



Foto: Alexander Raths, Fotolia



Nachkochen? Ist ein Problem!

Brigitte Osterath

In der Veröffentlichung klingt alles so einfach – wer versucht, die Ergebnisse im eigenen Labor nachzuvollziehen, verzweifelt aber häufig. Unreproduzierbarkeit gehört für viele Chemiker zum Alltag. Die Wissenschaftswelt sucht nach Lösungen.

◆ Nicht reproduzierbar heißt nicht unbedingt falsch. Es gibt viele Gründe, warum Experimente in dem einen Labor fabelhafte Resultate liefern, in einem anderen Labor aber scheitern.

In seltenen Fällen mag jemand beim Zusammenfassen der Daten geschlampt haben oder entscheidende Reaktionsbedingungen unter den Tisch fallen lassen, um es den Konkurrenten schwer zu machen. Meistens aber resultiert Unreproduzierbarkeit nicht aus Betrug oder Schlamperei, da ist Annette Schmidtman von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sicher: „Gerade wenn lebende Systeme im Spiel sind, haben viele unbekannte Faktoren einen Einfluss auf den Ausgang des Experiments – das kann sogar das Spülmittel sein, mit dem die Pipetten gespült sind.“ Zellen, die schon

lange in Kultur sind, veränderten sich zudem über die Zeit genetisch. „Die Zelllinie im Labor in Australien ist nach zehn Jahren nicht mehr die gleiche wie die in Bonn.“

Aber es müssen gar nicht lebenswissenschaftliche Experimente sein, die sich trotz aller Anstrengung nicht reproduzieren lassen – Chemiker, die Kristalle züchten oder eine organische Verbindung synthetisieren, kennen das Problem auch. Schuld sind beispielsweise unterschiedliche klimatische Bedingungen oder andere Laborgeräte.

Gang und gäbe

◆ Über 70 Prozent aller Wissenschaftler sind schon mal daran gescheitert, das Experiment eines anderen zu reproduzieren; über

die Hälfte der Forscher hatte sogar Schwierigkeiten, bei eigenen Versuchen in der Wiederholung die gleichen Ergebnisse zu erzielen. Das ergab eine Umfrage der Zeitschrift *Nature* in diesem Jahr.¹⁾ 1576 Wissenschaftler aus aller Welt hatten daran teilgenommen.

Am wenigsten erfolgreich im Nachkochen waren die Chemiker: Beinahe 90 Prozent von ihnen gaben an, dass sie die Ergebnisse anderer Forscher schon mal nicht reproduzieren konnten; bei den Biologen waren es etwa 80 Prozent, bei den Physikern und Ingenieuren weniger als 70 Prozent. Trotz allem, das ergab die Umfrage, haben neben Physikern die Chemiker das größte Vertrauen in die Richtigkeit der wissenschaftlichen Literatur.



Annette Schmidtman

Foto: DFG/Unterstell

Ein Problem in der Medikamentenentwicklung



Thorsten Naumann

◆ Anfang dieses Jahres heizte das US-Biotechnologieunternehmen Amgen die Diskussion um unreproduzierbare Ergebnisse an: Es machte seine eigenen Daten öffentlich – eher ungewöhnlich für ein Industrieunternehmen. Amgen-Forscher hatten versucht, Ergebnisse aus drei Veröffentlichungen zu reproduzieren, die in hochrangigen Journalen erschienen waren – und waren gescheitert.²⁾ Einem dieser Paper zufolge spielte das Gen GPR21 bei Mäusen eine wichtige Rolle in der Regulierung des Körpergewichts und des Glukosestoffwechsels – „in unseren Versuchen, diese Ergebnisse zu reproduzieren, sahen wir diesen Effekt allerdings nicht“, schreiben Jinghong Wang und Kollegen von Amgen.³⁾ Bereits im Jahr 2012 hatte das Unternehmen darauf hingewiesen, dass es ihnen unmöglich war, 47 von 53 grundlegenden Publikationen aus der Krebsforschung im eigenen Labor nachzuvollziehen.⁴⁾

Amgen ist nicht das einzige Unternehmen, das regelmäßig auf solche Schwierigkeiten stößt. Im Jahr 2011 schrieben Forscher von Bayer Healthcare in *Nature Reviews Drug Discovery*, dass bei fast zwei Dritteln aller Projekte, die sie bei einer firmeninternen Studie unter die Lupe genommen hatten, die eigenen Ergebnisse mit denen in der Literatur nicht übereinstimmten.⁵⁾ In allen Projekten ging es um neue Targets für die Medikamentenentwicklung.

