



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (69)

Hochglanzstudien und bittere Wahrheiten

Wie Forschungskandale das Vertrauen in die Wissenschaft erschüttern und systemische Defizite offenbaren.

Eigentlich hatte der Narr ein ganz anderes Thema im Visier. Aber dann brach wieder ein neuer „Skandal“ über die biomedizinische Wissenschaft herein. Eliezer Masliah, einem der meistzitierten Hirnforscher weltweit und bis vor Kurzem noch Direktor des National Institute on Aging (NIA) der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH), wurde grobes wissenschaftliches Fehlverhalten vorgeworfen. In über 130 seiner Arbeiten hat man „fragwürdige Bilder und Daten“ entdeckt; *Science* gab dazu ein 300-seitiges Dossier in Auftrag. Und auch wenn bisher (noch) kein eindeutiger Betrug nachgewiesen wurde, deuten die Art und das Ausmaß der Manipulationen darauf hin, dass es sich um weit mehr als bloße „Flüchtigkeitsfehler und Nachlässigkeiten“ handelt.

Die Affäre Masliah verlief bisher komplett nach Schema F. Und das geht folgendermaßen:



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

ist experimenteller Neurologe an der Berliner Charité und Gründungsdirektor des QUEST Center for Responsible Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

In Publikationen prominenter Wissenschaftler werden, oft Jahre nach ihrer Veröffentlichung in namhaften Fachzeitschriften, manipulierte Abbildungen entdeckt. Häufig werden diese „Auffälligkeiten“ von Whistleblowern oder Wissenschaftlern aufgedeckt und publik gemacht, die gezielt nach solchen Unregelmäßigkeiten suchen. Zunächst passiert entweder gar nichts oder es dauert viele Jahre, bis die betroffenen Universitäten oder Fachjournale sich widerwillig des „Falles“ annehmen – und das oft nur, da sich die Affäre bereits zu einem ausgewachsenen Skandal entwickelt hat.

»Fast nie werden die Verantwortlichen zur Rechenschaft gezogen.«

Meist werden erst einmal diejenigen angegriffen, die auf die Auffälligkeiten hingewiesen hatten. Anschließend wird behauptet, die „Unregelmäßigkeiten“ seien auf Unaufmerksamkeiten oder Versehen der Autoren zurückzuführen. Außerdem seien diese Befunde für die Aussage des Artikels gar nicht von Bedeutung. Der Aufforderung, die Originaldaten zu zeigen, kann dann manchmal nicht gefolgt werden, weil „der Hund den USB-Stick gefressen“ habe, auf denen sie gespeichert waren. Und wenn's ganz schlimm kommt, wird eine Doktorandin oder ein Postdoc geopfert.

Nur selten werden Artikel zurückgenommen und die wirklich Verantwortlichen fast nie zur Rechenschaft gezogen. Häufig hatten die angeprangerten Publikationen allerdings nicht nur den wissenschaftlichen Ruf der Autoren begründet, sondern ihnen auch persönlichen finanziellen Gewinn verschafft – etwa durch darauf basierende Patentanmeldungen, Lizenzierungen und Firmengründungen.

So ähnlich läuft das auch bei Eliezer Masliah. Allerdings wird er als Ex-NIH-Direktor – er wurde wohl kurz vor der Enthüllung des Skandals beurlaubt – und angesichts des schieren Ausmaßes der Manipulationen vermutlich in die „Scientific Misconduct Hall of Fame“ aufgenommen. Die Konkurrenz schläft aber nicht,

denn seit Kurzem darf sich eine Reihe anderer prominenter Kandidaten ebenfalls Hoffnung auf diese Ehrung machen – beispielsweise:

» Marc Tessier-Lavigne, der Ex-Präsident der Stanford University (der Narr berichtete in *LJ* 10/23);

» Berislav Zlokovic von der University of Southern California (wie bei Masliah ließ *Science* diese Bombe platzen);

» Sylvain Lesné von der University of Minnesota oder

» Domenico Praticò von der Temple University.

In jeweils 20 bis über 70 Publikationen dieser prominenten Neurowissenschaftler wurden hochgradig fragwürdige oder eindeutig manipulierte Abbildungen entdeckt.

Die Häufigkeit, Dramatik und Stereotypie der Skandale werfen viele Fragen auf:

» Warum sind eigentlich die Neurowissenschaften so häufig betroffen?

» Wie groß ist der Eisberg, dessen Spitze wir hier sehen?

» Sind diese Fälle wirklich Beleg dafür, dass die Selbstkorrektur der Wissenschaft am Ende doch ganz gut funktioniert?

» Wie effektiv ist eigentlich die Qualitätskontrolle der Wissenschaft, insbesondere der Peer-Review?

