

PAULI KERSTEN DR. JANKE

PAULI KERSTEN DR. JANKE · Wilsnacker Str. 61 · 10559 Berlin

Rechtsanwälte in Bürogemeinschaft

Landgericht Berlin
13. Zivilkammer
Tegeler Weg 17 – 21
10589 Berlin

Ingmar C. Pauli
Rechtsanwalt

Stefan U. Kersten
Rechtsanwalt

Dr. Anna E. Janke
LL.M. (London)
Rechtsanwältin

Vorab per Telefax: 0 30 / 90 18 85 18

Wilsnacker Str. 61
10559 Berlin

Telefon 030 / 263 072 10
Telefax 030 / 263 072 12
mail@pauli-kersten-janke.de

Mein Zeichen: K 136 / 10
(Im Schriftverkehr und bei
Zahlungen stets angeben)

Berlin, 28. November 2011

In dem Rechtsstreit
PD Dr. med. Savaskan ./ Dr. Kühbacher
- 13 O 159/10 -

nehme ich zu dem Schriftsatz des Klägers vom 07. April 2011 wie folgt Stellung:

Dass es keinen Vergleich zwischen den Parteien gegeben hat belegt keine persönliche Fehde oder gar die unterstellte Absicht des Beklagten, den Kläger in seinem beruflichen Fortkommen behindern zu wollen.

Wie in der Berliner Zeitung berichtet wurde, soll der Kläger seine anstehende Berufung auf eine Professur an der Charité höchstselbst aufgrund der vermeintlichen „*Nichtunterstützung des Charité-Vorstands*“ abgelehnt haben und daraufhin den Berliner Wissenschaftssenator Jürgen Zöllner informiert haben.

Beweis: Artikel „Von Forschern und Fehlern“, Berliner Zeitung vom 20. Mai 2010, **Anlage B 12**,

sowie

Zeugnis des Herrn Prof. Dr. E. Jürgen Zöllner,
Senator für Bildung, Wissenschaft und Forschung,
Senatsverwaltung für Bildung, Wissenschaft und
Forschung, Otto-Braun-Str. 27, 10178 Berlin-Mitte

Dass es sich auch nicht um eine persönliche Fehde zwischen dem Beklagten und Kläger handelt, beweist die Zahl der am systematischen wissenschaftlichen Fehlverhalten beteiligten Personen.

Der Beklagte hat in einer Vielzahl von Publikationen des Beklagten und weiterer Wissenschaftler aus dessen Umfeld Auffälligkeiten identifiziert, die den Verdacht des wissenschaftlichen Fehlverhaltens insinuieren. So hat der Beklagte z. B. in einer hochrangigen Nature-Publikation des Herrn Prof. Dr. Thomas Skutella, der die Doktorarbeit des Klägers betreute, Auffälligkeiten entdeckt, die er der zuständigen Kommission an der Universität Tübingen mitteilte. Die Einhaltung der gebotenen Verfahrenswege seitens des Beklagten beweist, dass es dem Beklagten um eine Aufklärung in der Sache geht. Die Berichterstattung in den Medien belegt, dass der Kläger nur einer von zahlreichen Wissenschaftlern ist, deren Publikationen vom Beklagten zu Recht inkriminiert worden sind.

Beweis:

1. Artikel von Frau Dr. Christina Berndt, "Dr. med. nachgebessert", Süddeutsche Zeitung vom 14. November 2011, **Anlage B 48**
2. Artikel von Frau Thorkit Treichel, "Die im Dunkeln sieht man nicht", Berliner Zeitung vom 12. November 2011, **Anlage B 49**
3. Artikel von Frau Thorkit Treichel, "Keine Aufklärung", Frankfurter Rundschau vom 12. November 2011, **Anlage B 50**
4. Artikel von Frau Thorkit Treichel, "In der Endlosschleife", Frankfurter Rundschau und Berliner Zeitung vom 14. Oktober 2011, **Anlage B 51**
5. Artikel von Herrn Volker Stollorz, "Zu schön, um wahr zu sein", Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung vom 25. September 2011, **Anlage B 52**
6. Artikel von Herrn Kai Kupferschmidt, "Verdacht an der Charité - Hinweise auf Fälschungen verdichten sich", Tagesspiegel vom 24. Januar 2011, **Anlage B 52 A**
7. Fernsehbeitrag "Zelle, aber ohne Stamm", 3sat, nano vom 15. Dezember 2010 (<http://www.3sat.de/page/?source=/nano/medizin/150464/index.html>)

8. Artikel von Frau Thorakit Treichel "Von Forschern und Fehlern", Berliner Zeitung vom 20. Mai 2010, **Anlage B 12**
9. Artikel von Herrn Kai Kupferschmidt, "Fehlverhalten: DFG rügt Forscher der Charité", Tagesspiegel vom 03. Mai 2010, **Anlage B 9**
10. Artikel von Herrn Kai Kupferschmidt, "Ruf auf Widerruf: Forscher unter Verdacht", Tagesspiegel vom 30. April 2010, **Anlage B 8**

Wenn der Kläger meint, der Beklagte thematisiere derartiges wissenschaftliches Fehlverhalten nur deshalb, um die Täter an ihrem beruflichen Fortkommen zu hindern, verwechselt er Ursache und Wirkung.

Tatsächlich ist es der Kläger, der den Beklagten nachhaltig beruflich schädigt. Beim Versuch des Klägers, den Beklagten als Stalker zu diffamieren, führt der Kläger Herrn PD Dr. Ilker Eyüpoglu als Zeugen für das in verleumderischer Absicht unterstellte Verhalten des Beklagten als „Stalker“ an. Dieser Zeuge des Klägers ist bezeichnenderweise Erstautor des streitgegenständlichen Manuskriptes.

Die Verleumdung durch Herrn Eyüpoglu geht so weit, dass auch diese Gegenstand eines (zwischenzeitig in der Berufungsinstanz geführten) Verfahrens ist.

Beweis:

1. Beiziehung der Akten zum Verfahren vor dem Kammergericht 10 U 109/11
2. Schreiben an Herrn Buchfelder vom 21. April 2011 sowie dessen Mitteilung vom 02. Mai 2011, **Anlage B 53**

Der Vorwurf systematischen wissenschaftlichen Fehlverhaltens ist Gegenstand mehrerer Untersuchungsverfahren an verschiedenen wissenschaftlichen Einrichtungen. Tatsächlich sollen entsprechende Verfahren am Helmholtz-Zentrum Berlin, der Universität zu Lübeck (zwei Verfahren), der Universität Tübingen, der Universität Heidelberg und der Charité anhängig sein.

Beweis im Bestreitensfalle:

E-mail-Korrespondenz des Beklagten mit Mitgliedern der jeweiligen Untersuchungskommissionen

Der Vorwurf des Klägers, dass der Beklagte sich unbefugt vertrauliche Informationen aus der Untersuchungskommission beschafft haben soll, wird ausdrücklich zurückgewiesen. Derartige Vorwürfe belegen vielmehr die Absicht des Klägers, den Beklagten durch unwahre Tatsachenbehauptungen (z. B. vermeintliches Hausverbot an der Charité) persönlich zu diskreditieren. Auch die Behauptung, dass der Beklagte in seiner Email vom 31. März 2011 an Herrn PD Dr. Ilker Eyüpoglu darauf hinweisen würde, dass ihm Material aus den Untersuchungskommissionen zugespielt wurde, ist unwahr. In Wahrheit nimmt der Beklagte mit dem Begriff „*zugespielt*“ Bezug auf einen Leserbrief, den der Beklagte im Laborjournal veröffentlichen ließ.

Beweis: Leserbrief des Beklagten im Laborjournal vom
Dezember 2010, **Anlage B 54**

Tatsache ist, dass die vom Beklagten inkrimierte Excel-Datei für
jedermann im Internet zugänglich ist.

Beweis im Bestreitensfalle:

Supplementary Figure 1 (PowerPoint-Datei mit
implementierter Excel-Datei) der Publikation Savaskan et
al., Dissection of mitogenic and neurodegenerative actions
of cystine and glutamate in malignant gliomas. Oncogene
(2011) 30, 43–53; doi:10.1038/onc.2010.391; published
online 30 August 2010, ([http://www.nature.com/
onc/journal/v30/n1/supinfo/onc2010391s1.html?url=/
onc/journal/v30/n1/abs/onc2010391a.html](http://www.nature.com/onc/journal/v30/n1/supinfo/onc2010391s1.html?url=/onc/journal/v30/n1/abs/onc2010391a.html))

Diese Excel-Datei beweist zudem, dass auch in der Oncogene-
Publikation des Klägers und seines befreundeten Kollegen Dr.
Eyüpoglu Falschangaben enthalten sind.

Es ist nicht zutreffend, dass der Vorsitzende der
Untersuchungskommission es angegriffen habe, dass der Beklagte
sich unbefugt vertrauliche Informationen aus der
Untersuchungskommission beschafft habe.

Beweis: Videodokumentation der Anhörung des Klägers
und des Beklagten durch die zweite
Untersuchungskommission der Charité,
beigezogen seitens des Gerichts,
sowie Zeugnis des Herrn Prof. Dr. Jens Reich, b.
b.

Der Beklagte hat von dritter Seite Beweise gegen den Kläger erhalten hat, z. B. von Herrn Prof. Dr. Alexander Lerchl, Frau Dr. Susan Meier, Frau Dr. Karin Wiebauer, Herrn Dr. Olaf Ninnemann, Herrn Dr. Hubert Rehm, Herrn Prof. Dr. Dietrich Behne, Herrn Prof. Dr. Sebastian Fiechter, Herrn Dr. Holger Bertelsmann und Frau Prof. Dr. Anja Bräuer. Er erfährt breite Unterstützung aus dem wissenschaftlichen Umfeld.

Beweis im Bestreitensfalle:

Zeugnis der genannten Wissenschaftler sowie Audiodatei der Sprachnachricht des Herrn PD Dr. Ilker Eyüpoglu auf dem Anrufbeantworter des Beklagten

Da der Kläger sich selbst nicht an das von ihm auf Seite 9 seines Schriftsatzes postulierte vermeintliche „Schweigegebot“ hält, das dem Kläger vorgehalten wird, richten sich seine Ausführungen letztlich gegen ihn selbst. Schließlich war es nicht der Beklagte, der das vorliegende Verfahren angestrengt hat.

Obwohl der Kläger mehrfach seitens der Charité aufgefordert worden ist, eine seiner Publikationen zurückzuziehen, greift er die Arbeit der ersten beiden Untersuchungskommissionen an und weigert sich die von seiner ehemals von ihm betreuten Doktorandin und Erstautorin der Publikation, Frau Dr. Susan Meier gegenüber dem Ombudsman der Charité inkriminierte Veröffentlichung zurückzuziehen.

Beweis: E-Mail-Korrespondenz Prof. Dr. Jens Reich,
Anlage B 55

Der Kläger hat in seiner Anhörung vor der zweiten

Untersuchungskommission der Charité höchstselbst eine ehemals von ihm betreute Doktorandin, Frau Dr. Susan Meier der Falschaussage bezichtigt: *„Dass sie dabei eine Falschaussage gemacht hat, in der Weise, dass sie sagte, dass sie davon gar nichts wusste ...“*

Gleichzeitig hat der Kläger in dieser Anhörung versucht zu verhindern, dass eine mögliche Aussage einer Mitautorin der von der Erstautorin Frau Dr. Susan Meier inkriminierten Publikation, nämlich von Frau Prof. Dr. Anja Bräuer in der Anhörung thematisiert wird. Wörtlich äußerte der Kläger: *„Sie möchte nicht, dass diese Vorwürfe, die gegen sie erhoben sind, nicht in ihrer Abwesenheit thematisiert werden.“*

So soll Frau Prof. Dr. Anja Bräuer gegenüber der ermittelnden Frau Prof. Dr. Patricia Ruiz geäußert haben: *„Wir haben mit den Zahlen nur gespielt!“*, als sie mit Ungereimtheiten konfrontiert wurde, die sich aus vermeintlichen densitometrischen Auswertungen der in dieser Publikation thematisierten Western-Blots ergaben. Die Äußerung eines Mitglieds dieser Kommission, Herrn Prof. Dr. Dr. Thomas Jentsch, stellvertretender Direktor des Leibniz-Instituts für Molekulare Pharmakologie zu einem dieser Western-Blots ist aufschlussreich: *„Was für mich auffällig ist, ist natürlich, dass die Banden so schwach sind, dass man da eigentlich nichts darauf sehen kann.“*

Beweis: Videodokumentation der Anhörung, Zeugnis der Frau Prof. Dr. Patricia Ruiz, Stargarder Straße 20, 10437 Berlin – Pankow

Auch der Kläger selbst weist in einem seiner Schriftsätze einem anderen Mitautoren, nämlich seinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Robert Nitsch die Mitverantwortung an dieser Publikation zu, die eine Vielzahl an Falschangaben und Daten enthält, die

inzwischen, wie z. B. die Videoaufnahmen, nicht mehr nachzuvollziehen sind, weil die Videobänder erstens überspielt worden seien und zweitens daraufhin auch noch abhanden gekommen seien.

Beweis: Bericht der ersten Untersuchungskommission der Charité, beigezogen seitens des Gerichts

Auch der Vorwurf des Klägers, dass der Beklagte ihn „ausspähen“ würde, ist unzutreffend. Der Beklagte hat lediglich im Internet einen Eintrag des Klägers gefunden, der diesen als vermeintlichen Gruppenleiter bei einer Firma ausweist, die nicht im Handelsregister eingetragen war.

Beweis: Ausdruck der Internetseite, **Anlage B 56**

Auch ist die E-mailkorrespondenz des Beklagten mit dem vermeintlichen Geschäftsführer dieser Firma GENNSA Tech. Inc, Herrn Harald Kleinschmidt auf Veranlassung des Klägers erfolgt.

Beweis: E-mailkorrespondenz des Beklagten im Zusammenhang mit der GENNSA Tech. Inc., Zeugnis des Herrn Harald Kleinschmidt (Anschrift sollte dem Kläger bekannt sein) nebst Strafanzeige, **Anlage B 57**

1.a.

Die auf den Seiten 5 bis 9 des Schriftsatzes des Klägers vom 07. April 2011 enthaltenen Ausführungen, die die mehrfache Falschangabe der n-Zahlen im streitgegenständlichen Manuskript des Klägers zum einmaligen „Schreibfehler“ in einer

Abbildungslegende verklärt, beweisen, dass die angegriffene Behauptung hinsichtlich der Verschleierung wahr ist.

Insbesondere die im Schriftsatz aufgestellte Behauptung:

„Tatsächlich hat die Untersuchungskommission einen Fehler in einer Legende festgestellt, anstelle ‚rat‘ wurde ‚rats‘ geschrieben.“,

entspricht wider besseren Wissens des Klägers nicht den Tatsachen. Das vom Kläger vorgelegte entsprechende Dokument der DFG (Anlage K 41) enthält die unmissverständliche Formulierung: *„Auch an weiteren Stellen des Manuskripts wird dieser Eindruck von Ihnen erweckt.“*

Gleichermaßen werden im vom Beklagten vorgelegten Dokument der DFG (Anlage B 34) die Falschangaben des Klägers im Plural genannt.

In Wahrheit hat der Kläger mehrfach, nämlich insgesamt 11 mal sowohl im Text als auch in mehreren Abbildungslegenden des Manuskriptes Ms2 die Pluralform „rats“ verwendet, obwohl es sich jeweils um eine Falschangabe handelte. Auch die Pluralform „brains“ wurde in diesem Zusammenhang zweimal irreführend verwendet. Dass auch der Begriff „groups“ zweimal in seiner Pluralform verwendet worden ist, stellt in doppelter Hinsicht jeweils eine Falschangabe dar: Der Begriff der Gruppe ist bereits in der Singularform irreführend, da es sich jeweils nur um einzelne Tiere handelte, die miteinander verglichen worden sind. Die Verwendung des Begriffes der „Gruppe“ von Ratten kann auch nicht mehr als wiederholter Schreibfehler bezeichnet werden, da bereits die bewusste Wortwahl die Mehrzahl an jeweiligen Ratten in der betreffenden „Gruppe“ voraussetzt. Wenn der Kläger wie auf Seite 7 seines Schriftsatzes Bezug auf die vom Beklagten veröffentlichte Publikation nimmt, in der der Beklagte im

Unterschied zum streitgegenständlichen Manuskript des Klägers „tatsächlich“ durchgeführte Experimente beschreibt, an denen der Kläger zudem nicht beteiligt war und die nicht nur mit einer Selenmangelratte durchgeführt worden sind sondern mit einem Vielfachen davon, so entlarvt sich der Versuch der Erklärung des vermeintlichen „Schreibfehlers“ als untaugliche Schutzbehauptung. Denn es wäre für den Kläger nahezu ausgeschlossen gewesen eine Publikation zum Thema Selenhomöostase mit nur einer Selenmangelratte veröffentlicht zu bekommen. Und da er vom Beklagten bereits vor Erstellung seines Manuskriptes Ms2 ausdrücklich auf die falschen n-Zahlen in einer Abbildungslegende in der Manuskriptversion Ms1 V5 hingewiesen worden war, ist diese falsche Angabe von ihm auch nachweislich vorsätzlich in dem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript verwandt worden.

Weiterhin enthält das Manuskript zwei weitere Falschangaben, die beim Leser den Eindruck erzeugen sollten, dass der Kläger jeweils mehrere mit Selenmangelfutter bzw. mit selenadäquatem Spezialfutter gefütterte Ratten für die dargestellten Studien verwendet hätte. Tatsache ist jedoch, dass von den acht Ratten insgesamt nur eine Ratte mit Selenmangelfutter und eine Ratte mit selenadäquatem Spezialfutter gefüttert wurde. Eine Analyse des Futters der sechs übrigen Ratten ist entgegen der entsprechenden Behauptung im Manuskript (*„Analysis of selenium concentrations in the diets was performed as formerly described (Behne et al. 1994).“*) in Wahrheit nicht erfolgt. Im folgenden Satz, der sich auf die zuvor genannte Anzahl von acht Ratten bezieht, wurde die Pluralform „animals“ irreführend verwendet: *„The animals were labeled in vivo by intraperitoneal injection of 0.5 ml of [75Se]-selenite solution containing 1 g selenium.“* Wahrheitsgemäß hätte der Satz lauten müssen: *„Two animals were labeled in vivo ...“*

Insgesamt hat der Kläger an 17 Stellen des Manuskriptes Falschangaben zu den n-Zahlen platziert.