Die Diskrepanz habe in den meisten Fällen dazu geführt, dass das Projekt beendet wurde. „Wir melden hier keinen Betrug, sondern ein Mangel an Reproduzierbarkeit“, betonen die Autoren. Solche Probleme erschwerten die Medikamentenentwicklung und seien vermutlich mit dafür verantwortlich, dass über 80 Prozent der klinischen Studien in Phase II scheitern. „Literaturangaben über potenzielle Drug Targets sollten mit Vorsicht betrachtet werden“, schreiben die Bayer-Forscher. Pharmaunternehmen sollten in jedem Fall publizierte Daten verifizieren, bevor sie größere Investitionen tätigen.

Universität oder Industrie

◆ Besser reproduzierbar als Ergebnisse aus universitären Labors seien Studien, die in anderen Industrielabors durchgeführt worden seien, sagt Jochen Maas, Geschäftsführer der Abteilung Forschung und Entwicklung von Sanofi in Deutschland und Leiter des German R&D Hub. „In der Industrie sind die Regularien, wie Studien durchzuführen sind, viel strikter als an Universitäten.“ Aber selbst von einem Industrielabor ins andere seien Ergebnisse nicht immer zu 100 Prozent wiederholbar. „Mit Nichtreproduzierbarkeit muss man leben können“, sagt er. Falsch sei es, Versuche von Anfang an zu überstandardisieren, „dann würde man die Flexibilität verlieren.“ Gerade diese Flexibilität, die es an Unis gibt, sei aber wichtig – etwa, um neue Targets zu finden. „Hundertprozentige Reproduzierbarkeit halte ich für illusorisch und außerdem nicht für optimal“, fasst er zusammen.

Neue Diskussionsplattform

◆ Veröffentlicht hat Amgen seine Daten bei *Preclinical Reproducibility and Robustness*, einer neu eingerichteten Plattform, die sich ausschließlich Reproduzierbarkeitsproblemen widmet.⁶⁾ Sie ist ein Submagazin des Online-Journals *F1000Research*, bei dem das Peer-Review-Verfahren

erst beginnt, wenn ein Paper online geht. Andere Wissenschaftler können das Paper dann lesen, bewerten und sich mit ihrem Namen öffentlich als Gutachter eintragen.

Biochemiker Bruce Alberts von der University of California in San Francisco, der die neue Plattform betreut, hatte auf einem Workshop von Amgens Reproduzierbarkeitsproblemen erfahren, erzählt er. Er ermunterte Sasha Kamb, Entwicklungsleiter bei Amgen, Amgens Daten auf *Preclinical Reproducibility and Robustness* zu veröffentlichen. Er wünscht sich, dass das auch andere Unternehmen motiviert, ihre erfolglosen Reproduzierbarkeitsversuche zu publizieren. „Wir hoffen, dass das die Medikamentenentwicklung voranbringt.“

„Selbstkorrektur ist wichtig“

◆ Mit der neuen Plattform wolle man „der Wahrheit in der Wissenschaft ein Stück näher kommen“, sagt Alberts: „Selbstkorrektur ist wichtig für die Forschung.“ Vieles, was einmal veröffentlicht ist, werde nie wieder korrigiert – auch wenn es inzwischen überholt sei, bemängelt er. Auch das führe dazu, dass viele Forscher erfolglos versuchen, Literaturergebnisse zu reproduzieren. Das solle sich in Zukunft ändern. „Wenn Paper in der Meta-Datenbank PubMed erscheinen, sollen Benutzer auch die Folgepaper sehen, die sagen, dass die beschriebenen Ergebnisse nicht korrekt sind“, erklärt er. Diese Folgepaper, die sich auf die Originalveröffentlichung beziehen, sind dann beispielsweise bei *Preclinical Reproducibility and Robustness* erschienen.