» Wieso dauert es so lange, bis Informationen von Whistleblowern sowie Vorwürfe auf Fachforen wie PubPeer ernst genommen werden – falls das überhaupt geschieht?

» Sollten sich Patienten Sorgen machen, dass sie Medikamente erhalten, die auf unsolider Wissenschaft beruhen?

» Woran liegt es, dass manche Wissenschaftler Ergebnisse „schönen“ oder gar fälschen? Und was kann man dagegen tun?

Ich war der fragwürdigen Forschung von Eliezer Masliah schon vor vielen Jahren einmal persönlich nahegekommen, damals noch als Direktor des Centrums für Schlaganfallforschung an der Berliner Charité. Es begann damit, dass wir von einer Pharmafirma kontaktiert wurden, die ein neues, von Masliah federführend mitentwickeltes Medikament namens Cerebrolysin klinisch testen wollte. Kein ungewöhnlicher Vorgang, denn Firmen haben ja

selbst keinen Zugang zu Patienten und arbeiten daher bei klinischen Studien eng mit akademischen Kliniken zusammen, die die Erkrankung erforschen und Betroffene behandeln.

Ungewöhnlich an dem Vorgang war aber das Therapeutikum. Bei Cerebrolysin handelt es sich nämlich um eine nicht genau definierte Mischung von Peptiden, die – man höre und staune! – durch enzymatische Verdauung von Schweinehirnen gewonnen wird. In Studien an Versuchstieren und Zellkulturen hatte das „Medikament“ angeblich wahre Wunder gewirkt: Nervenzellen wurden geschützt, gar die Entstehung neuer Nervenzellen angeregt – und viele Erkrankungen des Nervensystems, darunter auch der Schlaganfall, ließen sich in den Experimenten erfolgreich behandeln.

Wir nahmen diese im wahrsten Sinne des Wortes „vielversprechenden“ Studien damals selbstverständlich genauer unter die Lupe – und stellten fest, dass sie nicht unseren methodischen Standards entsprachen. Die Fallzahlen waren zu gering, die Ergebnisse schlichtweg zu spektakulär und überdies auch zu makellos.

Dies allein ist allerdings noch nichts Besonderes, denn die biomedizinische Wissenschaft – insbesondere die präklinische Forschung, die die Grundlagen für die Entwicklung und

Testung neuer Therapien liefert – ist voll von solchen makellosen und spektakulären Befunden aus Studien mit zu kleinen Stichproben. Die meisten davon sind wohl nicht betrügerisch, bieten aber doch einen deutlichen Hinweis auf die selektive Nutzung von Daten und/oder das Überstrapazieren wissenschaftlicher Freiheit im Design, der Analyse sowie der Berichterstattung von Versuchsergebnissen – und werfen damit ein Schlaglicht auf ein Forschungssystem, das „positive Ergebnisse“ bevorzugt und belohnt.

»Warum aber „schönen“ oder fälschen gar manche Wissenschaftler ihre Ergebnisse?«

Wegen der mangelhaften Qualität der Datenlage und der „schweinischen“ Zusammensetzung von Cerebrolysin nahmen wir damals nicht an der klinischen Studie teil.

Aber Cerebrolysin war nicht die einzige Substanz, die aufgrund der jetzt infrage gestellten Befunde Masliahs in die klinische Prüfung kam. Der wissenschaftliche Ruf Masliahs basiert nämlich vor allem auf seiner Forschung

zu Alpha-Synuclein – ein kleines Protein, dem eine Schlüsselrolle bei der Entstehung prominenter Hirnerkrankungen zugeschrieben wird. Alpha-Synuclein kommt vorwiegend im Gehirn vor, insbesondere in den Synapsen. Seine genaue Funktion ist nicht vollständig verstanden. Jedoch häufen sich vor allem bei Parkinson-Patienten Ablagerungen fehlgefalteter Alpha-Synuclein-Moleküle in dopaminergen Neuronen. Man vermutet daher, dass diese Ansammlungen die Schädigung dieser Nervenzellen verursachen – und damit die Symptome der Krankheit hervorrufen. Weshalb sich große Hoffnungen auf die Entwicklung von Therapien gründen, die die Fehlfaltung von Alpha-Synuclein verhindern können oder zumindest fehlgefaltetes Eiweiß beseitigen helfen.

Genau das schien Masliah und Co. gelungen zu sein: Neben anderen Strategien entwickelten sie eine Immuntherapie mit einem Antikörper, der fehlgefaltetes Alpha-Synuclein bindet, sodass es anschließend von körpereigenen Immunzellen zerstört und abtransportiert wird. Geschähe dies wirklich, böte es nicht nur für Patienten fantastische Aussichten, sondern auch für die Pharmaindustrie: Mit solch einem Medikament ließen sich Milliarden verdienen.