Beweis: Manuskript Ms2 mit farblich markierten Textstellen der Falschangaben, **Anlage B 58**

Die Tatsache, dass in der vom Kläger vorgelegten Übersetzung des Manuskriptes Ms2 ausgerechnet an zwei Stellen die Pluralform falsch in die Singularform übersetzt wurde und an einer Stelle die Übersetzung die Anzahl bzw. Nennung der Ratten gänzlich unterschlägt, wird hier im Folgenden im Fettdruck hervorgehoben:

Manuskript Ms2 im Original:

*„Analysis of selenium concentrations in **the diets** was performed as formerly described (Behne et al. 1994).“*

Falsche Übersetzung des im Schriftsatz des Klägers:

*„Analysen von Seleniumkonzentrationen in **der Diät** wurde wie beschrieben durchgeführt (Behne et al. 1994).“*

Manuskript Ms2 im Original:

*„Since our data demonstrate that high levels of Se are retained in choroid plexus in **selenium deficient as well as selenium adequate rats**, this structure might be essential for Se homeostasis for the whole central nervous system.“*

Falsche Übersetzung des im Schriftsatz des Klägers:

„Unsere Daten demonstrieren, dass hohe Mengen von Selen im Plexus choroideus auch unter Seleniumdefizienz gehalten werden, so dass wir annehmen dass diese Struktur möglicherweise essentiell für die Se Homöostase für das gesamte Zentralnervensystem ist.“

Manuskript Ms2 im Original:

*„Autoradiogram of a 12 μ m thick section of testis and the epididymidis obtained from **selenium deficient rats** after 7 days of ^{75}Se radiotracer application.“*

Falsche Übersetzung des im Schriftsatz des Klägers:

*„Autoradiogram von einem 12 μ m dicken Schnitt von Testis und Epididymidis von **einer seleniumdefizienten Ratte** nach 7 Tagen ^{75}Se Radiotracer Applikation.“*

Auch die folgende Tatsachenbehauptung ist unwahr:

„Die Analysen wurden am 18. und 20. Dezember 2001 im Laborbuch des Klägers detailliert dokumentiert und zwei Ratten mit ^{75}Se +/- gekennzeichnet.“

Tatsache ist, dass die Kennzeichnung der Ratten bereits vor dem 18. Dezember 2011 durch den Tierpfleger Jürgen Franke, b. b., die Erfassung der Gewichte und der Radioaktivität der Ratten in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF) erst am 19. Dezember 2001 erfolgte. Das Laborbuch der Zeugin Dr. Barbara Hoppe weist Mittwoch, den 19. Dezember 2001 als Tag der Probennahme aus. Dass Herr Dr. Savaskan nicht anwesend war, beweisen die Aufzeichnungen der

Zugangskontrolle des Kontrollbereichs der Nuklearmedizin des UKBF.

Beweis: Beiziehung der Aufzeichnungen der Zugangskontrolle des Kontrollbereichs der Nuklearmedizin des UKBF (werden 30 Jahre archiviert)

Die Angaben widersprechen auch den Aufzeichnungen und Angaben, die der Kläger gegenüber dem Zeugen Dr. Hubert Rehm kommuniziert hat:

„Er, Savaskan, habe die Hirne und Hoden von Kühbacher erhalten und am 20.12.01 und 14.1.02 im Isotopenlabor der Anatomie und Biophysik geschnitten. Am 20.12.01 das Se+ Hirn und am 14.1.02 Se- Hirn und Se- Hoden. Von Se+ Hoden habe er keine Schnitte gemacht. Die Objekträger seien mit seiner Handschrift bzw. der seiner Laborantin Winkler beschriftet worden (Zur Erinnerung: Kühbacher sagt, er habe geschnitten und die Objekträger beschriftet). Savaskan weiter: Die Aufsicht habe der Strahlenschutzbeauftragte Ninnemann gehabt. Den anfallenden radioaktiven Abfall habe Ninnemann abklingen lassen. In der Tat steht in Savaskans Laborbuch von 2001-2002: „20.12.01, Donnerstag. Se+ Tier geschnitten, 10 mm Durchmesser, fixierung nach ISH-Protokol mit Ethanol-Reihe. Schnitte strahlen nicht, Reste auch nicht, das Se+ Hirn jedoch schon etwas Se- Hirn im Januar.“

Die Behauptung des Klägers, dass der Strahlenschutzbeauftragte Dr. Olaf Ninnemann den angefallenen radioaktiven Abfall habe abklingen lassen, ist ebenfalls unwahr.

Ferner hätte eine densitometrische Analyse erst nach Exposition und Entwicklung der Autoradiographien erfolgen können, nicht also bereits am 18. bzw. 20. Dezember 2011.

In Wahrheit enthalten die Laborbücher des Klägers keine Angaben über die Analysen der Gehirnschnitte.

1.b.

Der Kläger hat sowohl im Manuskript Ms1 V5 als auch im Manuskript Ms2 falsche n-Zahlen angegeben. Wenn der Kläger sich mit seinem Unterlassungsbegehren also nicht auf die Äußerungen des Beklagten bezüglich der Falschangaben im Manuskript Ms1 V5 bezieht, so steht dies im Widerspruch zu den unter 2. gemachten Ausführungen.

2.

Die Nicht-Existenz der folgenden vom Kläger im Manuskript Ms1 V5 beschriebenen Verhaltensbeobachtung muss der Beklagte nicht beweisen:

“Behavioural and locomotion monitoring Selenium deficient and adequate rats were video time lapse monitored overnight. For motorcoordination, time and accuracy on grid walk and narrow beam line was measured.”

Den Beweis negativer Tatsachen wie in diesem Fall hat der Anspruchsteller also der Kläger zu erbringen.

3.

Die als Teilplagiat inkriminierten Passagen beziehen sich sowohl auf einen Teil des Textes, der wörtlich plagiiert worden ist, als auch auf mehrere Abbildungen des streitgegenständlichen Manuskriptes. Dass der Beklagte den Begriff des Teilplagiats im

Sinne der hierfür maßgeblichen wissenschaftlichen Regeln (Anlage B 35) verwendet hat, wurde bereits vorgetragen.

Der vom Kläger bemühte wissenschaftsphilosophische Diskurs verleugnet einerseits die Rolle des „tatsächlich durchgeführten Experiments“ und offenbart andererseits eine anmaßende aber auch zugleich unwahre Beschreibung der Rolle des Klägers bei dem streitgegenständlichen Experiment, die sich in Wahrheit auf die Exposition und Entwicklung der Röntgenfilme beschränkt. Die vom Kläger auch in seiner eidesstattlichen Versicherung aufgestellte Behauptung, er hätte die Experimente selbst durchgeführt, ist unwahr. Ebenso sind die Tatsachenbehauptungen des Klägers in der folgenden Textpassage seines Schriftsatzes vom 07. April 2011 bezüglich des streitgegenständlichen Experiments mit dem Radionuklid Selen-75 unwahr:

„Die Beiträge, die der Beklagte im neuen Schriftsatz darlegt, nämlich die nasschemische Präparierung des Radionukleids Se-75, die Schockfrierung der Organe, die Fertigung von Gewebeschnitten und die densitometrische Auswertung sind nicht allein von dem Beklagten erbracht worden. Tatsächlich hat der Kläger die für seinen Beitrag erforderlichen Experimente selbst durchgeführt (siehe oben).“

Der Kläger hatte weder die Befugnis zum Betreten des Kontrollbereichs noch hat er den Kontrollbereich des Hahn-Meitner-Instituts je betreten, in dem die nasschemische Präparierung des Radionuklids Se-75 nach der Bestrahlung im Forschungsreaktor erfolgte.

Beweis: Zeugnis des Leiters des Strahlenschutzes des Hahn-Meitner-Instituts, Herrn Dr. Guido Buchert,

Abteilung Strahlenschutz, Hahn-Meitner-Platz 1,
14109 Berlin

Der Kläger hat die Organe nicht schockgefroren. Er war am 19. Dezember 2001 auch nicht im Kontrollbereich der Nuklearmedizin des UKBF anwesend, als der Beklagte die Schockfrierung der Organe in flüssigem Stickstoff vornahm.

Beweis: Zeugnis der Frau Dr. Barbara Hoppe, b. b. und des Herrn Jürgen Franke, b. b.

Der Kläger hat die Gewebeschnitte auch nicht selbst am 20. Dezember 2001 und im Januar 2002 geschnitten, wie er mittels Eintragung in seinem Laborbuch behauptet:

„20.12.01, Donnerstag. Se+ Tier geschnitten, 10 mm Durchmesser, fixierung nach ISH-Protokol mit Ethanol-Reihe. Schnitte strahlen nicht, Reste auch nicht, das Se+ Hirn jedoch schon etwas. Se- Hirn im Januar.“

Bezeichnenderweise enthält diese Eintragung vom 20. Dezember 2001 bereits eine Darstellung für den Januar des Folgejahres. Dass die Schnitte nicht strahlen würden, widerspricht einerseits der Physik aber auch seiner Darstellung gegenüber dem Zeugen Dr. Hubert Rehm:

„Savaskan hat die Filme am 31.10.02 (Hoden von Se- Ratten für 15 Tage) und am 18.9.02 (Se- Hirne) exponiert. Die lange Zeit zwischen Schneiden und Exponieren erklärt er mit der hohen Radioaktivität der Schnitte, die er erst habe abklingen lassen wollen; er habe die Schnitte allerdings auch schon vorher exponiert. Pdfs dieser Filme liegen Laborjournal vor.“

Auch dass der Kläger die streitgegenständlichen Gewebeschnitte nach ISH-Protokoll nasschemisch fixiert haben will, steht im Widerspruch zum Material und Methodenteil der Manuskripte und zum Wort "luftgetrocknet" auf einem der Objektträger. Bei einer nasschemischen Behandlung in einer sogenannten Alkohol-Reihe wäre das Gewebe zwar „fixiert“, das Se-75 in der Cerebrospinalflüssigkeit der Ventrikel der nur einige Mikrometer dünnen Gewebeschnitte aber mit dieser vom Objektträger gelöst und ausgewaschen worden.

Beweis im Bestreitensfalle:

Klinische Liquordiagnostik, Verlag: Gruyter, Walter De Gmbh, Zeugnis des Herrn Dr. Olaf Ninnemann, b. b., der Frau Dr. Barbara Hoppe, b. b. und des Herrn Dr. Hubert Rehm, b. b.

Bezüglich der abenteuerlichen Argumentation des Klägers, dass ein vermeintlicher Vortrag aus dem Jahre 2002 sein Urheberrecht an dem vom Beklagten durchgeführten Experiment aus dem Jahre 2001 begründet, bei dem der Kläger lediglich Röntgenfilme exponiert und entwickelt hat bzw. entwickeln ließ, sei folgendes angemerkt: Von den insgesamt 47 Publikationen, die in der Liste der Referenzen des Manuskriptes Ms2 aufgeführt sind, hat der Kläger 36 (= 77%) aus dem vom Beklagten verfassten Manuskript kopiert. Dass es sich um Kopien handelt, beweist der Unterschied in der Formatierung der vom Beklagten erstellten Referenzen zu den „neuen“ vom Kläger eingefügten Referenzen:

vom Beklagten übernommene Referenz:

“Chen, J. and Berry, M. J. (2003) Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem*, 86, 1-12.”

vom Kläger eingefügte Referenz:

„Eyüpoglu IY, Hahnen E, Buslei R, Siebzehnrübl FA, Savaskan NE, Lüders M, Tränkle C, Wick W, Weller M, Fahlbusch R, Blümcke I. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) has potent antiglioma properties in vitro, ex vivo and in vivo. *J Neurochem.* 2005; 93(4):992-9.“

Im Text des Manuskriptes weist die entsprechende Referenz darüber hinaus eine falsche Angabe der Jahreszahl der Publikation auf:

„Rat, mouse and human organotypic hippocampal slice cultures (OHSCs) were prepared and maintained according to the interface technique as described in detail (Eyüpoglu et al., 2006).“

Bezeichnenderweise sind in der Liste der Referenzen im Manuskript Ms2 auch die folgenden Publikationen aufgeführt, die der Kläger vom Beklagten „übernommen“ hat aber im Text des Manuskriptes Ms2 gar nicht mehr erwähnt werden. Hier ist davon auszugehen, dass der Kläger vermutlich vergessen hat, diese Angaben in der Liste der Referenzen zu löschen.

”Andersen, O. M., Yeung, C. H., Vorum, H. et al. (2003) Essential role of the apolipoprotein E receptor-2 in sperm development. *J Biol Chem*, **278**, 23989-23995”

”Klivenyi, P., Andreassen, O. A., Ferrante, R. J. et al. (2000) Mice deficient in cellular glutathione peroxidase show increased vulnerability to malonate, 3-nitropropionic acid, and 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *J Neurosci*, **20**, 1-7.”

“Motsenbocker, M. A. and Tappel, A. L. (1984) Effect of dietary selenium on plasma selenoprotein P, selenoprotein P1 and glutathione peroxidase in the rat. *J Nutr*, **114**, 279-285.”

„Schweizer, U., Schomburg, L. and Savaskan, N. E. (2004b) The neurobiology of selenium: lessons from transgenic mice. *J Nutr*, **134**, 707-710.”

Zu den vom Kläger kopierten Referenzen zählen auch 17 Publikationen aus den Jahren 2003 bis 2007, auf die sich der Beklagte in seinem von ihm erstellten Manuskript bezieht.

Beweis: Textvergleich, **Anlage B 5**

Da der Beklagte die Ergebnisse seiner Experimente auch in Bezug auf diese 17 Publikationen aus den Jahren 2003 bis 2007 erörtert, ist ein Urheberrechtsanspruch am Manuskript des Beklagten kaum durch einen vermeintlichen „Vortrag“ des Klägers aus dem Jahre 2002 zu begründen. Schon aufgrund allgemein anerkannter physikalischer Gesetze kann ein vermeintlicher Vortrag aus dem Jahre 2002 weder eine „konzeptionelle“ Grundlage für Experimente aus dem Jahre 2001 noch eine schöpferische Leistung in Form der Auseinandersetzung mit noch nicht existierenden Publikationen aus der Zukunft darstellen.

Der vom Kläger kopierte und vom Beklagten verfasste Text stellt eindeutig die geistige Leistung des Beklagten und nicht die des Klägers dar, der lediglich per „Copy and Paste“ Textpassagen einschließlich der Literaturzitate aus dem vom Beklagten erstellten Manuskript Ms1 V4 in „sein“ neues Manuskript Ms2 kopiert hat. Dass er dabei auch Textpassagen kopiert hat, die in seinem Manuskript Ms2 keinen Sinn mehr machen, da der entsprechende

Versuch vom Kläger gar nicht durchgeführt worden ist und im Manuskript Ms2 auch nicht dargestellt wird, ist bemerkenswert:

“The spatial resolution of the imaging analyzer amounts to 50 x 50 micrometer².”

Weder stand dem Kläger ein als „imaging analyzer“ bezeichnetes Gerät zur Auswertung von radioaktiven Proben in seinem Labor zur Verfügung, noch wurden entsprechende Experimente mit diesem Gerät von ihm durchgeführt.

Beweis: Zeugnis des Herrn Dr. Olaf Ninnemann, b. b. und der Frau Dr. Barbara Hoppe, b. b.

“Quantitative analysis of the ⁷⁵Se activity per area in 10 distinct brain regions of selenium deficient and adequate rats.” Eine quantitative Auswertung der selenadäquat ernährten Ratten wurde vom Beklagten nicht vorgenommen.

Beweis: Ausdruck der EXCEL-Datei der vermeintlichen densitometrischen Auswertung der Autoradiografien der Gewebeschnitte, beigezogen seitens des Gerichts

Dass der Kläger nicht „geistiger Schöpfer“ des streitgegenständlichen Tierversuchs mit der sich anschließenden densitometrischen Auswertung der vom Kläger erstellten Gewebeschnitte sein kann, beweisen die vom Kläger kopierten Textpassagen des Versuchsprotokolls, die der Beklagte verfasst hat und im Folgenden im Fettdruck hervorgehoben sind:

„Animal treatment, radiolabeling and sample preparation. The animal experiments were carried out in accordance with the German and European legislation

on animal protection. A total number of 8 adult male Wistar rats (Charles River, Sulzfeld, Germany) were used and were maintained under local regulations as described (Savaskan et al., 2003). Selenium-deficient diet containing a maximum of 2–5 g Se/kg, and selenium adequate controls received a selenium-adequate diet according to RDA in humans, which consisted of the same basal diet with 300 g Se/kg added as sodium selenite (MP Biomedicals, formerly ICN Biochemicals, Cleveland, Ohio, USA). Analysis of selenium concentrations in the diets was performed as formerly described (Behne et al. 1994). The animals were labeled in vivo by intraperitoneal injection of 0.5 ml of [⁷⁵Se]-selenite solution containing 1 g selenium. Anaesthesia was performed with Isofluran (CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe, Germany) and rats were sacrificed by injection of an overdose of Nembutal (Sanofi Pharma, Munich, Germany). Testis together with epididymides and brain were prepared, immediately shock frozen in liquid nitrogen and stored at -80 °C.

Neurochemical imaging and autoradiographic analysis

Brain and testis tissue were cryocut and saggital cryosections of 10 µm and 12 µm were prepared and placed on SuperFrost® Plus glass slides (Menzel, Braunschweig, Germany). After autoradiographic exposure, Nissl staining was performed with cresyl violet. The radionuclide ⁷⁵Se has a half-life of 119.8 days and decays by electron capture into stable ⁷⁵As. The spatial resolution of the imaging analyzer amounts to 50 × 50 micrometer². For the autoradiographic imaging of the ⁷⁵Se, slides were exposed to Kodak X-OMAT AR X-ray films for 7 to 30 days.”

Tatsache ist, dass der Kläger auch eine Textpassage einschließlich Rechtschreibfehler kopiert hat, und dass darin Gewebeschnitte beschrieben werden, die in seinem Manuskript gar nicht gezeigt werden, nämlich „sagittale“ Kryoschnitte.

Sowohl der Tierversuch als solches als auch die Etablierung des Tiermodells der Selenmangelratte geht auf den Doktorvater des Beklagten, Herrn Prof. Dr. Dietrich Behne zurück. Dass die Idee und das Konzept der bildgebenden Autoradiographie der mit dem Radionuklid Selen-75 markierten Gewebeschnitte dem Beklagten zuzuordnen sind und nicht dem Kläger, ist bereits durch die Zeugen bewiesen.

