

- 8 Bohmann, J. (1996): Öffentlicher Vernunftgebrauch, in: Apel, K.O.; Kettner, M. (Hrsg.), Die eine Vernunft und die vielen Rationalitäten, Frankfurt, S. 266 - 295.
- 9 Vgl. die diversen Publikationen von Gloede, Renn, Saretzki.
- 10 Problem- oder technikinduzierte TA.
- 11 Z.B. Gutachten, Wertbaumanalyse, Bürgerforen.
- 12 So auch O. Renn/T. Webler: Der kooperative Diskurs, Grundkonzeption und Fallbeispiel, in: Analyse und Kritik, 18. Jg. 12/96, S. 180-203.
- 13 Vgl. hierzu Peters, B. (1991): Rationalität, Recht, Gesellschaft, Frankfurt, insb. Kap. VI.

Kontakt

Dr. Barbara Skorupinski
 Institut für Sozialethik, Universität Zürich
 Zollikerstr. 117, CH-8008 Zürich
 Tel.: ++ 41 (0) 1/6348511
 Fax: ++ 41 (0) 1/6348507
 E-mail: bask@sozethik.unizh.ch

»

Entwicklung und Etablierung der somatischen Gentherapie

Eine qualitative und quantitative Analyse spezifischer Fachzeitschriften von 1993 bis 1997

von Tom Synnatzschke, Universität Hamburg

Neun Jahre nachdem der erste künstliche Gentransfer am Menschen in einer Klinik der *National Institutes of Health (NIH)* in Bethesda im US-Bundesstaat Maryland durchgeführt wurde, hat die somatische Gentherapie in viele Bereiche der experimentellen klinischen Praxis Eingang gefunden. Trotz zahlreicher Rückschläge wird das eigentliche Konzept der Gentherapie von seinen Vertretern als nach wie vor korrekt empfunden. Eine im Fachbereich Biologie und im Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt der Universität Hamburg verfaßte Diplomarbeit untersucht den Stand der somatischen Gentherapie und analysiert die Berichterstattung zu dieser Entwicklung

in spezifischen Fachzeitschriften im Zeitraum zwischen 1993 bis 1997 nach quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten.

Wissenschaftlich-technischer Entwicklungsstand der somatischen Gentherapie

Was unter "somatischer Gentherapie" genau zu verstehen ist, ist nicht eindeutig definiert. Aus der Vielzahl der in der Diskussion vorfindbaren Definitionen wurde folgende ausgewählt, da sie das Verfahren sinnvoll beschreibt und von anderen verwandten Gebieten abgrenzt. Danach ist "Gentherapie (...) die Einfügung eines rekombinanten Gens in somatische Zellen des Patienten, um eine ererbte oder erworbene Krankheit durch die *in vivo* Synthese eines fehlenden oder defekten Genproduktes zu behandeln. Das Konzept umfaßt auch die Einfügung von fremden Genen, um bestimmte Effekte in den transformierten Zellen auszulösen. Dazu zählen Apoptosis oder Inhibition der Zellproliferation" (Reifers und Kreuzer, 1995).

Bei einer Betrachtung des wissenschaftlich-technischen Standes der Gentherapie sticht zunächst die hohe Zahl genehmigter klinischer Protokolle und die Dominanz der Vereinigten Staaten auf diesem Forschungsgebiet ins Auge. Von den weltweit 271 zugelassenen Protokollen für klinische Studien wurden 196 in den USA genehmigt (74%). Noch deutlicher zeigt sich die Dominanz bei den Patientenzahlen, die an solchen Studien teilnehmen. Von den weltweit 2100 registrierten Patienten sind 1700 (81 %) in amerikanischen Studien involviert (Marcel und Grausz, 1997).