INTEGRA

SCHNELLE AUFREINIGUNG

REINIGUNG MIT MAGNETISCHEN BEADS LEICHT GEMACHT

MAG UND HEATMAG

Optimierte Aufreinigung mit magnetischen Beads auf INTEGRAs Benchtop-Pipettierplattformen

NEU



MAG



HEATMAG



VIAFLO 96 | VIAFLO 384



ASSIST PLUS

integra-biosciences.com

Daher folgten zahlreiche Patente, Start-ups wurden gegründet – und in Zusammenarbeit mit großen Pharmafirmen wurden klinische Studien begonnen, in denen Patienten mit der Substanz behandelt wurden. All dies förderte nicht nur Maslihs akademischen Ruf, sondern brachte ihm selbst auch erheblichen finanziellen Gewinn.

Allerdings haben die Studien bisher keine Wirksamkeit dieser Therapien nachweisen können – was angesichts der aktuellen Enthüllungen auch nicht verwundert. Denn gerade die nun infrage gestellten Studien lieferten jede Menge Befunde, die die Wirksamkeit der Substanz belegen sollten. Die zentralen Aussagen dieser grundlegenden Studien sind daher nicht länger haltbar.

Die besondere Brisanz von Skandalen wie der „Affäre Maslih“ liegt also nicht nur darin, dass es sich um hochdekorierte Wissenschaftler handelt. Vielmehr werden durch manipulierte Ergebnisse zahlreiche Kollegen in die Irre geführt. Besonders kritisch ist dies, wenn – wie in diesem Fall – die fraglichen Befunde unmittelbar die Grundlage für die Entwicklung von Medikamenten bildeten. Hier geht es demnach nicht nur um das Vertrauen in die Forschung und die Verschwendung von Ressourcen, sondern vor allem um die Gefährdung von Studienteilnehmern – mal ganz abgesehen von der Erzeugung falscher Hoffnung bei Erkrankten und Angehörigen.

Warum aber „schönen“ oder fälschen gar manche Wissenschaftler ihre Ergebnisse? Ganz offensichtlich spielen hier falsche Anreize und Interessenkonflikte eine wichtige Rolle. Wissenschaftliche Karrieren und Ansehen werden an hochrangigen Publikationen gemessen. Artikel sind die Währung einer Reputationsökonomie, die weniger auf die Qualität und den Inhalt von Veröffentlichungen als vielmehr auf die Namen der Top-Journale ausgerichtet ist, in denen sie erscheinen. Deren Geschäftsmodell beruht auf dramatischer Selektivität – dort werden spektakuläre und perfekte Studienergebnisse veröffentlicht, die im normalen Laboralltag leider allzu selten vorkommen. Mit ein paar „kreativen“ Manipulationen gelangt man demnach schneller und sicherer zum Ziel als durch harte Laborarbeit.

Dazu kommt, dass biomedizinische Forschung teuer ist. Man benötigt umfangreiche Fördergelder, die umso leichter fließen, wenn man spektakuläre Ergebnisse vorweisen kann. Zudem verspricht die Aussicht auf neue Therapien monetären Gewinn für Universitäten, Kapitalgeber und die Pharmaindustrie. Und auch die Forscher selbst können davon profitieren. Solche falschen Karriereanreize und finanziellen Interessenkonflikte gibt es zwar in der gesamten biomedizinischen Forschung, aber gerade das Feld der Gehirnerkrankun-

gen liegt derzeit voll im Trend. Der Bedarf an neuen, wirksamen Therapien ist groß, Gleiches gilt für den Einsatz von öffentlichen und privaten Geldern.

Repräsentieren die gerade aufploppenden Skandale lediglich wenige „faule Äpfel“? Oder handelt es sich dabei eher um die Spitze eines Eisbergs? Wie groß dieser potenzielle Eisberg ist, wissen wir leider nicht. Es besteht jedoch die berechtigte Sorge, dass sich hier ein systemisches Problem in einem nur kleinen und verzerrten Ausschnitt zeigt. Eine systematische Suche nach Arbeiten von fragwürdiger Qualität gibt es nicht – diese Aufgabe übernehmen bislang nur einige wenige, meist in ihrer Freizeit oder auf prekärer Basis durch Spenden finanziert. An die Öffentlichkeit dringen in der Regel auch nur Fälle, die prominente Wissenschaftler betreffen. Der Großteil der berechtigten Verdachtsfälle bleibt auf Plattformen wie PubPeer unbeachtet, weder die betroffenen Autoren noch die Fachzeitschriften oder Institutionen fühlen sich angesprochen.