Der Kläger beansprucht die geistige Urheberschaft für Versuche mit einem Radionuklid, mit dem er bis zum Kooperationsbeginn mit dem Beklagten nie zu tun hatte. Für den Umgang mit derartigen Gammastrahlern besaß weder er noch sein Institut die erforderliche Umgangsgenehmigung. Auch musste er sich im Unterschied zum Beklagten auch nicht jährlich einer aufwendigen Ganzkörpermessung aufgrund des offenen Umgangs mit derartigen Radionukliden unterziehen. Im Unterschied zum Beklagten, der bereits während seiner Diplomarbeit im Jahre 1994 an einem Forschungsreaktor mit Radionukliden arbeitete und im Studium entsprechende Wahlfächer belegte, hat der Kläger lediglich Grundkenntnisse im Rahmen seines Medizinstudiums erworben. Auch weisen die Publikationen, an denen er bis 2002 als Autor beteiligt war, keine Versuche mit dem Radionuklid Selen-75 auf. Nicht zuletzt beinhaltet die vom Beklagten verfasste und im Jahr 2004 veröffentlichte Dissertation entsprechende Abbildungen des hier streitgegenständlichen Experiments.

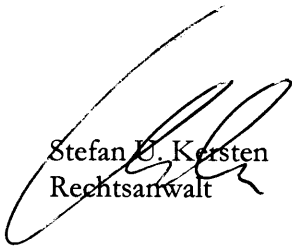
Die vom Kläger kopierten Textpassagen der Diskussion, die der Beklagte verfasst hat und im Folgenden im Fettdruck hervorgehoben sind, beweisen unter Berücksichtigung der mangelnden Qualifikation des Klägers auf dem Gebiet der Radioanalytik, dass der Beklagte Urheber der entsprechenden Textpassagen ist:

“The suitability of a radioisotope for in vivo tracer studies is determined by the physical properties of its radioactive decay. The half-life of 119.8 days and the properties of the emitted radiation of ^{75}Se are indeed very appropriate for such studies. First, the radioactive decay data of this radionuclide allows detection limits that cannot be reached with other analytical methods. Due to the high detection efficiency of radioanalytical methods, single atoms of radionuclides can be identified, whereas other element analytical methods often require a million or more atoms for detection (Adelstein & Manning 1995). In humans, the application of ^{75}Se was mostly related to cancer studies using this radiotracer as a tumor marker in general (Cavalieri et al. 1966; D'Angio et al. 1969). In studies using rodents the size of the typically investigated samples, i.e. whole organs, was limited by the geometry requirements of the detector allowing only the investigation of separated gross anatomical regions of the brain. In difference to such bulk analytical approaches our autoradiographic method enables a spatial resolution at the regional and cellular level which could be linked to histological features of the investigated tissue. In a comparable approach by Trapp and Millam (1975) the ^{75}Se distribution in the central nervous system was addressed but lack of spatial resolution restricted the

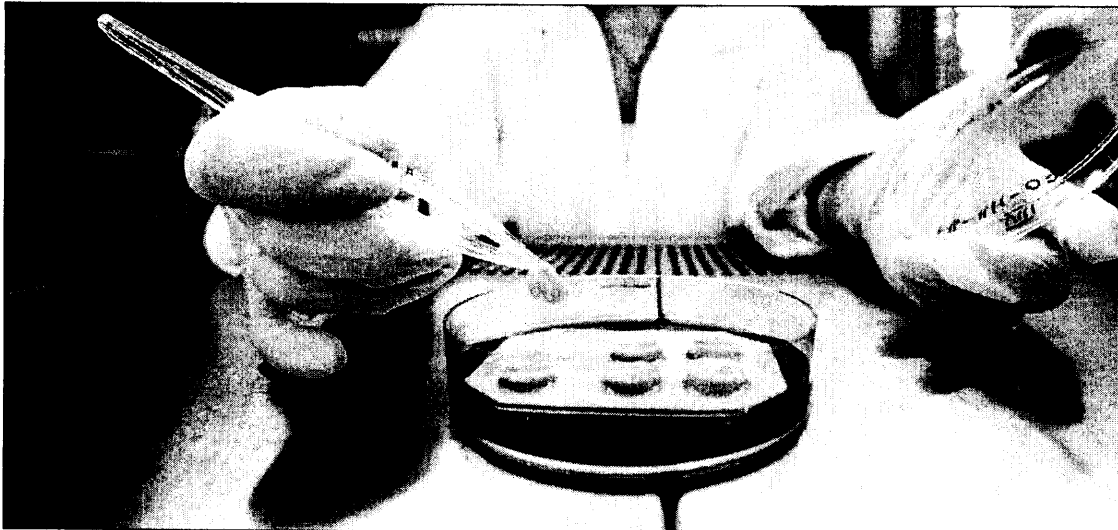
measure to gross anatomical systems such as cortex without further regional refinement."

"In confirmation with earlier studies (Burk et al. 1972) we could show that the absorbed amount of ⁷⁵Se into the brain depends on the selenium status and shows a significant higher quantity in selenium deficient rats."

"Indeed, the choroid plexus plays a prominent role in regulating of the homeostasis of other trace elements such as zinc (Wang et al. 2004) and manganese (Takeda et al. 1994)."



Stefan U. Kersten
Rechtsanwalt



Gesetze des Labors: In Medizin und den Naturwissenschaften sind Präzision und Redlichkeit gefragt. Immer wieder werden Fälle von Fälschung und Manipulation bekannt. Foto: Alex Kraus, vario images

Dr. med. nachgebessert

Die Berliner Charité gibt zwei Ärztinnen Gelegenheit, ihre fehlerhaften Doktorarbeiten zu korrigieren und erneut einzureichen

Von Christina Berndt

Seit Putsch in Doktorarbeiten zum öffentlichen Thema geworden ist, mehr sich das Unbehagen an den Universitäten. Was geschieht, wenn Fehler oder Täuschungen in Dissertationen ans Tageslicht kommen? Eine ungewöhnliche Lösung hat nun ausgerechnet die Charité im Blick, die in zahlreichen Fällen Fälschungsskandale verwickelt ist: Demnach lassen sich Doktorarbeiten nachbessern wie ein Hausaufsatz, auch wenn die Promotion Jahre zurückliegt. So zumindest schlägt es die Promotionskommission des Berliner Universitätsklinikums nun in zwei Fällen vor: Sie hat sich mit den Arbeiten zweier Ärztinnen befasst, die im Jahr 2006 von der Charité promoviert wurden. Inzwischen hatten Wissenschaftler in beiden Dissertationen Ungereimtheiten entdeckt: Rohdaten und publizierte Daten passen zum Teil nicht zusammen. Die beiden Arbeiten enthielten „nicht unerhebliche Mängel, die grundsätzlich einen Entzug des Doktorgrades rechtfertigen könnten“, lautet auch das Fazit der Charité. Unangenehm für das altberühmte Klinikum: Doktorvater im ersten Fall ist Rudolf Tauber, der bis vor wenigen Tagen Prodekan für Forschung war. Doktorvater im zweiten Fall sein Vorgänger Robert Nitsch, der jetzt in Mainz wirkt.

Den beiden Ärztinnen müsse ihr Titel trotzdem nicht gleich aberkannt werden, entschied die Kommission nun. Sie möchte ihnen zehn Monate Zeit zum Nacharbeiten geben und droht zugleich: Sollten sie sich nicht darauf einlassen, siehe ihr Titel doch noch auf dem Spiel. Außerdem müssten sie ihre aufgebesserten Dissertationen erneut begutachten lassen.

Solche Maßnahmen aber sind im Promotionswesen gar nicht vorgesehen. „Die Entscheidung ist höchst ungewöhnlich“, sagt Wolfgang Löwer, von der

deutschen Forschungsgemeinschaft eingesetzter Ombudsmann für die Wissenschaft. Die Doktorinnen sollten wohl „im Nachhinein die Voraussetzung dafür schaffen, dass die Charité ihnen damals den Titel verlieh“, so der Bonner Juraprofessor und Experte für Wissenschaftsrecht. Die Uni könne sich aber „um die Frage, ob der Titel zu Recht verliehen worden ist, nicht herumdrücken.“

Nur wenn die Promotion rechtswidrig war, könne der Titel aberkannt werden, sagt Löwer. Rechtswidrig sei eine Promotion insbesondere, wenn der Doktorand getäuscht habe. „Dummheit oder Fahrlässigkeit sind dagegen kein Grund für den Titelentzug.“ Auch der Potsdamer Hochschulrechtler Matthias Dornbort betont: „Ist der Verwaltungsakt der Promo-

tion vollzogen, kann er nur durch Titelentzug rückgängig gemacht werden. Eine Korrektur ist möglich, sie kann aber allenfalls freiwillig sein.“

Die unentschiedene Entscheidung der Charité fällt in eine Zeit, da der Wert von Promotionen ohnehin in Frage steht. Unter besonderem Rechtfertigungswang stehen medizinische Dissertationen. Sie erreichen oft kaum das Niveau von Diplomarbeiten in anderen Fächern. Außerdem kommt in der Medizin allerdings ebenso wie in den Naturwissenschaften häufig das Plagiat vor. Die unethische Arbeit handelt, ist das größte Problem hier die Datenfabrikation oder -manipulation.

Immer wieder werden Fälschungsvorfälle laut. Auffallend häufig gegenwärtig aus der Schule der Charité. Einer der größten aktuellen Skandale betrifft

die Immunologin Silvia Bulfone-Paus vom Forschungszentrum Borstel, die bereits zwölf Publikationen zurückziehen musste, sie war früher am Klinikum Benjamin Franklin tätig, das heute zur Charité gehört. Schwere Vorwürfe treffen auch den Erlanger Neuroanatom Nicolai Savaskan, der wie eine der zwei jetzt zur Nacharbeit aufgerufenen Ärztinnen bei Robert Nitsch an der Charité arbeitete. Und Thomas Skutella von der Uni Heidelberg ist in Bedrängnis, weil er seinen aufsehenerregenden Fund von speziellen Zellen aus dem Hoden nicht reproduzieren kann. Skutella arbeitete während seiner Habilitation bei Nitsch und betreute Savaskan. Bulfone-Paus, Savaskan, Skutella und Nitsch bestreiten bis heute jegliche vorsätzliche Datenmanipulation.

Die Vorwürfe gegen Savaskan sind bereits drei Jahre alt und bis heute nicht abschließend geklärt. Kritiker werfen der Charité deshalb vor, nicht genügend Kraft in die Aufklärung zu stecken. Dazu kommt nun der unentschiedene Umgang mit den beiden Doktorarbeiten. „Ich bin schlicht und ergreifend entsetzt“, sagt Alexander Lerchl, Biostatistiker an der Jacobs Universität Bremen, der im Auftrag der Charité ein Gutachten zur Dissertation aus den Tauber-Labor verfasst hat. In der Arbeit geht es um die Schädigung von Zellen durch Handystrahlung. „Es wurden Daten manipuliert und zum Teil sogar fabriziert“, sagt Lerchl. „Mit unschuldigen Versehen ist das nicht zu erklären. Wie kann es sein, dass der Titel da nicht aberkannt wird?“

Die Promotionskommission habe sich ihre Entscheidung nicht leicht gemacht, betont Ulrich Dirnagl, einer der Mitglieder. Der Neurowissenschaftler unterrichtete Studenten an der Charité in guter wissenschaftlicher Praxis – er bringt ihnen bei, wie sie Daten sauber erfassen und auswerten. „Die Arbeit zum Mobilfunk enthält zweifelslos schwere Verstöße gegen die gute wissenschaftliche Praxis“, sagt Dirnagl, „aber eine externe Kommission konnte keine betrügerische Intention feststellen.“ Deren Urteil sei milder ausgefallen als das Lerchls. Allerdings gibt die Charité es nicht heraus und nennt die Mitglieder nicht, um sie vor einer „Schlammochter“ zu bewahren, sagt Ombudsmann Karl Sperling. Ansonsten möchte er sich ebenso wie Doktorvater Tauber nicht äußern.

Dem Votum der externen Kommission habe sich die Promotionskommission jedenfalls angeschlossen, sagt Dirnagl. Sie sei mehrheitlich der Meinung gewesen, dass sich die Dissertation durch Umarbeitung retten lasse. Dabei habe sie neben ihrer Verantwortung für die Wissenschaft auch ihrer Verantwortung für die

Der Umgang mit Daten ist in vielen Labors „desaströs“, sagt ein Neurowissenschaftler.

junge Artin Rechnung getragen. „Es kann ja nicht darum gehen, deren Leben zu zerstören“, sagt ein Mitglied, das ungeannt bleiben will. Schließlich seien die Vorfälle gegen die gute wissenschaftliche Praxis dem Doktoranden, „der naiv in seine Arbeitsgruppe gerate und sich den Gepflogenheiten seines Betreuers anpassen“, am wenigsten anzulasten.

Die zweite strittige Dissertation hat mit den Vorwürfen gegen Savaskan zu tun. Die Doktorarbeit ist im Wesentlichen identisch mit einer Publikation im FASEB Journal, deren Erstautorin die Ärztin ist. Seniorautoren sind Savaskan und Doktorvater Nitsch. In dem Papier geht es um ein Protein namens Nogo, dessen Erforschung Querschnittsgelähmten helfen könnte. Mindestens eine Abbildung ist falsch. „Der Verdacht vorsätzlicher Datenfälschung oder Datenverfä-

schung ist dringend“, stellt eine Untersuchungskommission der Charité fest. Eine Korrektur könne „die Mängel nicht ausgleichen“. Das Berliner Verwaltungsgesetz hat diese Feststellung allerdings für unrechtmäßig erklärt. Anders als in anderen Bundesländern gebe das Berliner Hochschulgesetz Unis nicht das Recht, Forschungsarbeiten einer wissenschaftlichen Kritik zu unterziehen und diese publik zu machen. Wissenschaftler müssten so etwas untereinander austragen. Zu den Fälschungsvorfällen will die Ärztin der SZ nichts sagen. Nitsch und Savaskan weisen sie von sich: „Es handelt sich lediglich um einen Darstellungsfehler, der durch ein Korrektogramm leicht zu beheben ist“, sagt Nitsch.

Korrekturen sind jedoch bei Doktorarbeiten unüblich. Die Entscheidung der Promotionskommission sieht Ulrich Dirnagl daher auch als Anstoß, solche Korrekturprozesse zu etablieren. Trotzdem ist ihm dabei nicht ganz wohl. „Mir persönlich ging die Einschätzung zu weit, dass sich die Dissertationen einfach nachbessern lassen“, sagt er. Die Fehler seien „durchaus stattdessen“ „Wortfälschungen“ im Präzedenzfall geschaffen, den andere Doktorväter für sich in Anspruch nehmen. „Vielleicht kommt bald der nächste, der nicht eine, sondern drei Abbildungen verdreht hat. Was machen wir dann?“

Der Umgang mit Daten sei in vielen Labors „desaströs“, Leidtragende können am Ende sogar Patienten sein. „Wir laufen zum Teil in ungenutzte klinische Studien hinein, weil die Grundlagen nicht sauber erforscht sind“, sagt Dirnagl. Eine Hoffnung aber gibt es: Dass die Unis aus dem aktuellen Promotionsputsch ihr Lehren ziehen. So hat die Charité ein Büro für gute wissenschaftliche Praxis eingerichtet. Ihre neue Promotionsordnung sieht schärfere Kontrollen vor. Dirnagl sagt, derzeit hätten Betreuer und Doktoranden „massive Panik“.

„Disziplin für Schriftzeichen“

Lehramtsstudenten in Köln lernen Japanisch

Seit Oktober gibt es an der Abteilung Japanologie der Uni Köln den bundesweit ersten Lehramtsstudiengang Japanisch. In fünf Jahren können sich die Studenten dort zum „Master of Education“ ausbilden lassen. Die Japanologie-Praktikanten Ehmcke hat den Studiengang mit aufgebaut.

SZ: Was reizt Lehramtsstudenten an Japanisch?

Ehmcke: Sicher das Interesse an der Sprache, aber auch der Wunsch, etwas anderes als die Standardfächer Deutsch oder Geschichte hinzunehmen. Wir haben zwölf Studenten aufgenommen. Manche haben schon ein paar Semester Japanologie studiert. Mindestens die wissen, wie schwierig das ist.

SZ: Reichen sechs Wochenstunden, um Sprache und Schrift zu lernen?

Ehmcke: Acht wären uns lieber gewesen, erst seit dem Bachelor- und Masterstudium eingeführt wurde, sind es auch bei den Japan-Studien nur noch sechs. Aber das reicht schon. Wir kooperieren eng mit der Japan Foundation der japanischen Regierung, die auch diese Professur in den ersten drei Jahren mitfinanziert. Unsere Dozenten sind als Hochschullehrer für Japanisch als Fremdsprache geschult. Für diese Sprache braucht man viel Disziplin. Im Bachelor schaffen wir neben den beiden Silbenschriften nur 800 bis 1000 Schriftzeichen, die restlichen von den 2136 offiziellen Schriftzeichen, die nach japanischer Schreibung lernen müssen, lernt man erst im Master.

SZ: Wie unterrichtet man Japanisch?

Ehmcke: An den Schulen wird viel mit Animé und anderen visuellen Materialien gearbeitet, da hat sich viel getan.

SZ: Kommt der Studiengang nicht zu spät?

Ehmcke: Japan ist doch die Japan-Hype vorbei – China ist wichtiger.

Ehmcke: Ich bin optimistisch. Die Eltern rufen ihren Kindern zwar, Chinesisch zu lernen. Aber die Schüler sind durch Manga, Nintendo und so weiter viel mehr auf dem populärkulturellen Japan-Trip. Das merken wir immer, wenn wir eine Kinderuni veranstalten.

SZ: In Nordrhein-Westfalen, wo viele Japaner leben, bieten 13 Schulen Japanisch an. Wie ist es anderswo?

Ehmcke: In Frankfurt gibt es eine Schule, auch in Bayern, Berlin und Hamburg. Bundesweit haben etwa 50 Schulen Japanisch auf dem Lehrplan.

SZ: Gehen die Studenten nach Japan?

Ehmcke: Ein Japansemester ist Pflicht. Wir raten, länger zu bleiben. Lehrer können nicht Schülern etwas über Japan erzählen, sie müssen dort gewesen zu sein. Es geht auch um Landeskunde und interkulturelle Kommunikation.

SZ: Kann man das so einfach lernen?

Ehmcke: Die Sprache ist die Grundlage, aber im Studium gibt es auch viele inhaltliche Kurse. Wenn man dann eine Weile in Japan lebt, kann man das auch an die Schüler vermitteln.

SZ: Hat Fukushima etwas verändert?

Ehmcke: Einige Studenten waren zu dem Zeitpunkt dort, nur wenige sind auf Druck ihrer Familien zurückgekommen. Bis jetzt habe ich nicht gehört, dass Studenten geplante Japan-Aufenthalte verschieben wollten. Ich hoffe aber, dass die Katastrophe in Japan selbst etwas verändert. Ich verstehe nicht, wie ein Land, das zwei Atombomben erlebt hat, 54 Atommeiler bauen kann. Aber die Japaner sind eben sehr technikliebend.

