgesetzes	270
11.1.2.2 Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit nach Artikel 2 Absatz 2 Satz 1 des Grundgesetzes..	271
11.1.2.3 Tierschutzaspekte im Verfassungsrecht	272
11.1.3 Gesetzliche Regelungen unterhalb des Ranges der Verfassung	273
11.1.3.1 Transplantationsgesetz	273
11.1.3.2 Gentechnikgesetz.....	274
11.1.3.3 Tierschutzgesetz	275
11.1.3.4 Bundesseuchengesetz bzw. Infektionsschutzgesetz.....	276
11.1.3.5 Arzneimittelgesetz.....	277
11.1.4 Anwendung der Xenotransplantation in der klinischen Praxis	280
11.1.4.1 Einzelner Heilversuch und klinische Prüfung	280
11.1.4.2 Deklaration von Helsinki / Tokio	281
11.1.5 Vorschriften im europäischen Recht	284
11.1.5.1 Richtlinie zur klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln	285
11.1.5.2 Verordnung Nr. 2309/93 des Europarates	285
11.1.5.3 Empfehlungen des Europarates und Arbeitsgruppe für Xenotransplantation	286
11.1.5.4 Zusatzprotokoll zur Bioethik-Konvention.....	287
11.1.6 Bisherige rechtliche Regelungen im Ausland	287
11.1.6.1 Schweiz	287
11.1.6.2 USA	288
11.1.6.3 Spanien.....	289
11.1.6.4 Schweden	289
11.1.6.5 Großbritannien	290
11.1.6.6 Niederlande	290
11.1.6.7 Kanada.....	291

11.1.6.8 Frankreich.....	291
11.2 Schlussfolgerung	291
12 Anwendungs- und Folgekosten der Xenotransplantation.....	295
12.1 Kosten für die Generierung gentechnisch veränderter Schweine	296
12.2 Haltungskosten für Schweine im konventionellen und im SPF-Bereich	298
12.3 Erwartete Kosten bei Organentnahme von transgenen Tieren.....	299
12.4 Transplantationskosten	301
12.5 Kosten der Nachbehandlung mit und ohne Immunsuppression.....	303
12.6 Kostenanalysen für den Bereich der Xenotransplantation.....	304
12.7 Markt für die Xenotransplantation.....	306
12.8 Schlussfolgerung	307
13 Grundsätze und Empfehlungen.....	309
Glossar	321
Literaturverzeichnis	341
Sachregister	363
Personenregister	367
Autorenverzeichnis	373