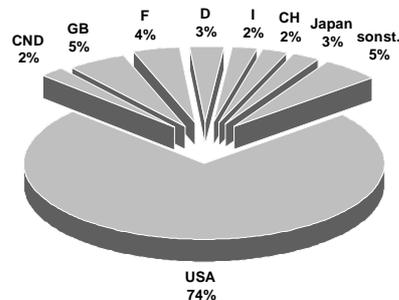


Abb. 1: Klinische Protokolle zur somatischen Gentherapie Ende 1996 weltweit - aufgeschlüsselt nach einzelnen Staaten (prozentuale Anteile). CND=Canada, GB=Großbritannien, F=Frankreich, D=Deutschland, I=Italien, CH=Schweiz, sonst.=sonstige Staaten

In dem Maße, wie die Zahl der Studien gewachsen ist, wurde auch das Spektrum der derzeit mit gentherapeutischen Methoden experimentell behandelten Krankheiten immer breiter. In diesem Zusammenhang ist besonders auffällig, daß die monogenen Erbkrankheiten, für die das Konzept der somatischen Gentherapie einst erdacht wurde, immer weniger Beachtung in der klinischen Forschung finden. Ursache hierfür ist neben großen methodischen Problemen die fehlende finanzielle Unterstützung dieses Bereiches, da es sich dabei zumeist um kleine Patientenzahlen handelt. Die Zahl der klinischen Studien zur Krebstherapie steigt hingegen kontinuierlich an. Ende 1996 betrug ihr Anteil in den USA bereits 58 %. Trotz zahlreicher Fehlschläge wird jedoch nach wie vor große Hoffnung in diesen Bereich gesetzt. Ein ähnliches Bild bietet sich bei der Behandlung von AIDS mit gentherapeutischen Methoden. Auffällig ist ferner die Erweiterung des Spektrums um Krankheiten, die die Lebenserwartung bzw. -qualität einschränken, wie z.B. die Rheumatoide Arthritis. Die zu Beginn der Entwicklung vorherrschende Auffassung, die Gentherapie nur für monogen bedingte und/oder akut lebensbedrohende Erkrankungen einzusetzen, hat sich somit deutlich gewandelt.

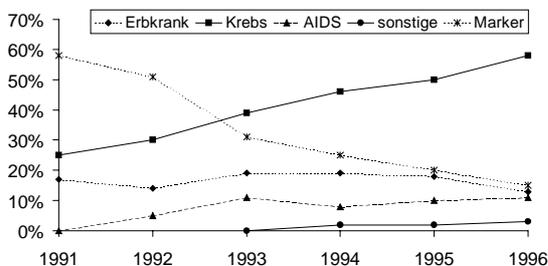


Abb. 2: Klinische Protokolle der somatischen Gentherapie in den USA in den Jahren von 1991 bis 1996 aufgeschlüsselt nach Krankheiten (Anteile in Prozent) (Erbkrank.=monogene Erbkrankheiten).

Trotz zahlreicher vielversprechender Entdeckungen und einiger ermutigender Ergebnisse ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch kein einziger Patient nachweislich geheilt worden (Fox, 1997). Einer der wenigen greifbaren Erfolge findet sich im kaum beachteten Bereich der Genmarkierungsstudien. Hier konnte bei autologen Knochenmarktransplantation nach chemotherapeutischer Behandlung durch Markierungsgene nachgewiesen werden, daß sich im Transplantat noch Krebszellen befinden. Diese Ergebnisse führten zu verbesserten Reinigungsmaßnahmen, um die Ge-

fahr eines erneuten Ausbruch des Krebses zu senken.

Auf der Suche nach den Ursachen für die bisher ausbleibenden therapeutischen Erfolge auf dem Gebiet der Gentherapie kam eine von den NIH eingesetzte Kommission unter der Leitung des Genetikers Arno Mutulsky und des Hämatologen Stuart Orkin (Orkin und Motulsky, 1995) bereits Ende 1995 zu dem Schluß, daß das Fehlen eines effizienten Vektorsystems für den Gentransfer in menschliche Körperzellen die Haupthürde darstellt. Für den Gentransfer – egal ob es sich um einen *ex vivo* oder *in vivo* Ansatz handelt – steht eine ganze Reihe viraler und nicht-viraler Vektoren zur Verfügung. Bisher konnte jedoch kein einziges System optimiert werden; entweder ist das Gefahrenpotential zu hoch oder die Effizienz des Gentransfers zu niedrig.