Interview: Marlene Weiss



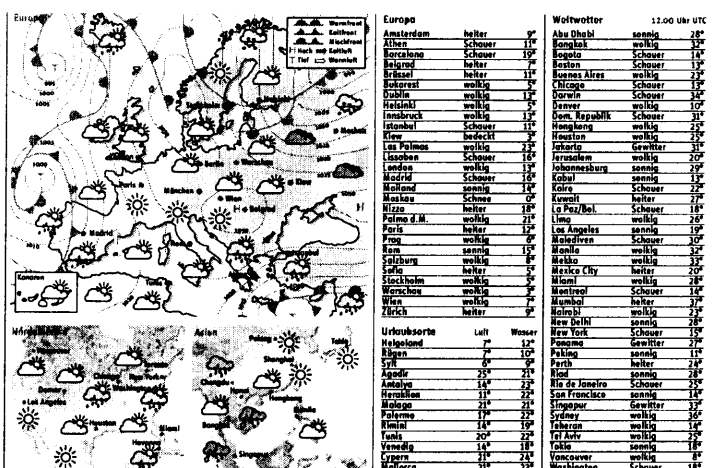
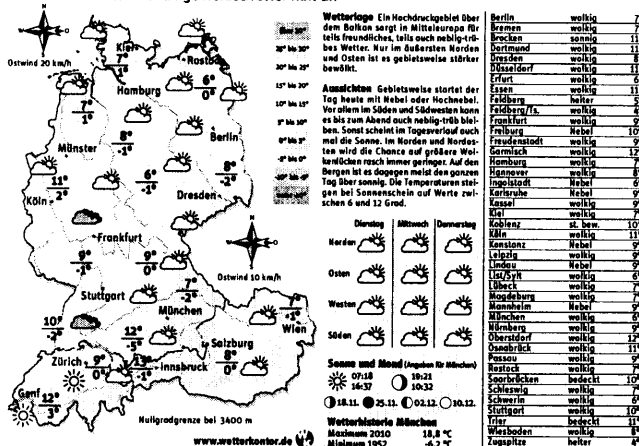
Flying home for Christmas.

Nur vom 15. - 17.11.: günstig mit dem Weihnachtstarif nach Hause zu Ihren Liebstem.



airberlin.com
Your Airline.

Das Wetter heute: Das ruhige Herbstwetter hält an



Berliner Zeitung

CHARITÉ BERLIN

Wissen - 12.11.2011

Die im Dunkeln sieht man nicht



Weißer Kittel, Stethoskop – das macht noch immer Eindruck. Medizinische Forschung bringt zudem noch Prestige und Geld.
Foto: ddp

Von Thorkit Treichel

Die Berliner Charité will Fälschungsvorwürfe aufklären – darf das aber offenbar nicht. Denn obwohl sich manche Forscher im Zwielficht bewegen und Arbeiten mit fragwürdigen Ergebnissen produzieren, gibt es offenbar keine hinreichende Rechtsgrundlage zu ihrer Ahndung.

Berlin soll in der medizinischen Forschung wieder im besten Licht dastehen, nicht zuletzt durch die geplante Fusion der Charité mit dem Max-Delbrück-Centrum der Helmholtz-Gemeinschaft. Aber dass im Wissenschaftsbetrieb nicht immer alles strahlt und glänzt, scheint dabei aus dem Blick geraten zu sein. Dass manche Forscher sich auch im Zwielficht bewegen und Arbeiten mit fragwürdigen Ergebnissen produzieren, darauf ist Berlin wohl nicht eingestellt. So gibt es offenbar keine hinreichende

Rechtsgrundlage zur Ahndung wissenschaftlichen Fehlverhaltens. Mit der Folge, dass die Charité, die seit nunmehr zweieinhalb Jahren versucht, Fälschungsvorwürfe aufzuklären, dazu nicht befugt ist. Zu diesem Urteil ist jetzt das Verwaltungsgericht in einem Eilverfahren gekommen (Az. VG 12 L 1036.1).

Keine gesetzliche Grundlage

„In Berlin fehlen die rechtlichen Grundlagen, um Untersuchungskommissionen einzurichten, die wissenschaftliches Fehlverhalten überprüfen“, sagt Rechtsanwalt Professor Matthias Dombert, der den Beschluss gegen die Charité erstritt. Das Gericht kam nämlich zu dem Schluss, dass sich weder im Hochschulgesetz des Landes noch im Universitätsmedizingesetz und der Satzung der Charité dafür entsprechende Regelungen finden.

Nach dieser weitreichenden Entscheidung ist nicht nur die Landespolitik gefordert, die Gesetze zu novellieren. Geklärt werden muss auch, wie weit Aufklärung gehen darf. Denn die Richter haben mit dem Verweis auf die Wissenschaftsfreiheit auch über die Befugnisse von Untersuchungskommissionen entschieden. Und wie es scheint, hat die Charité diese Vorgaben missachtet.

Dombert vertrat Professor Robert Nitsch, der inzwischen an der Universität Mainz tätig ist und bis 2009 Leiter des Instituts für Anatomie und auch Prodekan der Charité war. Seinerzeit wurde an dem Universitätsklinikum eine Untersuchungskommission eingesetzt, um die sogenannte Nogo-Studie, die Gegenstand des Gerichtsverfahrens war, auf mögliche Fälschungen hin zu überprüfen. Nitsch war als verantwortlicher Senior-Autor an diesem Paper beteiligt. Diese Forschung soll der Heilung von Querschnittsgelähmten dienen.

Nitsch wirft der Charité vor, dass auf ihre Veranlassung hin vor kurzem die im Jahr 2003 in einem amerikanischen Fachjournal veröffentlichte Arbeit zurückgezogen wurde. Dies hatte der Biologe und frühere DDR-Bürgerrechtler Professor Jens Reich der Charité empfohlen. Er war im vergangenen Jahr Leiter der zweiten von inzwischen drei eingesetzten Untersuchungskommissionen an dem Universitätsklinikum. Reich hatte gegenüber dieser Zeitung von „einem dringenden Verdacht auf vorsätzliche Manipulierung oder sogar Fälschung von Daten“ gesprochen.

Nicht befugt "Forschungsarbeiten zu bewerten"

Als logische Konsequenz der richterlichen Entscheidung müssten nun aus Sicht von Dombert die Ergebnisse der Untersuchungskommissionen für gegenstandslos erklärt werden. Zudem müsse die Charité das Fachjournal bitten, die Nogo-Studie wieder zuzulassen. Schließlich habe das Gericht befunden, dass die Charité weder die Berichte der Untersuchungskommissionen hätte publik machen noch sich an das Journal wenden dürfen.

Die Charité sei nicht befugt, „Forschungsarbeiten fachlich zu bewerten und einer wissenschaftlichen Kritik zu unterziehen“, heißt es in der Entscheidung. „Denn damit würde sie in unzulässiger Weise in die verfassungsrechtlich geschützte Wissenschaftsfreiheit eingreifen.“ Über die Qualität von Arbeiten müsse die Fachwelt diskutieren, nicht ein Verwaltungsorgan wie die Charité. Nitsch kritisiert zudem, dass, auch wenn die Untersuchungskommissionen rechtmäßig eingesetzt worden wären, sie unzulässig gehandelt hätten. Schließlich sei er nicht angehört worden. Die Charité hatte eine Einbeziehung Nitschs abgelehnt, da deren Ansprechpartner der korrespondierende Senior-Autor der Nogo-Studie, Dr. Nicolai Savaskan, gewesen sei. Er ist ein früherer Doktorand von Nitsch. Bei inkriminierten Publikationen sei es die Regel, den korrespondierenden Autor in die Verantwortung zu nehmen.

Die Nogo-Studie ist nicht die einzige Arbeit von Savaskan, die an der Charité untersucht wurde. Diese überprüfte auch sein im Jahr 2008 zur Veröffentlichung eingereichtes Manuskript über die Selenverteilung im Gehirn von Ratten. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hatte sich das Manuskript ebenfalls vorgenommen und Savaskan im vergangenen Jahr eine schriftliche Rüge ausgesprochen. Der Neuroanatom habe in dem Manuskript unrichtige Angaben gemacht. Er habe den Eindruck erweckt, für die Arbeit mehrere Versuchstiere untersucht zu haben, obwohl er lediglich eine Ratte genutzt hatte. Die Charité zog den an Savaskan ergangenen Ruf eines Professors zurück.

Ziel: vollständige Aufklärung

Savaskan weist alle Fälschungsvorwürfe zurück. Er habe nur nicht angegeben, wie viele Ratten er untersucht habe. Auch Nitsch bestreitet, gefälscht zu haben. „In der Nogo-Studie wurde lediglich eine Grafik falsch abgebildet. Das ist ein Fehler, den ich sehr bedauere und der inzwischen im Zuge eines Erratums korrigiert wurde“, sagt er. Nitsch erwägt nun, Schadensersatz von der Charité zu fordern. Es sei ein Skandal, wie eine der größten deutschen Behörden sein Grundrecht auf Forschungsfreiheit und damit seinen Ruf beschädigt habe, sagt er. Besonders verwundert sei er über die öffentlichen Äußerungen von Jens Reich. „In seiner Funktion als Leiter der Untersuchungskommission hätte er sich zu unserer Arbeit gar nicht äußern dürfen.“

Auch der Chemiker Dr. Markus Kühbacher hält das richterliche Urteil für nachvollziehbar, obwohl er es war, der den Anstoß zu den Ermittlungen gab. Er behauptet, „dass während der Untersuchungsverfahren Beweismittel unterdrückt beziehungsweise manipuliert worden sind. Das hat mit Wahrheitsfindung in der Tat nur wenig zu tun“. Dass nicht alle Autoren der Nogo-Studie gehört worden seien, deutet er als Versuch, „Savaskan zum Bauernopfer zu machen“. Kühbacher, ein früherer Kooperationspartner Savaskans, sagt, es gebe sehr viel mehr verdächtige Arbeiten, die unter Beteiligung Savaskans oder anderer Wissenschaftler entstanden und bisher immer noch nicht untersucht worden seien.

Die Charité weist die Aussagen Kühbachers als Unterstellung zurück. „Die Charité geht allen bekanntgewordenen Vorwürfen und Verdachtsfällen wissenschaftlichen Fehlverhaltens nach. Ziel ist immer die vollständige Aufklärung“, heißt es. Dazu würden alle vorliegenden Beweismittel und Hinweise herangezogen. Ob die Charité gegen das Verwaltungsgerichtsurteil vorgehen will, ist unklar. Wegen der möglichen weitreichenden Konsequenzen auf den Umgang von Universitäten mit wissenschaftlichem Fehlverhalten würde das weitere Vorgehen geprüft.

Artikel URL: <http://www.berliner-zeitung.de/wissen/charit--berlin-die-im-dunkeln-sieht-man-nicht,10808894,11136822.html>

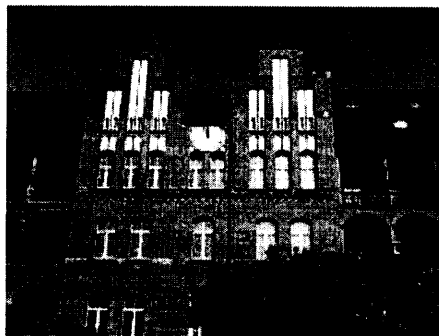
Copyright © 2011 Berliner Zeitung

Frankfurter Rundschau

STREIT AN DER BERLINER CHARITÉ

Wissen - 12 | 11 | 2011

Keine Aufklärung



Ein Nebengebäude der Charité in Berlin.
Foto: dpa

Von Thorkit Treichel

Wissenschaftlicher Streit an der Charité in Berlin: In der sogenannten Nogo-Studie sollen Ergebnisse „manipuliert oder sogar gefälscht“ worden sein. Die Klinik will die Vorwürfe aufklären – darf das aber nicht, weil die rechtlichen Grundlagen fehlen.

Berlin soll in der medizinischen Forschung wieder im besten Licht dastehen, nicht zuletzt durch die geplante Fusion der Charité mit dem Max-Delbrück-Centrum der Helmholtz-Gemeinschaft. Aber dass im Wissenschaftsbetrieb nicht immer alles strahlt und glänzt, scheint dabei aus dem Blick geraten zu sein. Dass manche Forscher sich auch im Zwielficht bewegen und Arbeiten mit fragwürdigen

Ergebnissen produzieren, darauf ist Berlin wohl nicht eingestellt.

So gibt es offenbar keine hinreichende Rechtsgrundlage zur Ahndung wissenschaftlichen Fehlverhaltens. Mit der Folge, dass die Charité, die seit nunmehr bereits zweieinhalb Jahren versucht, Fälschungsvorwürfe aufzuklären, dazu nicht befugt ist. Zu diesem Urteil ist jetzt das Verwaltungsgericht in einem Eilverfahren gekommen (Az. VG 12 L 1036.1).

„In Berlin fehlen die rechtlichen Grundlagen, um Untersuchungskommissionen einzurichten, die wissenschaftliches Fehlverhalten überprüfen“, sagt der Potsdamer Rechtsanwalt Professor Matthias Dombert, der den Beschluss gegen die Charité erstritt. Das Gericht kam nämlich zu dem Schluss, dass sich weder im Hochschulgesetz des Landes noch im Universitätsmedizinengesetz und der Satzung der Charité dafür entsprechende Regelungen finden.

Nach dieser weitreichenden Entscheidung ist nicht nur die Landespolitik gefordert, die Gesetze zu novellieren. Geklärt werden muss auch, wie weit eine Aufklärung gehen darf. Denn die Richter haben mit dem Verweis auf die Wissenschaftsfreiheit auch über die Befugnisse von Untersuchungskommissionen entschieden. Und wie es scheint, hat die Charité diese Vorgaben missachtet.

Charité zog veröffentlichte Arbeit zurück

Matthias Dombert vertrat Professor Robert Nitsch, der inzwischen an der Universität Mainz tätig ist und bis 2009 Leiter des Instituts für Anatomie und auch Prodekan der Charité war. Seinerzeit wurde an dem Uniklinikum eine Untersuchungskommission eingesetzt, um die sogenannte Nogo-Studie, die Gegenstand des Gerichtsverfahrens war, auf mögliche Fälschungen hin zu überprüfen. Nitsch war als verantwortlicher Senior-Autor an diesem Paper beteiligt. Diese Forschung soll der Heilung von Querschnittsgelähmten dienen. Sie bringt nicht nur Prestige, sondern auch viele Drittmittel.

Nitsch wirft der Charité vor, dass auf ihre Veranlassung hin vor kurzem die im Jahr 2003 in einem amerikanischen Fachjournal veröffentlichte Arbeit zurückgezogen wurde. Dies hatte der Biologe und frühere DDR-Bürgerrechtler Professor Jens Reich der Charité empfohlen. Er war im vergangenen Jahr Leiter der

zweiten von inzwischen drei eingesetzten Untersuchungskommissionen an dem Universitätsklinikum. Reich hatte gegenüber dieser Zeitung von „einem dringenden Verdacht auf vorsätzliche Manipulierung oder sogar Fälschung von Daten“ gesprochen.

Als logische Konsequenz der richterlichen Entscheidung müssten nun aus Sicht von Dombert die Ergebnisse der Untersuchungskommissionen für gegenstandslos erklärt werden. Zudem müsse die Charité das Fachjournal bitten, die Nogo-Studie wieder zuzulassen. Schließlich habe das Gericht befunden, dass die Charité weder die Berichte der Untersuchungskommissionen hätte publik machen, noch sich an das Journal wenden dürfen.

Die Charité sei nicht befugt, „Forschungsarbeiten fachlich zu bewerten und einer wissenschaftlichen Kritik zu unterziehen“, heißt es in der Entscheidung. „Denn damit würde sie in unzulässiger Weise in die verfassungsrechtlich geschützte Wissenschaftsfreiheit eingreifen.“ Über die Qualität von Arbeiten müsse die Fachwelt diskutieren, nicht ein Verwaltungsorgan wie die Charité.

Nitsch kritisiert zudem, dass auch wenn die Untersuchungskommissionen rechtmäßig eingesetzt worden wären, sie unzulässig gehandelt hätten. Schließlich sei er überhaupt nicht angehört worden. Die Charité hatte eine Einbeziehung Nitschs abgelehnt, da deren Ansprechpartner der korrespondierende Senior-Autor der Nogo-Studie, Dr. Nicolai Savaskan, gewesen sei. Er ist ein früherer Doktorand von Nitsch. Bei inkriminierten Publikationen sei es die Regel, den korrespondierenden Autor in die Verantwortung zu nehmen.

Kritik an der Nogo-Studie

Die Nogo-Studie ist nicht die einzige Arbeit von Savaskan, die an der Charité untersucht wurde. Sie überprüfte auch sein im Jahr 2008 zur Veröffentlichung eingereichtes Manuskript über die Selenverteilung im Gehirn von Ratten. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hatte sich das Manuskript ebenfalls vorgenommen und Savaskan im vergangenen Jahr eine schriftliche Rüge ausgesprochen. Der Neuroanatom habe in dem Manuskript unrichtige Angaben gemacht. Er habe den Eindruck erweckt, für das Manuskript mehrere Versuchstiere untersucht zu haben, obwohl er tatsächlich lediglich eine Ratte genutzt hatte. Die Charité zog den an Savaskan ergangenen Ruf eines Professors zurück.

Savaskan weist alle Fälschungsvorwürfe zurück. Er habe nur nicht angegeben, wie viele Ratten er untersucht habe, so seine Rechtfertigung. Auch Nitsch bestreitet, gefälscht zu haben. „In der Nogo-Studie wurde lediglich eine Grafik falsch abgebildet. Das ist ein Fehler, den ich sehr bedauere und der inzwischen im Zuge eines Erratums korrigiert wurde“, sagt er.

Nitsch erwägt nun, Schadensersatz von seiner früheren Arbeitgeberin zu fordern. Es sei ein Skandal, wie die Charité als eine der größten deutschen Behörden sein Grundrecht auf Forschungsfreiheit und damit seinen Ruf beschädigt habe, sagt er. Besonders verwundert sei er über die öffentlichen Äußerungen von Jens Reich. „In seiner Funktion als Leiter der Untersuchungskommission hätte er sich zu unserer Arbeit gar nicht äußern dürfen.“

Auch der Chemiker Dr. Markus Kühbacher hält das richterliche Urteil für nachvollziehbar, obwohl er es war, der den Anstoß zu den Ermittlungen gab. Er behauptet, „dass während der Untersuchungsverfahren Beweismittel unterdrückt beziehungsweise manipuliert worden sind. Das hat mit Wahrheitsfindung in der Tat nur wenig zu tun.“

Dass nicht alle Autoren der Nogo-Studie gehört worden seien, deutet er als Versuch, „Savaskan zum Bauernopfer zu machen“. Kühbacher, ein früherer Kooperationspartner Savaskans, sagt, es gebe sehr viel mehr verdächtige Arbeiten, die unter Beteiligung Savaskans oder anderer Wissenschaftler entstanden und bisher immer noch nicht untersucht worden seien.