Der Nature-Umfrage nach haben 24 Prozent aller Befragten schon mal die erfolgreiche Wiederholung eines Experiments veröffentlicht. Nur 13 Prozent haben schon mal publiziert, dass ein Reproduktionsversuch erfolgreich war.

Klappt nicht? Veröffentlichen!

◆ Keine unreproduzierbaren Ergebnisse, sondern Null- und Nega-



Jochen Maas

Beide Fotos: Sanofi

QUERGELESEN

- » Anfang des Jahres veröffentlichte erstmals ein US-amerikanisches Industrieunternehmen Daten zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen. Den gleichen Schritt gingen zuletzt Forscher von Bayer Healthcare im Jahr 2011.
- » Wie groß das Problem Reproduzierbarkeit ist, zeigt die neu eingerichtete Plattform *Preclinical Reproducibility and Robustness*, die sich ausschließlich damit beschäftigt.
- » Helfen könnte, direkt mit Autoren in Kontakt zu treten, deren Ergebnisse sich nicht wiederholen lassen. Denn manchmal entscheiden Kleinigkeiten über Erfolg oder Misserfolg.

tivresultate veröffentlicht seit Herbst 2010 das *Journal of Unsolved Questions (Junq)*, das Doktoranden der Graduiertenschule „Materials Science in Mainz“ gegründet haben. Es erscheint zweimal im Jahr.

In *Junq* veröffentlichen Universitätsforscher aller Fachrichtungen. Auch Hobbyforscher reichen Manuskripte ein, erzählt Co-Chefredakteur Philipp Heller, Doktorand am Institut für Organische Chemie an der Universität Mainz. „Wir erhalten pro Jahr etwa zwei bis drei Manuskripte, die als vollwertige Artikel inklusive Peer-Review-Prozess gedacht sind“, sagt er. Manuskripte von Industrieunternehmen gingen keine ein.

„Wissenschaft und Forschung basieren darauf, aus Negativresultaten zu lernen und die richtigen Schlüsse zu ziehen“, erläutert Heller die Idee hinter *Junq*. „Wir lernen aus dem Scheitern – erst das führt zu Fortschritt in der Wissenschaft.“ So ließe sich auch verhindern, dass andere sich unnötig Arbeit machen, etwa bei einer organischen Syntheseroute, die nicht funktioniert.

Dass trotzdem relativ wenige Manuskripte eingehen, liege sicher daran, dass sich der Zeitaufwand für die meisten Wissenschaftler nach wie vor nicht lohne. „Es mangelt an Anerkennung: Negativresultate sind nicht so geschätzt wie positive Ergebnisse.“

Jochen Maas sagt, dass Sanofi keine Nullergebnisse veröffentliche: „Wir stehen unter enormem Zeitdruck. Daher machen wir lieber das nächste Experiment, statt eine Publikation darüber zu schreiben, dass der letzte Versuch nicht geklappt hat.“

Von Anfang an zusammenarbeiten

◆ Sanofi hat einen Weg gefunden, dem langatmigen Verifizieren von Ergebnissen aus anderen Labors zu entgehen: Wenn sie eine interessante Publikation finden, probieren sie nicht erst allein, die Ergebnisse zu reproduzieren, sondern holen sich direkt die Autoren dazu. „Studien mit externen Partnern führen wir, wenn möglich, direkt von Anfang

an zusammen an einer Laborbank durch“, erzählt Maas. Und Thorsten Naumann, Chemiker und Leiter des German Hub Management Office bei Sanofi ergänzt: „Wenn wir beim Nachkochen eines Papers dessen Ergebnisse nicht reproduzieren können, wenden wir uns oft direkt an die Autoren. Im persönlichen Gespräch lässt sich vieles aufklären.“