Quantitative und qualitative Analyse der Berichterstattung zur somatischen Gentherapie

Im zweiten Teil der Arbeit wurde untersucht, in welcher Weise die Entwicklung der somatischen Gentherapie in der Berichterstattung führender Zeitschriften dargestellt wird und in welcher Weise sich die Interessen der Hauptleser- bzw. Zielgruppen der jeweiligen Zeitschrift in ihrer Berichterstattung niederschlagen. Die systematische Analyse quantitativer und qualitativer Aspekte der Berichterstattung umfaßt den Zeitraum von 1993 bis Juni 1997. Die Wahl fiel auf diese Periode, da sie den Beginn der Etablierung der Gentherapie in der experimentellen klinischen Praxis markiert. Die Zeit der Einführung eines neuen Konzeptes war daher bereits vorüber, es ist vielmehr die Zeit enthusiastischer Erfolgsmeldungen und beginnender Kritik an Tempo und Qualität der durchgeführten Studien.

Die Auswahl der untersuchten Zeitschriften erfolgte nach zwei Kriterien. Das erste ist die wissenschaftliche Bedeutung des jeweiligen Fachjournals und das zweite ihre hauptsächliche Zielgruppe. Von den acht untersuchten Zeitschriften wurden fünf aufgrund des ersten Kriteriums ausgewählt: *Science*, *Nature*, *Biotechnology*, *The Lancet* und das *New England Journal of Medicine*. Sie gehören zu den weltweit angesehensten und auflagenstärksten Wissenschaftsmagazinen. Die anderen drei analy-

sierten Zeitschriften - *Human Gene Therapy*, *Wall Street Journal* und das *Deutsche Ärzteblatt* - wurden aufgrund ihrer Bedeutung für spezifische Lesergruppen ausgewählt. Die Leser und Leserinnen von *Human Gene Therapy* kommen wie diejenigen von *Science* und *Nature* häufig aus den Naturwissenschaften oder der biomedizinischen Forschung, und sind zumeist unmittelbar an der Forschung zur Gentherapie interessiert oder daran beteiligt. *Biotechnology* spricht eine anwendungsorientierte Leserschaft an und betont ökonomische Aspekte. Zusätzlich zu den genannten Fachzeitschriften wurde das *Wall Street Journal* in die Untersuchung einbezogen, da es die Wahrnehmung der Gen- und Biotechnologie und vor allem die ihrer ökonomischen Potentiale außerhalb des Fachpublikums widerspiegelt. Das ebenfalls untersuchte *Deutsche Ärzteblatt* spricht ähnlich wie *The Lancet* oder das *New England Journal of Medicine* hauptsächlich die medizinischen Anwender neuer Behandlungsmöglichkeiten an. Das *Deutsche Ärzteblatt* steuert in diesem Zusammenhang einige spezifisch deutsche Aspekte der Diskussion bei.

Die Untersuchung beschränkte sich auf Artikel aus dem redaktionellen Teil der Zeitschriften, da Diskussionen, Positionen und Kontroversen, die für die Entwicklung kennzeichnend sind, hauptsächlich in diesen Artikeln und weniger in den eigentlichen Forschungsberichten dokumentiert werden. Insgesamt wurden 294 Artikel der Jahrgänge 1993

bis Juni 1997 systematisiert und ausgewertet.

Die Texte wurden mit textanalytischen Verfahren untersucht, die auf die Zeitungsforschung des beginnenden 20. Jahrhundert zurückgehen und als *Inhaltsanalyse* zusammengefaßt werden (Lamnek, 1989). Die Analyse beschränkte sich hierbei nicht allein auf quantitative Aspekte, sondern wurde auf qualitative Aspekte ausgeweitet (Mayring, 1993). Darüber hinaus wurde der inhaltsanalytische Ansatz im Verlauf der Untersuchung aufgebrochen und durch eine *Diskursanalyse* erweitert (Jäger, 1991).

Für die quantitative Inhaltsanalyse wurden die Artikel nach Hauptthemen untersucht und in Kategorien eingeteilt, denen jeweils ein Schlagwort als Überschrift zugeordnet wurde. Diese Schlagwörter wurden durch die Sammlung weiterer artgleicher und artverwandter Begriffe differenziert. Es ergaben sich insgesamt fünf Kategorien: *Grundlagenforschung*, *klinische Studien*, *Regulation*, *Wirtschaft* und *Gentherapie allgemein*.