Darauf habe er die Charité bereits Mitte 2009 hingewiesen. „Ein Großteil dieser Arbeiten ist von Mitarbeitern des Instituts für Anatomie der Charité angefertigt worden“, sagt er. Er war es auch, der 2008 den Ombudsmann der

Deutschen Forschungsgemeinschaft eingeschaltet hatte. Er hatte die Kooperation mit Savaskan im Jahr 2007 im Streit beendet, weil er ihm vorwarf, Ergebnisse verfälscht zu haben.

Die Charité weist die Aussagen Kühbachers als Unterstellung zurück. „Die Charité geht allen bekanntgewordenen Vorwürfen und Verdachtsfällen wissenschaftlichen Fehlverhaltens nach. Ziel ist immer die vollständige Aufklärung“, heißt es. Dazu würden alle vorliegenden Beweismittel und Hinweise herangezogen. Ob die Charité gegen das Verwaltungsgerichtsurteil vorgehen will, ist unklar. Wegen der möglichen weitreichenden Konsequenzen auf den Umgang von Universitäten mit wissenschaftlichem Fehlverhalten würde das weitere Vorgehen geprüft.

Mit einem Pesthaus fing es an

Die Charité, im Jahr 1710 als Pesthaus vor den Toren Berlins gegründet, zählt zu den größten Universitätskliniken Europas. Über deutschen Nobelpreisträger für Medizin und Physiologie stammt aus der Charité, unter ihnen Emil von Behring, Robert Koch und F

Seit der Fusion mit dem Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität im Jahr 2003 verteilt sich die Charité auf drei Forschungsstandorte in den Stadtteilen Mitte, Wedding, Steglitz und Buch. Sie verfügt über mehr als 100 Klinikabteilungen und Ins gibt es etwa 3200 Betten.

13.000 Mitarbeiter sind an der Charité beschäftigt, darunter 3700 Wissenschaftler und Ärzte. 7000 Studenten werden ausgebildet wurden 136.000 stationäre sowie 560.000 ambulante Fälle behandelt. Der Umsatz beläuft sich auf mehr als eine Milliarde Euro pro Universitätsklinikum erhält vom Land einen Zuschuss von jährlich rund 180 Millionen Euro. 2010 warb die Charité Drittmittel in Höhe von 1,1 Milliarden Euro ein.

Die Bundesregierung will Berlin zum Standort für Spitzenforschung machen und 2013 die Charité mit dem zu 90 Prozent mit Bundesmitteln finanzierten Max-Delbrück-Centrum unter einem Dach vereinen. Auch finanziell soll die defizitäre Charité vom Bund unterstützt werden. Das D... Millionen Euro. Der Investitionsstau beläuft sich auf mehrere 100 Millionen.

Artikel URL: <http://www.fr-online.de/wissenschaft/streit-an-der-berliner-charit-keine-aufklaerung,1472788,11136406.html>

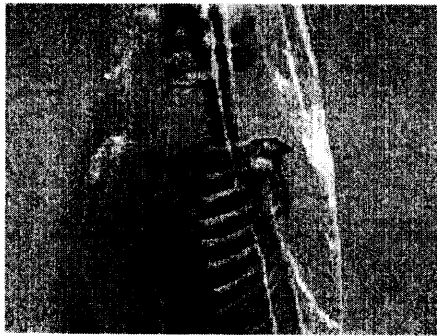
Copyright © 2010 Frankfurter Rundschau

Berliner Zeitung

MANIPULATIONSVORWÜRFE

Wissen - 14.10.2011

In der Endlosschleife



Weitere falsche Studien könnten enthüllt werden.

Foto: Markus Wächter

Von Thorkit Treichel

Die Berliner Charité untersucht Vorwürfe der Fälschung von Studien – mit kargen Ergebnissen.

Seit zweieinhalb Jahren ist die Berliner Charité mit dem Vorwurf des Wissenschaftsbetrugs in ihren eigenen Reihen konfrontiert. Doch viele Fragen sind noch offen, obwohl inzwischen die nunmehr dritte Untersuchungskommission eingesetzt wurde. Gegenstand der Untersuchungen sind die Arbeiten des Neuroanatomen Dr. Nicolai Savaskan, ehemaliger Mitarbeiter am Institut für Anatomie der Charité und inzwischen als Privatdozent in Erlangen tätig. Auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) war mit dem Fall beschäftigt. Im vergangenen Jahr dann gaben DFG und die erste Untersuchungskommission der Charité

unter Vorsitz des Prodekans Rudolf Tauber nahezu zeitgleich Erklärungen ab. Die Berliner Zeitung berichtete.

Die DFG sprach gegen Savaskan eine schriftliche Rüge aus und bezog sich dabei auf ein Manuskript über die Selenverteilung im Gehirn von Ratten. Dieses sowie eine weitere Arbeit, die sogenannte Nogo-Studie, die der Wirbelsäulenforschung dient, war auch an der Charité untersucht worden. Die Kommission warf Savaskan „fehlerhafte Darstellungen“ und „grobe Verletzungen der wissenschaftlichen Sorgfaltspflicht“ vor. Daraufhin wurde der an Savaskan ergangene Ruf als Professor an der Charité zurückgezogen. Allerdings: „Eine vorsätzliche Fälschung konnte nicht nachgewiesen werden“, hieß es.

Kooperation im Streit beendet

Auch die anschließend eingesetzte zweite Untersuchungskommission beschränkte sich auf die Überprüfung dieser beiden Arbeiten. Doch nach Auffassung zweier Wissenschaftler, des Berliner Chemikers Dr. Markus Kühbacher sowie des Biologen Professor Alexander Lerchl aus Bremen, gibt es weitaus mehr auffällige Publikationen, die unter Beteiligung Savaskans entstanden oder von anderen Autoren verfasst sein sollen. Einige der Studien enthielten Falschangaben, bei den weiteren bestehe der Verdacht, dass Daten etwa erfunden wurden, sagt Kühbacher.

Leiter der zweiten Untersuchungskommission war der Biologe Professor Jens Reich – Mitglied des Deutschen Ethikrates, DDR-Bürgerrechtler und damaliger Bundespräsidentenkandidat der Grünen –, der 2010 extern hinzugezogen wurde. Er sagt, es habe nur bei den zwei erwähnten Studien „hinreichend verwertbares Hintergrundmaterial vorgelegen“. „Die Vorwürfe gegen weitere Publikationen gingen weit über den Untersuchungsauftrag hinaus.“

Kühbacher, der den Anstoß zu den Ermittlungen gab, hatte jedoch Monate zuvor bereits auf weitere möglicherweise auffällige Arbeiten hingewiesen. „Ein Großteil dieser Arbeiten sind am Institut für Anatomie der Charité angefertigt worden“, sagt er. Er war es, der 2008 den Ombudsmann der DFG und 2009 die Charité eingeschaltet hatte. Kühbacher und Savaskan haben bis 2007 kooperiert. Kühbacher, der damals am Helmholtz-Zentrum in Berlin tätig war, beendete die Zusammenarbeit aber, weil er Savaskan vorwarf, eine angeblich videodokumentierte Verhaltensstudie mit Ratten erfunden und Ergebnisse verfälscht zu

haben. Savaskan reichte dann allein einen wesentlichen Teil des Manuskripts bei einer Fachzeitschrift ein. Die Gutachter lehnten eine Publikation ab.

Auch Reich spricht von „einem dringenden Verdacht auf vorsätzliche Manipulierung oder sogar Fälschung von Daten. Wir haben eine Zurückziehung des fast acht Jahre alten Nogo-Papers empfohlen.“ Das Selen-Manuskript sei ohnehin nicht publiziert worden. Die Originaldaten, mit denen Savaskan seine Ergebnisse dokumentieren sollte, seien „lückenhaft und vermutlich manipuliert“.

Der von Kühbacher hinzugezogene Biostatistiker Alexander Lerchl, der ebenfalls die vermeintlichen Originaldaten der beiden Arbeiten untersuchte, geht in seiner Einschätzung noch weiter: „Die verwendeten Daten wurden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit gefälscht“, sagt er. Lerchl, der einen Lehrstuhl an der Jacobs-University in Bremen hat und als Mitglied der Strahlenschutzkommission die Bundesregierung berät, hat sich in Wissenschaftskreisen einen Namen gemacht: Er hatte eine 2005 veröffentlichte, aufsehenerregende Mobilfunkstudie der Medizinischen Universität Wien über die angeblich krebserzeugende Wirkung von Handystrahlen untersucht und sie als Fälschung bezeichnet. Daraufhin wurde dort eine Untersuchungskommission eingesetzt, die zu dem Ergebnis kam, es habe einen Verstoß „gegen die Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis“ gegeben.

Hinsichtlich der Beurteilung der Arbeiten Savaskans ist eine wissenschaftliche Kontroverse zwischen Lerchl und Reich entbrannt. „Herr Reich hat mit viel Mühe nach einer Möglichkeit gesucht, wie man die Vorwürfe entkräften kann“, sagt Lerchl. „Die Beweislast liegt bei Savaskan. Er hat allerdings die Originaldaten nie vorgelegt. Diese Daten existieren schlicht nicht.“ Lerchl sagt, er habe mindestens ein halbes Dutzend auffällige Studien von Savaskan gefunden. „Die müssen alle untersucht werden. Schließlich geht es um Forschungsmittel und damit um viele Steuergelder.“ Die Charité treibe eine Aufklärung nur ungenügend voran. Reich entgegnet, seine Aufgabe sei es gewesen, sowohl Be- als auch Entlastendes zu würdigen.

Savaskan will sich nicht erneut äußern und verweist auf seine bereits vor rund einem Jahr in der Berliner Zeitung getroffenen Aussagen. Er bestreitet die Vorwürfe. „Es gibt keine Fälschungen. Ich habe bei dem Selen-Manuskript lediglich nicht angegeben, wie viele Ratten ich untersucht habe.“ Und bei dem Nogo-Paper sei ihm ein Rechenfehler unterlaufen. Auch andere seiner Arbeiten seien nicht verfälscht.

Klage eingereicht

Savaskan hatte Co-Autoren. Doch ihre Mitwirkung spielt wohl keine Rolle. „Herr Dr. Savaskan hat für die falschen Daten die Verantwortung übernommen“, erklärt hierzu Charité-Sprecherin Stefanie Winde. Robert Nitsch, früherer Prodekan und Leiter des Instituts für Anatomie der Charité, war als verantwortlicher Senior-Autor an der Nogo-Studie seines früheren Doktoranden Savaskan beteiligt. „Dem Vorwurf, die Arbeiten seien gefälscht, widerspreche ich auf das Energischste“, sagt Nitsch. In der Nogo-Studie sei lediglich eine Grafik falsch dargestellt worden, die inzwischen im Zuge eines Erratums korrigiert worden sei. Es habe in seinem früheren Institut keine Fälschungen gegeben. Gegen die Rückziehung der Nogo-Studie geht er jetzt gerichtlich vor, da er und die weiteren Co-Autoren nicht von der Kommission angehört worden seien. „Es wurde systematisch davon abgesehen, mich einzubeziehen. Das trifft mich in meinem Grundrecht auf Forschungsfreiheit.“

„Das ist alles haarsträubend“, sagt Christoph Berndt, Leiter des Fakultätspersonalrats. Berndt, selbst Forscher, beklagt die Erosion des Wissenschaftsbetriebes. Dies hätten zahlreiche Plagiatsfälle auch in anderen Universitäten gezeigt. „Der Rankingwahn führt dazu, dass mehr publiziert wird, als irgendeiner lesen kann.“ Dies liege unter anderem daran, dass junge Wissenschaftler mit befristeten Stellen auf eine Weiterbeschäftigung hofften, wenn sie viel veröffentlichten. Umso wichtiger sei die unverzügliche Einrichtung einer Gewerbeaufsicht.

An der Charité ist inzwischen die dritte Untersuchungskommission zusammengetreten, um weitere auffällige Arbeiten Savaskans zu untersuchen. Charité-Sprecherin Winde macht keine Angaben darüber, wer ihr angehört und bis wann sie zu einem Ergebnis kommen will. Reich schlägt unterdessen vor, eine unabhängige auswärtige Kommission einzurichten.

Artikel URL: <http://www.berliner-zeitung.de/wissen/manipulationsvorwuerfe-in-der-endlosschleife,10808894,11006118.html>

Copyright © 2011 Berliner Zeitung

Wissenschaft

Die Tragödie der Wissenschaft hat der britische Zoologe Thomas Huxley einmal so beschrieben: Es gebe keinen schrecklicheren Anblick, als zu sehen, wie eine schöne Theorie durch eine hässliche Tatsache erschlagen wird. Deshalb hält mancher auch lieber an schönen Fakten fest, selbst wenn sie vielleicht keine sind. Die Rede ist nicht nur von erschlichenen Doktrinen in Fächern wie Jura oder Geschichte. Auch und gerade in der Biomedizin kommt es immer häufiger vor, dass Forscher ihre Daten aufpolieren. Schafft eine zweifelhafte Arbeit es dann trotzdem, in ein Journal mit hoher Reputation aufgenommen zu werden, kann es mit der Karriere des Autors deutlich schneller vorangehen als mit sorgfältiger, aber zeitraubender wissenschaftlicher Praxis.

Ein solcher Verdachtsfall auf wissenschaftliches Fehlverhalten beschäftigt zurzeit die Universität Tübingen und den Exzellenzcampus

wie in *Nature* zu lesen war, das Manuskript geschrieben und „alle wesentlichen Experimente“ durchgeführt haben.

Allerdings erkennt ein geschulter Betrachter auf den Fernsehbildern keine Stammzellen. Die vorgeführten Zellen zeigen keine Anzeichen einer Differenzierung, wie sie für herkömmliche Stammzellen aus Embryonen typisch wären. Das sei auch kein Wunder, verteidigt sich Skutella in einer ausführlichen schriftlichen Antwort auf eine Anfrage der *Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung*. Auf den Bildern sehe man nicht die in der Publikation beschriebenen haGSC, sondern

berühmten, allgemein als Goldstandard geltenden embryonalen Stammzellen. Hi des Amerikaners James Thomson entsprachen, die sich seit 1998 permanent in Kultur vermehren. Heute erklärt Skutella: „Wir konnten einige von unseren Klonen über mehrere Wochen expandieren.“

Während Sabine Conrad versucht, die isolierten haGSC im Labor zu vermehren, widmet sich Thomas Skutella seiner weiteren Karriere. Spätere wissenschaftliche Veröffentlichungen zu den Tübingen haGSC-Zellen sucht man in den Datenbanken bisher zwar vergeblich. Die Universität aber

nach den menschlichen Hodenstammzellen sucht, habe „sehr, sehr interessante Daten“. Nach drei Jahren, vielen E-Mails und vergeblichen Experimenten, die Tübingen Versuche zu wiederholen, ist Hans Schöler inzwischen „äußerst verärgert“ über das inhaltsleere Faktieren seines Kollegen. Allen mündlichen und schriftlichen Ankündigungen zum Trotz hätten unbeteiligte Forscher wie er die Hodenkeimzellen nie erhalten.

Bereits auf einem Symposium in Colorado hatte Schöler im Februar 2010 den vermeintlichen Erfolg Skutellas vor einem exklusiven Kreis internationaler Stammzellfor-

schern anzuzeigen und diese möglichst bald an unabhängige Forschergruppen zu versenden. Dazu kommt es allerdings bis heute nicht.

Der Wunsch der Universität Heidelberg ist nur allzu verständlich: Skutella steht zwei Jahre nach seiner spektakulären Veröffentlichung praktisch mit leeren Händen da. Er begründet das so: Die meisten der in der Arbeit beschriebenen haGSC-Linien habe er entweder vernichten müssen, weil kein Einverständnis der Patienten zur Dauerkultur vorlag. Oder sie seien durch Fehler im Labor unwiderruflich verlorengegangen. Eine von

Verdoppelungen und Spiegelungen einzelner Banden in einem Gel zum Nachweis aktiver Gene – ein klarer Hinweis auf nachträgliche Bearbeitung der Daten am Schreibgerät. Kühbacher findet Fehlerbalen in einer Darstellung, wo gar keine Fehlerbalen hätten sein können. Dies haben Sabine Conrad und Thomas Skutella inzwischen in der betroffenen Zeitschrift *Journal of Biological Chemistry* korrigiert, betonen aber, die Ergebnisse der Versuche blieben davon unberührt.

Für die gelernte Molekularbiologin Karin Wiebauer, die als selbsternannte Fälschungsfahnderin bereits einige Fälle von Datenmanipulationen enttarnt hat, sind das alles nur weitere Symptome einer zwielichtigen Entwicklung in der Biomedizin. Wissenschaftliche Datenbanken würden inzwischen so sehr mit fragwürdigen Ergebnissen „zugemüllt“, dass ehrliche Forscher kaum noch die Spreu vom Weizen trennen könnten.

Kein unbeteiligter Forscher hat die fraglichen Zellen je zu Gesicht bekommen.

Am Standort Tübingen hat mittlerweile eine Vorprüfkommision der Medizinischen Fakultät gegen Thomas Skutella ermittelt. Ihren Abschlussbericht hat sie dem Rektor der Universität übergeben. Inzwischen soll die Kommission zur Untersuchung von wissenschaftlichem Fehlverhalten eingeschaltet worden sein. Die hält sich laut Satzung in Schweigen.

Zum Schweigen Verfahren möchte sich auch Skutella nicht äußern, weist aber jeden Vorwurf der Manipulation weit von sich. Auf die Frage nach der Verfügbarkeit seiner haGSC-Linie erklärt er schriftlich: „Wir haben in der Vergangenheit und werden auch künftig wissenschaftlich arbeitenden Kollegen Zellen geben.“ Allerdings habe es nach dem Wechsel an die Universität Heidelberg und der „Nichtentstellung einer der wichtigsten Personen“ bei diesem Projekt erhebliche Probleme gegeben, was Erhalt und Vermehrung der bis dato bestehenden Kulturen angehe; Skutella meint damit wohl, dass seine Assistentin mit dem goldenen Handchen nicht mehr an Bord ist. Aktuell verfolge er immerhin über Zellen, die von einem 86-jährigen Patienten stammten. Die könne man sich gerne anschauen.