Mehr miteinander sprechen

◆ Häufig entscheide die exakte Handhabung eines Experiments darüber, was am Ende herauskommt, sagt Naumann. Er hat so einen Fall selbst erlebt: Im Versuchsprotokoll stand „Messung bei Raumtemperatur“ – „der eine hat die Platte mit den Testsubstanzen aus dem Kühlschrank genommen und direkt bei Raumtemperatur gemessen, der andere hat die Platte aber erst auf Raumtemperatur anwärmen lassen.“

Ein Weg zu mehr Reproduzierbarkeit sei es, generell die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern zu verbessern, glaubt Maas – und die Originalautoren einfach mal zu kontaktieren, wenn man andere Ergebnisse als die publizierten erhält. „Man darf nicht denken, dass der andere einen dann für begriffsstutzig hält.“

Trotzdem: In der *Nature*-Umfrage gaben weniger als 20 Prozent der Wissenschaftler an, schon mal von einem anderen Forscher kontaktiert worden zu sein, weil der Schwierigkeiten beim Reproduzieren hatte. Auch Amgen war eigenen Aussagen zufolge nicht mit den Originalautoren der GPR21-Studie in Kontakt getreten, als sie deren Versuche im eigenen Labor wiederholten.

Hoher Publikationsdruck, unreife Daten

◆ Bei der Finanzierung von Forschungsarbeiten ist derzeit die Originalität eines Experiments ein wichtiger Faktor, sagt Annette Schmidtman von der DFG. Hier sei ein Kulturwandel vonnöten: „Auch die Wiederholung einer wissenschaftlichen Arbeit muss finanzierbar sein.“

Beim Publizieren müsse Qualität wieder wichtiger sein als Quantität: „Es gibt für Wissenschaftler heutzutage einen zu großen Zwang, veröffentlichen zu müssen“, sagt sie, „sei es, damit die befristete Stelle verlängert wird oder um die nötigen Drittmittel zu bekommen. Dieser Druck lastet stark auf den Wissenschaftlern: Entspanntes Forschen gibt es nicht mehr.“ Daher würden heutzutage häufiger als früher Daten veröffentlicht, die noch nicht reif fürs Publizieren seien. Auch zwei Drittel der von *Nature* Befragten sahen im Publikationsdruck eine Hauptursache für die häufige Unreproduzierbarkeit von Studien – noch vor einer schlechten statistischen Analyse.

Sich austauschen und hinterfragen

◆ Naumann von Sanofi glaubt, dass sich nicht nur die Kommunikation, sondern auch der Austausch von Wissenschaftlern untereinander verbessern müsse. Niemand dürfe „alleine über seiner Arbeit brüten.“ Professoren müssten die Zeit haben, die Ergebnisse ihrer Mitarbeiter zu sichten und ihre Erfahrungen weiterzugeben. „Vier Augen sehen mehr als zwei – und wenn es zehn sind, umso besser.“

Integrität in der Wissenschaft bedeute, nicht zu manipulieren und nichts wegzulassen, fügt Annette Schmidtman hinzu. „Es bedeutet aber auch, positive Ergebnisse, die zur Hypothese passen, in Frage zu stellen.“ Gerade wenn ein Experiment fabelhafte Ergebnisse liefert, ist es wichtig, den Versuch zu wiederholen.

Die promovierte Chemikerin **Brigitte Osterath** arbeitet als Wissenschaftsjournalistin in Bonn. www.writingscience.de

Literatur

- 1) M. Baker, *Nature* 2016, 533, 452.
- 2) M. Baker, *Nature* 2016, 530, 141.
- 3) J. Wang, Z. Pan, H. Baribault et al., *F1000Research* 2016, 5, 136.
- 4) C.G. Begley, L.M. Ellis, *Nature* 2012, 483, 531.
- 5) F. Prinz, T. Schlange, K. Asadullah, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2011, 10, 712. doi: 10.1038/nrd3439-c1
- 6) <http://f1000research.com/channels/PRR>



Bruce Alberts

Foto: Christopher Reiger