Die Untersuchung ergab tendenziell sinkende Zahlen von Artikeln zu regulativen und allgemeinen Themen der somatischen Gentherapie. In den anderen Kategorien führte die im Jahre 1995 einsetzende kritische Diskussion zur Effizienz und Qualität der Gentherapie und die Ergebnisse der eingangs erwähnten Untersuchungskommission der NIH zu auffälligen Änderungen. Die bis dahin wenig beachtete Grundlagenforschung konnte ihren Anteil an

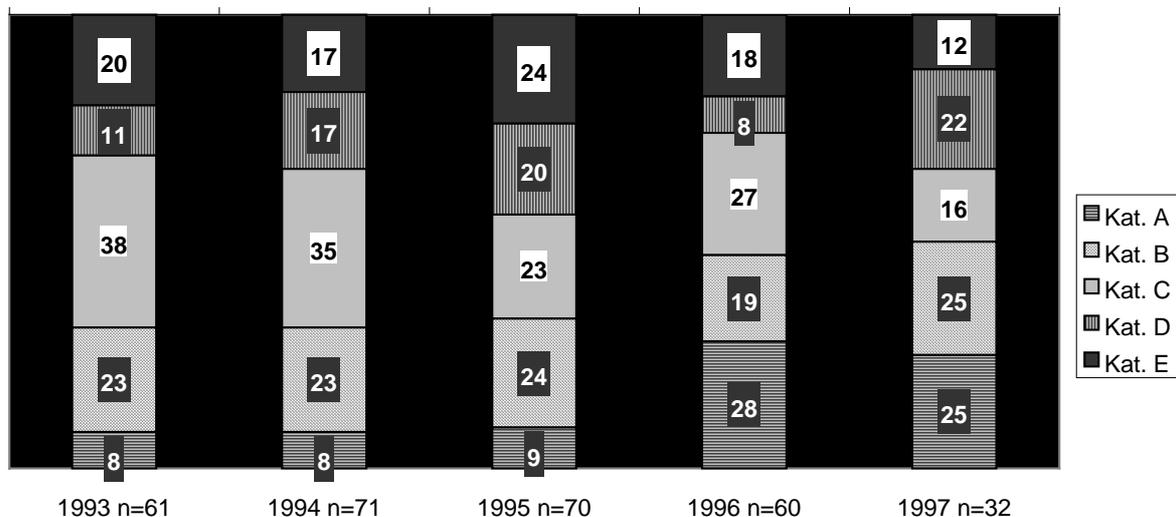


Abb. 3: Graphische Darstellung der Berichterstattung zum Thema somatische Gentherapie in der Zeit von Januar 1993 bis Juni 1997. Es werden jeweils die prozentualen Anteile der einzelnen Kategorien A bis E dargestellt. (Kategorie A=Grundlagenforschung; Kategorie B=Klinische Studien; Kategorie C=Regulation; Kategorie D=Wirtschaft; Kategorie E=Gentherapie allgemein; n=Zahl der Artikel).

der Berichterstattung verdreifachen. Im Gegensatz dazu kam es 1996 zu einem dramatischen Rückgang der Berichte über klinische Studien und Wirtschaftsthemen, die vorher kontinuierlich angestiegen waren. Für 1997 werden allerdings ähnlich hohe Werte wie vor dem Einbruch von 1996 erwartet.

Unter Verwendung qualitativer Untersuchungsmethoden konnten für die USA die dort stattfindenden Diskurse zur somatischen Gentherapie sowohl thematisch als auch personell identifiziert und systematisiert werden. Hierfür wurden zunächst alle beteiligten Akteure herausgearbeitet und ihrem institutionellen Umfeld zugeordnet. Es wurden insgesamt 82 verschiedene Akteure identifiziert, die in sechs Gruppen eingeteilt werden konnten:

1. Gentherapie-Pioniere und andere auf diesem Gebiet tätige Wissenschaftler (38)
2. Wirtschaft (10)
3. Politik (5)
4. *National Institutes of Health* (NIH) (10)
5. *Food and Drug Administration* (FDA) – oberste Gesundheitsbehörde der USA (3)