Der Kölner Jürgen Hescher hat in der Tat kürzlich mutmaßliche Hodenstammzellen aus Skutellas Labor erhalten. Hescher, ein Experte auf dem Gebiet embryonaler Stammzellen, war seinerzeit Kollaborateur der Arbeit in *Nature*. An dem von ihm geleiteten Institut für Physiologie der Universität Köln trifft am 8. Juni mit dem Taxi eine frische Kultur im Labor ein. Sofort versucht man dort, die Kolonien nach allen Regeln der Kunst zu vermehren. Das Protokoll vermerkt akribisch: Es sei kein Wachstum sichtbar, keine Differenzierung, es fanden sich keine Hinweise auf Zellen, die annähernd aussähen wie embryonale Stammzellen.

Weiterer Nachschub ist vorerst nicht in Sicht. So oder so ist es nicht ganz einfach, an Material zu gelangen. Hodengewebe wird in den meisten Fällen nur entfernt, wenn sich ein Tumor gebildet hat, was die Zellen praktisch unbrauchbar macht. Anfang September heißt es zwar von den bisherigen Materiallieferanten aus der Urologie in Tübingen, es sei eine Hodenentnahme bei einem 20-jährigen Transsexuellen mit dem Wunsch nach einer Geschlechtsumwandlung geplant. Doch die Operation wird verschoben. So das heute kein unbeteiligter Forscher sehen kann, er habe die Wundzellen mit eigenen Augen gesehen und für geeignet befunden.

Fortsetzung auf Seite 62

Fakten aus dem Photoshop

VON JÖRG ALBRECHT

Im Internet gibt es eine Institution, von der jeder Grafiker hofft, dort nicht eines Tages vorgeführt zu werden. Sie heißt „Photoshop Disaster“ und versammelt Beispiele missglückter Bearbeitung von Bildmaterial mit dem entsprechenden Programm des amerikanischen Softwareherstellers Adobe. Ganz ähnlich geht es in einem japanischen „Retraction Blog“ zu: Auch hier werden Photoshop-Manipulationen gezeigt, nur handelt es sich dabei nicht um billige Reklame oder Bilder aus der Klassikpresse, sondern um Abbildungen aus hochpreisigen Fachblättern wie *Nature*, *Cell* oder *Science*.

Seit knapp einem Jahr demonstrieren die Blogger nun fast täglich, wie Laborfotos vor der Veröffentlichung gedreht, gestaucht, verdoppelt, vergrößert, verkleinert oder sonstwie manipuliert werden, nur damit sie zum behaupteten Ergebnis passen. Nicht nur Redakteuren des kritischen *Laborjournals* wird bei diesem Anblick angst und bange; genauegenommen könnte man auch von einer Bankrottklärung für das Gutachterwesen sprechen, mit dem sich die wichtigsten Fachblätter gegen dubiose Machenschaften ihrer Autoren absichern wollen.

Als *Nature* vor sechs Jahren eine Umfrage unter amerikanischen Biomedizinern durchführte, gab immerhin jeder dritte, in jüngerer Zeit gegen mindestens eines von zehn Sauberkeitsgeboten der Laborarbeit verstoßen zu haben. Bei einer ähnlichen Befragung vier Jahre später antworteten selbstig Prozent, sie hätten schon einmal Kollegen bei fragwürdigen Praktiken beobachtet; jeder siebte sprach sogar von Fälschung. Angesichts der immer noch wachsenden Publikationsflut waren das jährlich immerhin Zehntausende fristeter oder zusammengeschummelter Veröffentlichungen. Gemeldet und aufgedeckt werden aber jeweils nur eine Handvoll.

Wie kommt es? In der erwähnten Umfrage bejahten viele Wissenschaftler, gelegentlich auf Druck eines Geldgebers hin Methoden und Resultate ihrer Arbeit verändert zu haben. Aber Einfluss von außen ist nicht einmal notwendig. Wissenschaft funktioniert ohnehin nicht so, dass jemand aus reiner Neugier ins Blaue hinein forscht. Bei den allermeisten Experimenten steht das gewünschte Ergebnis von vornherein fest, lang und langsam ist nur noch der Weg dahin. Wer fünf Jahre an seiner Doktorarbeit gesessen hat, mit dem Chef im Nacken, der endlich Resultate sehen will, der spielt wohl mit dem Gedanken, ein paar Dinge unter den Tisch fallen zu lassen. Biochemische Analysen lassen sich so und auch anders interpretieren, Daten mit Hilfe der Statistik in den signifikanten Bereich verschieben. Das ist nicht immer bewusste Fälschung. Eher schon hartnäckige Selbsttäuschung. Und der Wissenschaftsbetrieb ist auch nicht erpicht darauf, päpstlicher zu sein als der Papst. In der Regel wird ein ganzes Faktenwästelchen von den Kollegen gedeckt, andernfalls würde auch die Reputation des eigenen Ladens leiden.

Das führt zu der traurigen Tatsache, dass derjenige, der einen Verdacht äußert, nicht unbedingt für seine Zivilcourage geehrt, sondern häufig in Fachkreisen geritten wird, während der Ertrappe auf Milde hoffen kann. Ethiker der Pennsylvania School of Medicine sind einmal dem weiteren Schicksal von 43 des Fehlberaters überführten Forschern nachgegangen. 37 von ihnen durften nach dem Stand der Wissenschaften, allerdings brachten sie nur noch halb so viele Veröffentlichungen pro Jahr zustimmen.

Besser wäre es gewesen, sie hätten sich schon vorher weise beschränkt.

Das Aufpolieren von Daten gehört in der Biomedizin fast schon zum Alltag.

Heidelberg. Zwei Kommissionen sind eingesetzt worden, um den Vorwurf von wissenschaftlichem Fehlverhalten im Umfeld einer Publikation zu klären, die im August 2008 im renommierten Fachblatt *Nature* erschien. Unter dem vielversprechenden Titel „Erzeugung pluripotenter Stammzellen aus dem menschlichen Hoden“ verhielt sie damals nichts Geringeres als den Beginn einer neuen Ära der Stammzellmedizin, die endlich ohne ethisch umstrittene oder gentechnisch bedenkliche Eingriffe in das lebende Material auszukommen schien.

Die Geschichte beginnt mit einer vollmundigen Pressemitteilung. Anfang Oktober 2008 verkündet das Zentrum für Regenerationsbiologie und Regenerative Medizin am Universitätsklinikum Tübingen einen, wie es im Jargon immer heißt, „Durchbruch“. Ein Forscherteam unter der Leitung von Thomas Skutella habe erstmals Urstammzellen aus männlichen Keimdrüsen isoliert; von diesen äußerst seltenen Spermienvorläufern habe er anschließend pluripotente Zellen ableiten und diese dauerhaft als „human adult Germ Stem Cells“ (haGSC) vermehren können. Das Ausgangsmaterial für Skutellas Versuche sei an der Klinik für Urologie bei insgesamt zu Hodenentnahmen gewonnen worden.

Tatsächlich vermuten Forscher schon lange ein Reservoir von Urstammzellen im männlichen Hoden. Ohne solche Stammzellen in der Keimbahn könnten Männer nicht Abermillarden von Spermien hervorbringen und bis ins hohe Alter Kinder zeugen. Um umgebenden Gewebe gut geschützt, stellen diese Keimstammzellen in der einen zentralen Nische im Hoden zudem sicher, dass das Erbgut möglichst unbeschadet von Generation zu Generation kopiert wird. Anderen Forschern war es zwar schon gelungen, menschliche Spermienvorläufer eine Zeitlang in der Petrischale am Leben zu erhalten. Eine Pionierleistung von Skutella aber schien es zu sein, dass sich seine Kolonien dauerhaft vermehren und in viele Stadien Stammzellen verwandeln, zum Beispiel in Nerven-, Knochen- und Bauscheideldrüsenzellen.

Mit Überschriften wie „Heilung aus Hoden“ sorgten die ersten haGSCs ohne moralischen oder gentechnischen Makel für große Schlagzeilen. Die *Deutsche Welle* schickte ein Kamerateam nach Tübingen. In dem kurzen Filmbetreiber sieht man, wie Sabine Conrad, die Erbsautoren der Veröffentlichung, isolierte Hodenkeimzellen vorführt. Die technische Assistentin, der ihr Chef das berühmte „goldene Händchen“ bescheinigt, soll



Was wächst da: ein Wunder oder ein Artefakt?

Foto: Philipp Marc Steinhilber

Zu schön, um wahr zu sein?

Der Jubel war groß, als ein deutscher Forscher vor drei Jahren verkündete, er habe die Stammzelle aller Stammzellen gefunden. Jetzt mehrten sich die Zweifel, dass es wirklich so war. Von **Völker Stollorz**

viele mehr „humane spermatogonale Stammzellen“ (hSSC). Die im Film gezeigten Kolonien hätten lediglich als „Ausgangsmaterial unserer Forschung“ gedient. Dabei sei es dann tatsächlich gelungen, dauerhaft vielstellige Keimstammzellen vermehren zu können. Wobei das Wort „dauerhaft“ Raum für Interpretationen lässt: In der *Nature*-Veröffentlichung hieß es, die Verdopplungszeit der haGSC habe der je-

macht mobil, nach dem Motto: „Exzellenz zieht Exzellenz nach sich.“

Am 3. Oktober 2008 wird ein Patient auf eine Methode zur Herstellung von haGSC angemeldet. Und fällt sogleich auf fruchtbaren Förderboden: In Baden-Württemberg fließen erhebliche Mittel aus einem Struktur- und Innovationsfonds, mit dem das Land „Spitzenleistungen“ fördert, denen man „besonders attraktive Arbeitsbedingungen“ in Aussicht stellt. Auch das Bundesforschungsministerium macht 2009 knapp eine halbe Million Euro für die Tübingen Hodenstammzellen locker. Selbst die strenge Deutsche Forschungsgemeinschaft besetzt sich, dem talentierten Stammzellforscher ein Laserscanning-Mikroskop als Großgerät zu bewilligen.

Nur ein deutscher Forscher mag im Chor der Jubelnden bald nicht mehr mitsingen. Zunächst hatte auch Hans Schöler, Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin in Münster, die Entdeckung überwiegend aufgenommen. „Skutella“, lobte der Star der deutschen Stammzellforschung, der bis heute vergeblich

schon in Frage gestellt. Kernpunkt der Kritik: Der Vergleich der Aktivität von insgesamt 40.000 Genen, den die Arbeitsgruppe von Skutella auf Wunsch von *Nature* in einer Datenbank hinterlegt hatte, zeige, dass zwischen den neuen haGSCs und den etablierten embryonalen Stammzellen ein gravierender Unterschied bestehe – bei den Hodenzellen fehle der entscheidende molekulare Nachweis der Pluripotenz, also der Fähigkeit, sich in verschiedenste Typen von Körperzellen zu verwandeln. Thomas Skutella saß bei diesem Vortrag im Publikum, nutzte aber die Gelegenheit nicht, seine Daten zu verteidigen.

Er steht zu diesem Zeitpunkt unmittelbar davor, auf einen ordentlichen Lehrstuhl für Anatomie an der Universität Heidelberg zu wechseln, ausgestattet mit einem attraktiven Deputat an Forschungsmitteln. In das Berufungsverfahren plätzen nun Berichte auf *Spiegel-Online* und ein Hinweis in *Nature*, es habe Verzögerungen bei der Weitergabe der Hodenstammzellen gegeben. Skutella muss sich 2010 seinem neuen Arbeitgeber gegenüber verpflichten, neue Kulturen aus

drei noch verfügbaren haGSC-Linien sei auf Grund von Gefrierständen nicht mehr zu retten gewesen. Zwei weitere, für die im Prinzip Einwilligungserklärungen der Patienten für eine Weitergabe an Dritte vorlagen, hätten sich nach dem Einfrieren leider nicht revitalisieren lassen, muss Skutella schließlich vor einer Gruppe Heidelberger Gelehrter einräumen, die im August 2010 erhebliche Zweifel an wissenschaftlichen Inhalt des Artikels in *Nature* äußern.

Nun tauchen erstmals auch konkrete Manipulationsvorwürfe auf. Sie beziehen sich allerdings auf eine frühere gemeinsame Veröffentlichung von Sabine Conrad und Thomas Skutella aus dem Jahr 2007, in der es nicht um Stammzellen, sondern um andere biochemische Details gegangen war. Erhalten wird dieser Verdacht von Karin Wiebauer und Markus Kühbacher, zwei aus der aktiven Forschung ausgeschiedenen Wissenschaftlern, die seit Jahren in Veröffentlichungen von Kollegen nach verdächtigen Daten fahnden. Im Fall Skutella werden sie fündig. Wiebauer stößt auf offenkundige



Thomas Skutella arbeitete damals in Tübingen und ist heute Professor in Heidelberg.

Foto: Andrea Pless



ELEMENTAR

Ohne das Higgs-Teilchen können sich die Physiker die Welt nicht vorstellen. Die Suche geht weiter, **Seiten 60 und 63**

IN GEFAHR

Eingeschleppte Schädlinge bedrohen den Buchsbaum. Werden wir bald ohne ihn auskommen müssen? **Seite 64**

Das F.A.Z.-Archiv
www.faz-archiv.de

<http://www.tagesspiegel.de/wissen/verdacht-an-der-charite/3730678.html>

DER TAGESSPIEGEL



24.01.2011 18:45 Uhr |

Verdacht an der Charité

Hinweise auf Fälschungen verdichten sich

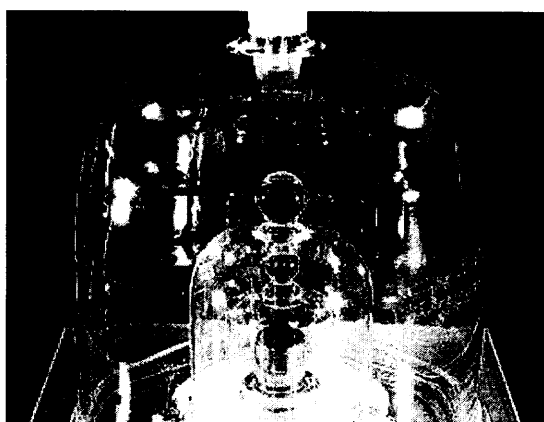


Foto: AFP - FOTO: AFP

In der Affäre um möglicherweise gefälschte Forschungsarbeiten an der Berliner Charité gibt es neue Hinweise. Wie der Tagesspiegel erfuhr, hat eine zweite Untersuchungskommission die Vorwürfe gegen den Mediziner S. erhärtet. In einer Stellungnahme der Charité heißt es, es sei bei den beiden untersuchten Aufsätzen zu groben Verletzungen der wissenschaftlichen Sorgfaltspflicht gekommen. „In einem Fall konnte S., der umfangreich angehört wurde, den Verdacht eines Teilplagiats nicht

ausräumen. Es besteht weiterhin in mehreren Punkten der Verdacht einer vorsätzlichen Manipulation.“ Unter anderem soll S. Versuche an einer einzigen Ratte so dargestellt haben, als seien mehrere Versuchstiere untersucht worden.

Eine dritte Untersuchungskommission soll nun weitere Publikationen überprüfen und gerichtsfeste Beweise sammeln. Die Charité teilte mit, sie werde S. erneut auffordern, die fehlerhafte Publikation, die bereits veröffentlicht wurde, zurückzuziehen. Die Arbeit war 2003 im Fachmagazin „Faseb“ erschienen.

S. hatte 2002 seine Dissertation an der Humboldt-Universität abgeschlossen und später an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und an der Charité geforscht. Im November 2008 erhielt S. einen Ruf an die Charité als Professor für Anatomie und Neuroanatomie. Nachdem 2009 Vorwürfe gegen S. erhoben wurden, setzte die Charité eine erste Untersuchungskommission ein. Ihr Ergebnis: Es könne zwar nicht nachgewiesen werden, dass S. Daten vorsätzlich gefälscht hätte. S. habe aber zumindest grob gegen die wissenschaftliche Sorgfaltspflicht verstoßen. Der Ruf wurde daraufhin, wie bereits berichtet, aufgehoben. Seitdem sind weitere Vorwürfe gegen S. laut geworden.

Die Kommission stellte nun auch fest, dass keinem der beteiligten Koautoren ein Vorwurf zu machen sei: „Die Untersuchungen richten sich ausschließlich gegen Dr. S., der die

Charité inzwischen verlassen hat“, heißt es. Der Forscher K., der mit seinen Anschuldigungen die Untersuchung ins Rollen gebracht hatte, hält S. allerdings für ein Bauernopfer. „Ich habe Zweifel, dass Dr. S. allein für die Manipulationen verantwortlich sein soll“, sagte K. dem Tagesspiegel. kkp

B53

PAULI KERSTEN DR. JANKE

PAULI KERSTEN DR. JANKE · Wilsnacker Str. 61 · 10559 Berlin

Rechtsanwälte in Bürogemeinschaft

Herrn
Prof. Dr. med. Michael Buchfelder
Direktor der Klinik
Neurochirurgische Klinik
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen

Ingmar C. Pauli
Rechtsanwalt

Stefan U. Kersten
Rechtsanwalt

Dr. Anna E. Janke
LL.M. (London)
Rechtsanwältin

Wilsnacker Str. 61
10559 Berlin

Telefon 030 / 263 072 10
Telefax 030 / 263 072 12
mail@pauli-kersten-janke.de

Mein Zeichen: K 125 / 11
(Im Schriftverkehr und bei
Zahlungen stets angeben)

Berlin, 21. April 2011

Rechtsstreit PD Dr. Savaskan ./ Dr. Kühbacher
Verfahren vor dem Landgericht Berlin
Az.: 13 O 159/10

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. Buchfelder,

unter anwaltlicher Versicherung entsprechender Vollmacht teile ich mit, dass ich Herrn
Dr. Markus Kühbacher, Taylorstraße 12 a, 14159 Berlin, vertrete.

Wie Ihnen möglicherweise bekannt ist, sieht sich mein Mandant in dem oben bezeichneten
Verfahren vor dem Landgericht Berlin juristischen Angriffen seitens des Herrn PD Dr. med.
Nicolai E. Savaskan ausgesetzt, der in diesem Verfahren nunmehr Ihr Sekretariat betreffende
Behauptungen aufstellt, zu denen ich Sie höflich um eine Stellungnahme ersuchen möchte.