»Die Durchführung klinischer Studien ohne solide wissenschaftliche Grundlage ist unethisch.«

Hinzu kommt, dass sich Manipulationen in den publizierten Resultaten von bildgebenden biochemischen und histologischen Labortechniken vergleichsweise leicht nachweisen lassen. Der Großteil der Ergebnisse biomedizinischer Forschung wird jedoch als Zahlenwerte in Text, Tabellen oder Grafiken veröffentlicht. Ob ein gewisser Wert dabei echt, verändert oder frei erfunden ist, lässt sich daraus nicht erschließen. Auch das Weglassen von Daten bleibt unbemerkt. Sollten daher tatsächlich nur Abbildungen manipuliert werden, wo doch gerade bei diesen die Gefahr besteht, erwischt zu werden?

Allerdings: Wissen wir nicht spätestens seit Corona, dass man Forschungsarbeiten nur vertrauen darf, wenn sie einen Peer-Review unterzogen wurden – also einer Kontrolle und Freigabe durch unabhängige Experten? „Preprints“, so steht es im Wissenschaftsteil jeder Zeitung, sollten wir daher mit Vorsicht betrachten. Theoretisch korrekt, doch wie die zahlreichen offensichtlichen Manipulationen zeigen, die in den Fällen der jetzt angeprangerten Autoren übersehen wurden, funktioniert dieses Peer-Review-System nicht mehr zuverlässig. Wissenschaftliche Arbeiten sind mittlerweile so komplex und umfangreich in Methodik und Analyse, dass zwei oder drei Experten meist gar nicht alles Dargebotene umfassend beurteilen können. Überdies ist der Begutachtungsprozess sehr zeitaufwendig und kann die

Gutachter mehrere Tage voll beanspruchen. Dafür haben heutzutage die wenigsten Zeit oder Motivation, zumal es sich um eine unbezahlte und anonyme Aufgabe handelt. Die Selbstkorrektur der Wissenschaft funktioniert also nicht mehr so, wie sie es vorgibt.

Doch beweisen nicht gerade diese Skandale, dass sichtbar Falsches am Ende doch aufgedeckt und eliminiert wird? Selbst wenn man diesem Argument folgt: Es dauert oft sehr lange – nicht selten mehr als zehn Jahre –, bis es zu einer Korrektur kommt. In der Zwischenzeit ist bereits erheblicher Schaden angerichtet. Zudem ignoriert dieses Argument, dass offensichtlich nur spektakuläre Fälle korrigiert werden, während das Problem in Wirklichkeit wahrscheinlich weitaus größer ist.

Die ethischen Implikationen dieser Skandale und der zugrunde liegenden systemischen Defizite sind offensichtlich. Es werden potenziell Ressourcen verschwendet, die andernorts für solide Forschung genutzt werden könnten. Letztlich tragen wir als Steuerzahler die Kosten, auch über Krankenversicherungsbeiträge und Apothekenrechnungen. Zudem wurden in vielen manipulierten Studien Tiere eingesetzt, die somit unnötig geopfert wurden. Am allerwichtigsten aber: Die Durchführung klinischer Studien ohne solide wissenschaftliche Grundlage ist unethisch, da sie Patienten potenziell durch Nebenwirkungen von ansonsten unwirksamen Medikamenten gefährdet.

Gibt es Abhilfe, oder sind Skandale und Verschwendung von Ressourcen eine notwendige und zu akzeptierende Folge eines Systems, das unbestritten auch beeindruckende Erfolge und wirksame neue Therapien hervorbringt? Der Schlüssel zur Effizienzsteigerung des gegenwärtigen Systems liegt in den Kriterien, nach denen Wissenschaftler von Institutionen und deren Anträge von Forschungsförderern bewertet werden. Wir müssen uns von einfachen Metriken verabschieden, die lediglich das Renommee der Zeitschriften oder die Höhe der eingeworbenen Forschungsgelder messen. Stattdessen sollten die Qualität und die Inhalte der Forschung stärker in die Beurteilung einfließen. Dadurch würde weniger, aber dafür verlässlicher publiziert werden – und es bliebe mehr Zeit für eine sorgfältige Qualitätskontrolle im Peer-Review-Prozess. Vermutlich hätte es ein Eliezer Maslih dann viel schwerer gehabt, Professor und Direktor eines NIH-Instituts zu werden. Aber es wären auch weniger Forschungsmittel verschwendet worden, genauso wenig wie unwirksame Therapien an Patienten getestet worden wären.

Der Artikel basiert auf einem Gastbeitrag für den Berliner Tagesspiegel vom 12.10.2024. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter dirnagl.com/lj.