Im Anschluß wurden die Hauptdiskurse innerhalb des Forschungsfeldes und die Rollen der jeweils beteiligten Akteure bestimmt. Es konnten vier Hauptthemenfelder identifiziert werden: 1. Die Diskussion um das RAC als Kontrollorgan, 2. die Diskussion um Vektoren (Gentransfervehikel), 3. die Diskussion über die Qualität der Gentherapie-Forschung und 4. Interessenskonflikte bezüglich gewährter Patentrechte. Es zeigte sich hierbei, daß die Diskursteilnehmer überwiegend gemäß ihres institutionellen bzw. beruflichen Umfeldes argumentierten. Darüber hinaus wurden in einigen Fällen Kontakte einzelner Wissenschaftler zur Wirtschaft untersucht. Hier konnte deutlich ein Einfluß dieser Verbindungen auf die in verschiedenen Diskursen vertretenen Standpunkte nachgewiesen werden. Dies bestätigt, daß ein Argument nur vor dem professionellen und institutionellen Hintergrund des entsprechenden Diskursteilnehmers vollständig bewertet werden kann. Die Annahme, daß die untersuchten Zeitschriften bei der Berichterstattung zum Thema somatische Gentherapie überwiegend die professionellen Interessen sowie das Meinungsbild ihrer potentiellen Hauptlesergruppe

widerspiegeln, konnte allerdings weder quantitativ noch qualitativ überzeugend nachgewiesen werden und kann trotz einiger Hinweise in dieser Form nicht aufrechterhalten bleiben.

Fazit und Diskussion

Die Analyse der Berichterstattung erbrachte zum einen einen Überblick über die Entwicklung dieser Forschungsrichtung, ihrer Diskurse und die daran beteiligten Akteure. Darüber hinaus zeigte sie sehr deutlich, daß die Art und Weise der Berichterstattung auch wissenschaftsintern zu einer Überbewertung der Forschungsergebnisse führte. Vor allem die Definition dessen, was als "Erfolg" zu werten ist, erweist sich dabei als ein zentrales Problem. Als Maßstab diente vielfach nicht die Verbesserung des Zustandes des kranken Menschen, sondern die Veränderung physiologischer Parameter bestimmter Zellen oder Gewebe (Kollek, 1995). Die Überstrapazierung des Erfolgsbegriffes nicht nur durch die Medien, sondern auch von Seiten der Wissenschaft hat dazu beigetragen, daß die Rückschläge auf dem Gebiet der somatischen Gentherapie als eine derartige Enttäuschung wahrgenommen wurden. Es bleibt die Forderung, eine Behandlung nur dann als *Gentherapie* zu bezeichnen, wenn durch die Expression eines fremden Gens in einem Patienten ein therapeutischer Effekt erzielt wird (Friedmann, 1996).

Die euphorische Grundstimmung der ersten Jahre, die zu den erwähnten Fehleinschätzungen führte, ist inzwischen einer weitgehenden Skepsis gewichen, die auch vor dem Hauptförderer der somatischen Gentherapie und einem ihrer Pioniere W.F. Anderson nicht haltmacht (Anderson, 1996). Diese veränderte Grundeinstellung zur Gentherapie spiegelt sich auch in der sinkenden Zahl von wissenschaftlichen Publikationen wider, die im Jahre 1997 erstmalig um 15% zurückgingen. Es ist mittlerweile unumstritten, daß für einen Durchbruch der Gentherapie die Grundlagenforschung verstärkt werden muß, um effiziente Vektorsysteme und exaktere Regulationsmöglichkeiten der Genexpression zu entwickeln.