Im Schriftsatz vom 07. April 2011 führt Herr Savaskan aus:

„Zudem hat der Beklagte im Januar und Februar 2011 mehrfach zu dem neuen Dienstherrn des Klägers, nämlich im Sekretariat von Prof. Buchfelder Kontakt aufgenommen und behauptet, dass gegen den Kläger staatsanwaltschaftliche Ermittlungen liefen und er eben die Dienststelle davon unterrichten wolle. Außerdem suchte der Beklagte Informationen zum Beschäftigungsverhältnis des Klägers zu erfragen.“

Als Beweis für diese Behauptung wird vom Kläger Herr Dr. Savaskan Herr „Prof. Ilker Dr. Eyüpoglu, Universitätsklinikum Erlangen“ benannt.

Mein Mandant teilt mir mit, dass die vorstehenden Ausführungen unzutreffend seien. Tatsächlich habe er Anfang dieses Jahres während eines einzigen Telefonates mit einer ihrer Mitarbeiterinnen lediglich erfragt, ob die Anschrift der Neurochirurgischen Klinik in Erlangen als ladungsfähige Anschrift für eine seinerzeit erwogene Strafanzeige gegen Herrn Dr. Savaskan zutreffend sei, da er erfahren habe, dass Herr Dr. Savaskan dort beschäftigt sei.

Da diesen Umständen vom Kläger Bedeutung beigemessen wird, würde ich Sie höflich darum bitten wollen, mir die folgenden Fragen zu den oben genannten Tatsachenbehauptungen, gegebenenfalls zur Vorlage bei Gericht, zu beantworten.

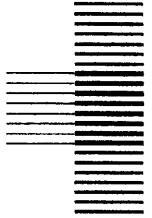
1. Welche Mitarbeiterinnen Ihres Sekretariats können zu den vorgenannten Behauptungen als Zeugen Aussagen tätigen?
2. War Herr Dr. Ilker Eyüpoglu bei den vermeintlichen Kontaktaufnahmen mit Ihrem Sekretariat anwesend und hat er solche Telefonate mit angehört?
3. Führt Herr Dr. Ilker Eyüpoglu tatsächlich einen Professorentitel?

Ferner muss ich Sie um Stellungnahme zu meinem in Anlage beigefügten Schreiben vom 13. April 2011 ersuchen. Gegenstand dieses Schreibens sind die Behauptungen von Herrn Dr. Ilker Eyüpoglu, die dieser in seiner E-Mail vom 05. April 2011 verbreitet hat, die ausweislich der Adressatenliste auch Sie persönlich erhalten haben dürften. Ist es zutreffend, dass Herr Dr. Eyüpoglu durch das Verhalten meines Mandanten von seiner klinischen Arbeit abgehalten wurde?

Ich bedanke mich im Voraus für Ihre Bemühungen und verbleibe

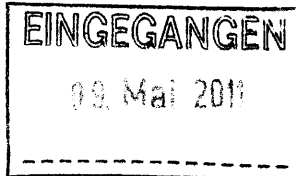
mit freundlichen Grüßen

Stefan U. Kersten
Rechtsanwalt



Neurochirurgie Schwabachanlage 6 91054 Erlangen

Herrn
Stefan U. Kersten
Rechtsanwalt
Wilsnacker Str. 61
10559 Berlin



Neurochirurgische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Buchfelder

Telefon: 09131 85-34566

Fax: 09131 85-34476

E-Mail: nch-sekretariat@uk-erlangen.de

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Öffentliche Verkehrsmittel:

Buslinie 288, Haltestelle Maximiliansplatz

02.05.2011/sp

Rechtsstreit PD Dr. Savaskan ./ Dr. Kühbacher

Verfahren vor dem Landgericht Berlin

Az.: 13 O 159/10

Ihr Schreiben vom 21. April 2011 / Ihr Zeichen: K 125/11

Sehr geehrter Herr Rechtsanwalt Kersten,

Bezug nehmend auf Ihr Schreiben vom 21. April 2011 darf ich Ihnen mitteilen, dass ich mit meinen Sekretärinnen, Frau Speck und Frau Herpich, Rücksprache zu o. g. Angelegenheit gehalten habe. Beiden ist es jedoch aufgrund des täglichen hohen Aufkommens an Telefonaten und über denn doch schon verstrichenen Zeitraum hinweg, der in Ihrem Schreiben angesprochen wurde, nicht möglich, detaillierte Aussagen zu machen, ob und mit welchem Inhalt ein Telefonat mit Herrn Dr. Kühbacher erfolgt ist bzw. ob Herr PD Dr. Eyüpoglu zu diesen Telefonaten (soweit diese erfolgt sind) anwesend war.

Ob Herr PD Dr. Eyüpoglu durch das Verhalten Ihres Mandanten von seiner klinischen Arbeit abgehalten wurde, kann ich ebenfalls nicht beurteilen, da ich nicht persönlich im Büro von Herrn PD Dr. Eyüpoglu zugegen war, als die vermeintlichen Kontakte stattfanden, so dass ich dies weder bestätigen noch widerlegen kann.

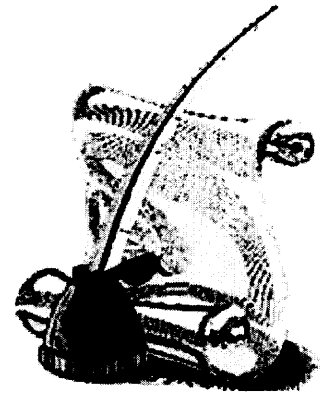
Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. M. Buchfelder
Direktor der Klinik



Brief an die Redaktion

„Kritik als Realsatire?“



■ *Leserbrief als Reaktion auf den Leserbrief von Reinhard Jahn („Trivial und naiv“) in Laborjournal 11/2010*

Sehr geehrte Redaktion,
als Protagonist einer Artikelserie über die Validität von Fehlerbalken und Pinocchio's Nasenlänge auf den Internetseiten des *Laborjournals*, deren finale Staffel bisher noch nicht veröffentlicht worden ist, dachte ich beim Überfliegen des Artikels über die Mindestanforderungen für Autoren zunächst an Satire. Doch der kritische Leserbrief eines Mitglieds des Hauptausschusses der DFG („Trivial und Naiv“) lässt mich vermuten, dass es sich eher bei dieser Kritik um Realsatire handeln muss.

„Fotos will er auch als Papierabzüge einreichen dürfen – in welchem Jahrhundert leben wir denn?“ fragt Herr Professor Dr. Jahn. Seine Forderung: „Quantitative Bildauswertung sollte inzwischen zum Standard jeder wissenschaftlichen Arbeit gehören, und das geht eben nur mit digitalen Dateien“ lässt alle Photoshop-Freunde frohlocken. Doch meine Erfahrung lehrt, dass gerade im digitalen Zeitalter reale Versuche mehr Aussagekraft haben als frei erfundene, somit den Originaldaten besondere Beweiskraft zukommt. Die Beweislast liegt bei den Autoren und nicht beim Leser der Artikel. Der Gewebeschnitt oder der Immunoblot ist zunächst real und nicht digital und trotzdem leicht zu archivieren. Noch leichter lassen sich aber die digitalen Bilder dieser Originale archivieren und online verfügbar machen.

Sollten aber zum Beispiel die Videobänder einer Verhaltensbeobachtung zunächst überspielt worden und anschließend abhanden gekommen sein, so sei hier aus einem maßgeblichen DFG-Dokument zitiert: „Schon deshalb ist die Feststellung wichtig, dass das Abhanden-

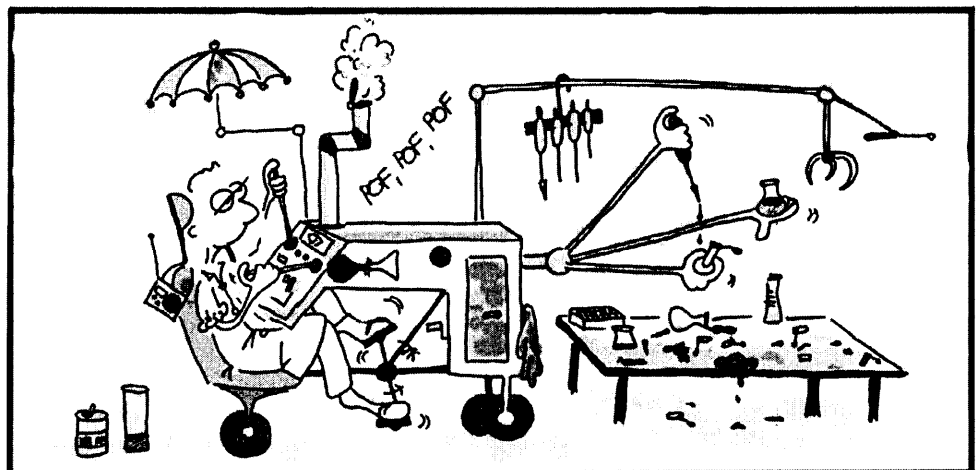
kommen von Originaldaten aus einem Labor gegen Grundregeln wissenschaftlicher Sorgfalt verstößt und *prima facie* einen Verdacht unredlichen oder grob fahrlässigen Verhaltens rechtfertigt.“ (Quelle: Empfehlung 7 der DFG-Kommission „Selbstkontrolle in der Wissenschaft“ zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis vom Januar 1998).

Soweit die Theorie. Die folgende Anekdote beschreibt die Praxis: Als ich kürzlich einen der beiden *Corresponding Authors* eines Originalartikels in der Fachzeitschrift *Oncogene* nach den Primärdaten fragte, wurde mir mitgeteilt, dass man die Rohdaten nicht rausgeben würde. Nachdem ich erklärte, dass ich bereits im Besitz einer Excel-Datei mit ebendiesen Rohdaten sei, reagierte der Angerufene mit Entsetzen – gerade so als hätte Google Home View die

sich mit Langzeitarchivierung von Forschungsdaten befasst hat (<http://www.langzeitarchivierung.de>, <http://open-access.net>), bin ich inzwischen zu der Überzeugung gelangt, dass gerade im digitalen Zeitalter die Primärdaten in jede wissenschaftliche Publikation gehören (zum Beispiel als *Supplementary Material*). Dies sollte Standard der wissenschaftlichen Veröffentlichungspraxis werden.

MARKUS KÜHBACHER
Berlin

P.S.: Den Lesern, die ebenfalls wie Herr Jahn auch nicht glauben wollen, dass es Wissenschaftler geben könnte, die tatsächlich fiktive E-Mail-Adressen benutzen, kann ich aus eigener Erfahrung versichern: Es gibt sie tatsächlich. Oh ja.



Generierung experimenteller Rohdaten: Zehn Jahre Aufbewahrung ist laut DFG Pflicht!

Verpixelung seines Laborbuchs rückgängig gemacht und wollte von mir die Quelle des Datenlecks erfahren. Diese Quelle ist übrigens, oh Wunder, die Zeitschrift *Oncogene* höchstselbst, die im bewussten Paper unter „Supplementary Material“ in vorbildlicher Weise einen Teil der Primärdaten für den Leser einsehbar macht. Warum nicht immer und überall so?

Als Mitglied einer Arbeitsgruppe an einer Großforschungseinrichtung, die

[Anmerkung der Redaktion: Das Postscriptum von Herrn Kühbacher können wir aus eigener Erfahrung bestätigen. Es gibt in der Tat Wissenschaftler (und andere), die mit falschen E-Mail-Adressen agieren. Und sie kommen damit öfter durch, als man meinen möchte. Vielleicht gerade deswegen, weil derlei eben schlicht so haarsträubend unglaublich ist, dass man's als „normaler“ Mensch und Forscher gar nicht glauben kann.]

Dr. Markus Kühbacher

B55

Von: Reich, Jens [jens.reich@mdc-berlin.de]
Gesendet: Sonntag, 20. November 2011 11:51
An: Savaskan, Nicolai
Cc: kuehbacher@t-online.de
Betreff: irrealer Signifikanzstatements in Nogo-Publikation

Sehr geehrter Herr Savaskan,

Der von Ihnen angefragte Satz stammt aus einer statistischen Fachdiskussion mit Herrn Prof. Lerchl aus Anlass des Nogo-Artikels von 2003, die einvernehmlich als privat verabredet war. Ich autorisiere keinesfalls die Verwendung als Zitat in dem juristischen Streit zwischen Ihnen und Dr. Kühbacher.

Eine zitierbare Version meiner Feststellung lautet:

Die Publikation enthält eine lange Liste von angeblich signifikanten Testergebnissen (Mann-Whitney-Test), die auf Grund der mathematischen Grundlagen des Tests unmöglich durch eine sorgfältige Auswertung entstanden sein können.

Zum Sachverhalt: Die statistischen Mann-Whitney-Tests, auf die sich die Bemerkung bezieht, spielte eine wichtige Rolle in den öffentlichen Diskussionen zu Publikationen, bei denen Sie der Mitautor sind. Ich zitiere am Ende dieses Briefes einige Beispiele der zahlreichen statistischen Aussagen aus den Publikationen im FASEB-Journal 2003 („Molecular analysis of Nogo expression...“) und in Nature Neuroscience 2010 („A new phospholipid phosphatase...“).

Wie immer solche nicht haltbaren Feststellungen entstanden sein mögen - ob aus mangelnder Kenntnis der statistischen Mathematik bei einem Bearbeiter, oder als Serie von identischen Formulierungs- oder Flüchtigkeitsfehlern, oder aus freier Erfindung – diese Feststellungen können jedenfalls unmöglich die präzise Beschreibung einer mathematisch einwandfreien Auswertung der berichteten Experimente sein. Das wurde auch im Untersuchungsbericht zum 2003-Artikel an die Fakultät der Charité in zusammengefasster Form festgehalten.

Wir wissen alle, dass biologische Sachverhalte und Daten durch unvermeidbare Variabilität gekennzeichnet sind, weshalb es unverzichtbar ist, dass jede Schlussfolgerung aus Experimenten von einem korrekten Statement ihres Plausibilitätsgrades begleitet sein muss. Dies geschieht mit Hilfe der Analyse eines statistischen Modells, das die zugrundeliegende statistische Situation wenigstens näherungsweise repräsentiert. Das Signifikanzstatement besagt dann, wie wenig plausibel ein Befund durch den Zufall zu erklären ist und verleiht damit der gezogenen alternativen Schlussfolgerung ihre wissenschaftliche Glaubwürdigkeit.

Nun enthalten die Abbildungen 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15 der FASEB-J. Publikation (und übrigens auch die Abb. 2 des Nature-Neuroscience-Artikels) statistische Signifikanzaussagen (in Gestalt von mathematisch formulierten Signifikanzkriterien in den Legenden und darauf bezogene Sterne an mehreren Dutzend Messwertsäulen in den Abbildungen), die so wie dargestellt unmöglich aus einer korrekt durchgeführten Datenanalyse stammen können. Besonders augenfällig ist das bei der Abb. 14, die auch sonst Verwunderung hervorgerufen hat. Man kann sich anhand eines beliebigen Softwareprogramms für den Mann-Whitney-Test überzeugen, dass der mathematische Sachverhalt kein Signifikanzstatement für den Vergleich von drei Messwerten und den zugehörigen Kontrollen ausgeben wird.

Ich kann mir eine derartige Massierung von objektiv unmöglichen statistischen Testergebnissen nur dadurch erklären, dass sie erfunden worden sind. Dies ist eine plausible Hypothese, von der meine saloppe Formulierung in der privaten Diskussion mit Prof. Lerchl abgeleitet ist. Als Seniorautor könnten Sie zur Aufklärung beitragen, indem Sie aus Ihrer Kenntnis des Hintergrundes eine andere Erklärung für die zahlreichen Unmöglichkeiten geben. Wie es sich auch immer verhält, ich bleibe dabei, dass die Nogo-Publikation 2003 bereits wegen dieser massierten Unmöglichkeiten keinen Bestand haben kann. Seine Zurückziehung müsste auch im Interesse der Autoren sein, denen es unbenommen bleibt, eine korrekte Wiederholung der Studie zur Veröffentlichung anzubieten.

Mit besten Grüßen

Jens Reich

p.s.

Einige Beispiele fehlerhafte Feststellungen statistischer Signifikanz, wie sie in den Abbildungen 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15 der Faseb-J. Publikation und aus Abb. 2 des Nature-Neuroscience-Artikels auftreten. Die in diesen Abbildungen behaupteten statistischen Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Ablehnung der Nullhypothese sind so wie beschrieben nicht definiert. Ordnungsgemäß durchgeführte Tests können solche Ergebnisse nicht zeitigt haben.

„Data are expressed as the mean of three different experiments. Error bars represent $\pm$ SD. Statistical significance is indicated by asterisks (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; * $P < 0.001$; Mann Whitney U test).“**

Anmerkung: Der Mann-Whitney Test für n_1 und $n_2 = 3$ kann keine solchen Signifikanzergebnisse ergeben. Das bedeutet: Gemäß diesem Test können die beobachteten Unterschiede sehr plausibel durch den Zufall bedingt sein. Die aus den Daten gezogenen Schlussfolgerungen sind gegenstandslos.

“Results are given $\pm$ SD from 6 rats in each group ($n = 12$). Statistical significance is indicated by asterisks (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; * $P < 0.001$; Mann-Whitney U test“)**

Anmerkung: ($P < 0.001$ ist als Signifikanzurteil mathematisch unmöglich. Die Nullhypothese kann man mit dieser Irrtumswahrscheinlichkeit nicht ablehnen.)

“Data represents three separate experiments in each group. Statistical difference is marked with an asterisk (mean $\pm$ s.d.), * $P < 0.05$; Mann-Whitney U-test“

Anmerkung: Der Mann-Whitney Test für n_1 und $n_2 = 3$ kann keine solche Signifikanz ergeben. Das bedeutet: Gemäß diesem Test können die beobachteten Unterschiede sehr plausibel durch den Zufall bedingt sein.

Von: Savaskan, Nicolai [mailto:Nicolai.Savaskan@uk-erlangen.de]

Gesendet: Do 10.11.2011 08:22

An: Reich, Jens

Cc: jens.reich@gmx.de

Betreff: WG: Verdacht des systematischen Wissenschaftsbetrugs

Sehr geehrter Herr Reich,

ich wäre Ihnen sehr verbunden, wenn Sie kurz kommentieren könnten, ob Herr Kühbacher Sie korrekt zitiert und Sie diese Aussage gemacht haben wie anbei.