Selbst wenn diese Probleme in absehbarer Zukunft gelöst werden könnten, bleiben genügend Fragen offen. Bei derzeitigem Entwick-

lungsstand ist der in therapeutischer Absicht durchgeführte Gentransfer zumeist sehr aufwendig und kostenintensiv. Obwohl ein Bedarf an neuen, effizienten Behandlungsmethoden für viele Krankheiten unbestritten ist, wird eine Gentherapie sich dauerhaft erst und nur dann etablieren können, wenn ihr Nutzen gesichert ist und die Kosten durch Effektivierung der Verfahren auf ein vertretbares Maß gesenkt werden können. Dabei besteht wenig Aussicht, daß arme Länder mit großen medizinischen Problemen wie beispielsweise Malaria bald von dieser Behandlungsform profitieren können. Darüber hinaus werden durch die somatische Gentherapie weitergehende Eingriffe, wie z.B. die fetale Gentherapie oder die Keimbahntherapie, zumindest methodisch vorbereitet. Besonders letztere wird dabei von vielen Fachleuten als technisch einfacher eingeschätzt als die somatische Gentherapie. Angesichts dieser nicht nur in den USA intensiv diskutierten, durch die Möglichkeit des Klonens neu belebten Option, ist die Verständigung über Möglichkeiten und Grenzen gentechnischer Eingriffe an Menschen heute kaum weniger wichtig als in den Anfängen ihrer Entwicklung.

Literatur

- Anderson, W.F. (1996) End-of-the-Year Potpourri – 1996 *Human Gene Therapy* 7:2201-2202
- Fox, M. (1997) Gene Therapy disappoints so far, U.S. experts say *Reuter* 25.09.1997 (<http://www.netlink.de/gen/zeitung/970925.html>)
- Friedmann, T. (1996) Human gene therapy - an immature genie, but certainly out of the bottle *Nature Medicine* 2:144-147
- Jäger, S. (1991) Text- und Diskursanalyse. Eine Anleitung zur Analyse politischer Texte *DISS-Texte Nr. 16 (Duisburger Institut für Sprach- und Sozialforschung)*
- Kollek, R. (1995) Experiment oder Therapie? Zur Etablierung der experimentellen Gen-Übertragung als medizinisches Heilverfahren *Mittelweg 36 Zeitschrift des Hamburger Instituts für Sozialforschung* 4:Okt./Nov.1995: 83-92
- Lamnek, S. (1989) Inhaltsanalyse (Kapitel 5) – S. Lamnek in *Qualitative Sozialforschung (Band 2 Methoden und Techniken)* 167-232 Psychologie Verlags Union, München
- Marcel, T.; Grausz, J.D. (1997) The TMC Worldwide Gene Therapy Enrollment Report, End 1996 *Human Gene Therapy* 8:775-800

Mayring, P. (1993) *Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Techniken* (4. erweiterte Auflage) Deutscher Studienverlag, Weinheim/Basel

Orkin, S.H.; Motulsky, A.G. (1995) Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. *National Institutes of Health USA*

<http://www.nih.gov/news/panelrep.html>. pp. 1-49

Reifers, F.; Kreuzer, J. (1995) Current aspects of gene therapy: implications for vascular interventions *Journal of Molecular Medicine* 73:595-602

Die Diplomarbeit wurde erstellt von:

Cand. Dipl. Biol. Tom Synnatzschke
Forbacherstr. 4, D-22049 Hamburg
Tel.: ++ (40) 61 70 15
Fax: ++ (40) 693 12 06

Die Arbeit wurde betreut durch:

Prof. Dr. rer. nat. Regine Kollek
FSP Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt
Universität Hamburg, Forschungsgruppe Medizin
Falkenried 94, D-20251 Hamburg
Tel.: ++ (40) 4717-6309 / -6312
Fax: ++ (40) 4717-6315
E-mail: kollek@rrz.uni-hamburg.de

«

Technologie Delphi Österreich erschienen

von Michael Rader, ITAS

Die Delphi-Methode erfreut sich zur Zeit großer Beliebtheit im Rahmen von "Foresight Studies", die zum Ziel haben, Orientierungswissen für forschungspolitische Entscheidungen zu erarbeiten. Der Bedarf nach solchem Wissen leitet sich aus dem Wunsch ab, die zunehmend knapp werdenden öffentlichen Mittel für die Förderung von Forschung möglichst effektiv einzusetzen. Die Delphi-Methode mit ihren "Befragungswellen" und der Möglichkeit der Korrektur einer ursprünglich geäußerten Meinung strebt die Einbeziehung einer möglichst großen Anzahl von Experten in ein solches Foresight-Vorhaben an, ebenso wie die Herbeiführung eines weitgehenden Konsenses über die wahrscheinliche Zukunft.