Mit kollegialen Grüßen

Nic Savaskan

Priv.-Doz. Dr. Nic Savaskan
Department of Neurosurgery
University Medical School Erlangen
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen / Germany
Phone: +49 9131 854 47 48
Mobile: +49-1577 386 53 80
savaskan@gmx.net
www.savaskan.net

-----Ursprüngliche Nachricht-----

Von: Markus Kuehbacher [<mailto:kuehbacher@t-online.de>]
Gesendet: Mittwoch, 9. November 2011 23:34
An: info@ra-platt.de
Cc: Savaskan, Nicolai; Buchfelder, Michael
Betreff: Verdacht des systematischen Wissenschaftsbetrugs

Sehr geehrter Herr Platt, sehr geehrte Frau Grünther,

Bezug nehmend auf die Formulierung "Die lächerlichen Mann-Whitney-Tests sind natürlich dazugedoktort.", mit der Herr Prof. Dr. Jens Reich deutlich macht, dass in einer von Ihrem Mandanten Savaskan zu verantwortenden Publikation vorsätzlich falsche Angaben gemacht worden sind, möchte ich Ihren Mandanten auffordern, seine untauglichen Bemühungen einzustellen, sich der wissenschaftlichen Diskussion seiner Publikationen mit Hilfe von wenig erfolgreichen Anwälten zu entziehen.

Mit freundlichen Grüßen
Markus Kühbacher

PS: "Ne supra crepidam sutor!"

Öffentliches Profil wurde zur Verfügung gestellt von: **LinkedIn**

Ein öffentliches Profil erstellen Anmelden oder Jetzt Mitglied werden

Das vollständige Profil von Nicolai Savaskan anzeigen:

- Sehen Sie einmal nach, wen Sie und Nicolai Savaskan gemeinsam kennen
- Lassen Sie sich bei Nicolai Savaskan vorstellen
- Nehmen Sie direkt Kontakt mit Nicolai Savaskan auf

Vollständiges Profil anzeigen

Namensuche:

Suchen Sie Personen, die Sie unter den über 55 Mio. Fach- und Führungskräften auf LinkedIn schon kennen.

Vorname

Nachname

Beispiel: Jeff Weiner

Suche

Aktuelle • Group leader at GENNSA Tech

Vergangene • Postdoc at NKI

Kontakte • 1 Kontakt

Branche Forschung

Webseiten • Meine Webseite

Berufserfahrung von Nicolai Savaskan

Group leader
GENNSA Tech
(Branche: Forschung)
Derzeit in dieser Position

Postdoc
NKI
(Gemeinnützig: 11-50 Mitarbeiter; Branche: Medizin und Gesundheitswesen)
2004 — 2007 (3 Jahre)

Weitere Informationen

Webseiten von Nicolai Savaskan:
Meine Webseite



10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044

Von: "Maurice Sanguerra" <gennsatech@gmx.net>
Datum: Do, 4.02.2010, 11:57
An: "Dr. Markus Kuehbacher" <kuehbacher@helmholtz-berlin.de>

sehr geehrter Herr Dr. Kühbacher,

vielen Dank für Ihr Interesse und die Weiterempfehlung von Ihrem Kollegen. Leider vertreiben wir keinerlei Produkte an Privatkunden sondern bieten Dienstleistungen in SAP basierten Software Applikationen an. Sollten Sie Interesse an unseren Systemlösungen haben, würde ich mich auf einen Besuch freuen.

Mit freundlichen Grüßen,

Harald Kleinschmidt
GENNSA Tech Inc.
Solutions for Life

----- Original-Nachricht -----

> Datum: Tue, 2 Feb 2010 11:32:13 +0100
> Von: "Dr. Markus Kuehbacher" <kuehbacher@helmholtz-berlin.de>
> An: gennsatech@gmx.net
> Betreff: Produktkatalog

> Sehr geehrte Damen und Herren,

>
> auf Empfehlung von Herrn Dr. Savaskan wende ich mich mit der Bitte an Sie,
> mir einen aktuellen Produktkatalog zukommen zu lassen. Vielen Dank im
> Voraus.

>
> Mit freundlichen Grüßen
> Dr. Markus Kühbacher

>
> =====

>
> Dr. Markus Kuehbacher
> Department of Elemental Analytics
> Helmholtz Centre Berlin for Materials and Energy
> Hahn-Meitner-Platz 1
> 14109 Berlin, Germany

>
> Telephone: +49-30-8062-3020 (Berlin-Wannsee)
> +49-30-6392-4477 (Berlin-Adlershof)
> Mobile: +49-171-2690483
> Fax: +49-30-8062-2781
> Email: kuehbacher@helmholtz-berlin.de

>
> =====

>
> Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie GmbH
> Hahn-Meitner-Platz 1, 14109 Berlin
> Vorsitzender des Aufsichtsrats: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Joachim Treusch
> Stellvertretende Vorsitzende: Dr. Beatrix Vierkorn-Rudolph
> Geschäftsführer: Prof. Dr. Anke Rita Kaysser-Pyzalla, Prof. Dr. Dr. h.c.
> Wolfgang Eberhardt, Dr. Ulrich Breuer
> Sitz der Gesellschaft: Berlin
> Handelsregister: AG Charlottenburg, 89 HRB 5583

--
NEU: Mit GMX DSL über 1000,- € sparen!
<http://portal.gmx.net/de/go/dsl02>

Dr. Markus Kühbacher
Taylorstr.12a
14195 Berlin
Tel: 0171 2690483
Email: kuehbacher@t-online.de

Berlin, den 21.01.2010

Finanzamt für Fahndung und Strafsachen Berlin
Ullsteinstr. 66
12109 Berlin

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchte ich Ihnen den folgenden Sachverhalt anzeigen, der möglicherweise in Ihre Zuständigkeit fällt:

In einer Reihe von wissenschaftlichen Publikationen wird die Firma GENNSA Technologies Inc. mit vermeintlichem Sitz in Berlin angeführt. Die Nennung dieser Firma erfolgt stets in den Danksagungen dieser Publikationen. Dabei werden finanzielle Zuwendungen an Herrn PD Dr. med. Nicolai E. Savaskan aufgeführt. Im Internet wird ferner Herr Nicolai E. Savaskan als Group leader at GENNSA Tech genannt. Herr PD Dr. med. Nicolai E. Savaskan ist zurzeit an der Charité am Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie, Phillipstr.12, 10115 Berlin beschäftigt, hat aber auch mit seiner Ehefrau einen Wohnsitz in der Schweiz: Dina Savaskan-Schnell, Langensteinerstrasse 3, 8057 Zürich, Schweiz.

Weder die derzeitige kommissarische Leiterin des Institutes Frau Prof. Dr. Anja Bräuer (Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie, Phillipstr.12, 10115 Berlin, Tel.: + 49 30 450 528 405, Email: anja.braeuer@charite.de) noch weitere Personen aus dem Arbeitsumfeld von Herrn Dr. Savaskan können Angaben zu dieser Firma machen, die auch über keinen Internet-Auftritt verfügt. Auch Herr Prof. Dr. Martin E. Schwab, sein ehemaliger Arbeitgeber an der ETH Zürich (Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich, Schweiz, Tel.: +41 44 635 33 30, Email: schwab@hifo.uzh.ch) kennt diese Firma nicht, obwohl Herr PD Dr. med. Nicolai E.

Savaskan in den Jahren 2007 und 2008 bei ihm am Institut für Hirnforschung beschäftigt war und auf der Internetseite:

<http://de.linkedin.com/pub/nicolai-savaskan/17/b97/350>

Herr Nicolai E. Savaskan als Group leader at GENNSA Tech aufgeführt wird. Meine per Email an Herrn Dr. Savaskan gerichtete Anfrage nach der Anschrift der Firma wurde nicht beantwortet.

Herr PD Dr. med. Nicolai E. Savaskan muss sich derzeit vor mehreren akademischen Untersuchungskommissionen wegen des Verdachts des wissenschaftlichen Fehlverhaltens (Erfindung und Fälschung von Forschungsdaten, Vernichtung von Primärdaten, etc.) verantworten. Die Berufung auf eine Professur an die Charité wurde inzwischen ausgesetzt. Ausführlichere Informationen hierzu wird Ihnen sicherlich der Leiter der Untersuchungskommission an der Charité, Herr Prof. Dr. Rudolf Tauber (Prodekan für Forschung, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Tel.: + 49 30 450 576 151, Email: rudolf.tauber@charite.de) geben können.

Die folgenden Publikationen enthalten die oben genannten Angaben hinsichtlich finanzieller Zuwendungen an Herrn PD Dr. med. Nicolai E. Savaskan:

Savaskan, Nicolai E., *Axonale Zielfindung im Hippocampus während der Entwicklung und nach Läsion : Analyse membran-assoziiierter Faktoren für die Schichtenspezifität aussprossender Fasern.*
Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin, 2002

*“Für die finanzielle Unterstützung bedanke ich mich bei der Humboldt Forschungsförderung für die befristeten Stipendien 1998 und 1999, dem DFG Graduiertenkolleg GRK 238 ‘Schadensmechanismen im ZNS’ und der **GENNSA Tech Inc (Germany)**.”*

Bräuer, A.U., **Savaskan, N.E.**, Kole, M.H., Plaschke, M., Monteggia, L.M., Nestler, E.J., Simburger, E., Deisz, R.A., Ninnemann, O., Nitsch, R., *Molecular and functional analysis of hyperpolarization-activated pacemaker channels in the hippocampus after entorhinal cortex lesion.*
FASEB, 15(14):2689-701, 2001

*„This study was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft: SFB515/A5 (to R.N. and O.N.). N.E.S. was supported by grants from **GENNSA Technologies (Berlin, Germany)**.“*

Savaskan, N.E., Alvarez-Bolado, G., Glumm, R., Nitsch, R., Skutella, T., Heimrich, B., *Impaired postnatal development of hippocampal neurons and axon projections in the Emx2-/- mutants.*

Journal of Neurochemistry, 83(5):1196-207, 2002

„NES was financially supported by the **GENNSA Tech. Inc. (Berlin, Germany)** and NES is an investigator of the Charité Biomedical Research Foundation.“

Bräuer, A.U., **Savaskan, N.E.**, Plaschke, M., Ninnemann, O., Nitsch, R., *Cholecystokinin expression after hippocampal deafferentiation: molecular evidence revealed by differential display-reverse transcription-polymerase chain reaction.*

Neuroscience, 121(1):111-21, 2003

„Additional thanks go to **GENNSA Technologies (Berlin, Germany)** for technical and financial support (to N.E.S).“

Broggini, T., Nitsch, R., **Savaskan, N.E.**, *Plasticity Related Gene 5 (PRG5) Induces Filopodia and Neurite Growth and Impedes LPA and Nogo-A Mediated Axonal Retraction.*

Molecular biology of the cell, 2009

“This study was supported by the International Human Frontiers Science Program Organisation (HFSP, to NES), **GENNSA Tech Germany** (to NES) and Novartis intramural research grant (to TB).”

Ob diese Firma tatsächlich existiert, kann ich nicht beurteilen. Im Handelsregister habe ich jedenfalls keinen Eintrag gefunden. Obwohl Herr Dr. Savaskan im Rahmen der laufenden Untersuchungen bereits mehrfach unwahre Angaben gemacht hat, Unterlagen und technische Aufzeichnungen gefälscht als auch Primärdaten vernichtet hat, aber gegenüber einer dritten Person behauptet haben soll, die Firma GENNSA Technologies (Berlin, Germany) würde durch Freunde von ihm betrieben, halte ich es nicht für ausgeschlossen, dass möglicherweise Drittmittelzahlungen erfolgt sind. Da üblicherweise diese Drittmittel an den Arbeitgeber überwiesen werden, aber die Firma an der Charité unbekannt zu sein scheint, könnte Ihre Behörde möglicherweise zuständig sein.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Markus Kühbacher

Neurochemisches Imaging der Selenium Homöostase im Gehirn unter ernährungsbedingter Defizienz

Ilker Y. Eyüpoglu¹, Eric Hahnen², Hartmut Kühn³ und Nicolai E. Savaskan^{4*}

¹Klinik für Neurochirurgie, Universität Erlangen-Nürnberg, D-91054 Erlangen, Germany.

²Institut für Humangenetik, Institut für Genetik und Center für Molecular Medicine Cologne (CMMC), Universität Köln, Germany. ³Institut für Biochemie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany. ⁴Brain Research Institute, Department of Neuromorphology, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) und Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, Zürich, Switzerland.

Kurztitel: Neurochemisches Imaging von Selenium im Gehirn

Anzahl an Wörtern: (inclusive Zusammenfassung und Referenzen)

Anzahl an Figuren: 5

Anzahl an Seiten: 19 (exclusive Figuren)

***Korrespondierender Autor:**

Dr. Nicolai E. Savaskan
Brain Research Institute
Department of Neuromorphology
Swiss Federal Institute of Technology (ETH) & Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich
Switzerland
Phone: +41 765 211 322
Fax: +41 44 635 33 03
E-mail: savaskan@gmx.net

Zusammenfassung

Diätisches Selenium (Se) und Selenoproteine spielen eine lebensnotwendige Rolle im Gehirn. Seleniumdefizienz mit folgender Selenoproteindepletion oder gezielte Genunterbrechung verursachen schwere neurologische Ausfälle. Obgleich das Gehirn nicht die höchste Se Konzentration hat, ist es mit Testis ein privilegiertes Organ mit hoher Priorität für Se Aufnahme auch unter ernährungsbedingt niedriger Seleniumzufuhr. Um die kritische Rolle von Selenium im Gehirn sowie die ernährungsbedingten Effekte auf das Selenoproteom zu analysieren applizierten wir den Radiotracer ^{75}Se *in vivo* und visualisierten die Se Inkorporation mittels Autoradiographie. Selenium wurde Regionenspezifisch inkorporiert und zusätzlich zum Plexus choroideus zeigten Neuronenreiche Areale wie Hippocampus, Cortex und Nuclei cerebellares höchste Se Werte. Diese Daten wurden unterstützt von Microarray Analysen und Selenoproteinexpressionsprofilen von humanen und Nagetiergehirnen. Im Unterschied zeigten Testisgewebe eine nahezu uniforme parenchymale Se Aufnahme. Ein erniedrigter Se Status führte zu gesteigerter Selenium Aufnahme in allen Regionen der grauen Hirnsubstanz und im Plexus choroideus. Zusammengefasst zeigte unsere Studie, dass die Se Aufnahme ein einzigartiges Muster im Gehirn und dort im Hippocampus, Cortex, Cerebellum und Plexus choroideus hat und Se privilegierte Regionen sind. Diese Daten suggerieren die Notwendigkeit von spezifischen Selenoproteinen für die korrekte neuronale Funktion.

Schlüsselwörter: Autoradiographie, ernährungsbedingte Genexpression, Radiotracer, GPx4/PHGPx, Microarray chip Analyse, Selenoproteine.

Abkürzungen: ApoER2, apolipoprotein E receptor 2; CSF, Cerebrospinalfluid; Cx, Cortex; GPx, EC, entorhinaler Cortex; DG, dentate gyrus; glutathione peroxidase; RDA, recommended daily allowance; Se, selenium; SePP, selenoprotein P.

Einleitung

Die Homeostase von essentiellen inorganischen Elementen im Zentralnervensystem zeigt distinkte Differenzen im Vergleich mit unteren Organen (Spector 1989, Takeda et al., 1994). Besonders das Spurenelement Selenium (Se) ist ein essentieller Mikrobaustoff der notwendig ist für die normale Hirnfunktion (für Review siehe Chen und Berry, 2003; Schweizer et al., 2004). Der Mikrobaustoff Se wird in vier unterschiedlichen chemischen Formen aufgenommen (Selenomethionin, Selenocystein, Selenate und Selenite) (Unterssen & Nielsen 1994). Allerdings, im Unterschied zu den meisten unteren Spurenelementen kommt Selenium in Proteinen in Form von Selenocystein (Sec) vor, der 21. Aminosäure (Berry et al., 1991; Hatfield und Gladyshev, 2002). Seine spezifische Insertion in Selenoproteine ist in allen drei Taxa von Bakterien, Archaea und Eukaryoten konserviert und benötigt in-frame UGA Codes, welche normalerweise die Termination der Translation spezifizieren (Berry et al. 1991, Caban & Copeland 2006). Untersuchungen dieser Eigenschaften und die distinkte Selenocystein Insertion Sequenz (SECIS) als Werkzeug für bioinformatisches Screening des Genoms ergab 25 Selenoproteine im Tierreich und im Menschen (Kryukov et al. 2003; Castellano et al. 2001; Lescure et al. 1999).

Kürzlich gemachte Befunde zeigten, dass der Selenium (Se) Status kritisch ist für die korrekte Gehirnfunktion und erniedrigte Gehirn Se Konzentrationen verursachen neurologische Defizite und Erkrankungen während der Entwicklung und im Adulten (Ramaekers et al., 1994; Arthur et al., 1997; Benton, 2002; Savaskan et al., 2003). Allerdings, auf Kosten unterer Organe sind das Gehirn und Testis zwei privilegierte Organe welche hohe Se Konzentrationen auch unter Seleniumdefizienz aufrechterhalten. Obgleich im Gehirn nicht die höchsten Selenium Konzentrationen gefunden wurden im Vergleich zu unteren Organen, zeigt das Hirngewebe eine hohe Priorität für Seleniumaufnahme und Retention im Falle ernährungsbedingter Seleniumdefizienz. Die preferenzielle Versorgung des Gehirns mit diesem Spurenelement unter langen Perioden der Seleniumdefizienz lässt spezifische Se Aufnahme und Speichermechanismen in diesem Organ vermuten (Schomburg et al., 2003; Hill et al., 2003). Bei Selenoprotein P (SEPP) wird als Hauptfunktion eine Rolle bei dem Se Transport, Versorgung und Organspeicherung vermutet (Burk und Hill,

2005; Renko et al., 2007). Expression von Selenoproteinen im Gehirn hängt von der Versorgung mit dem Spurenelement ab und damit ist eine erhöhte Suszeptibilität bei der Glutamattoxizität und bei neuropathologischen Veränderungen unter Se Defizienz verbunden mit einer veränderten Selenoproteinexpression (Savaskan et al., 2003).

Wissen über die Selenoproteomverteilung im Gehirn war lange Zeit limitiert und systematische Expressionsdaten für Selenoproteine waren beschränkt auf GPx1, SePP (Saijoh et al., 1995) und GPx4 (Borchert et al., 2006; Savaskan et al., 2007). Eine kürzliche Studie zur vergleichenden Selenoproteomexpression deutete an, dass das komplette Selenoproteom im adulten Mausgehirn exprimiert ist obgleich die funktionelle Relevanz dieser Expressionsdaten noch unklar ist (Zhang et al., 2007).

Die präsentierte Arbeit basierte auf ein klassisches Werkzeug in der Selenium Fürschung, unter Verwendung des Radiotracers ^{75}Se kombiniert mit hochauflösenden Autoradiographie Imaging und einer Microarray und RT-PCR basierten Selenoproteinexpressionsprvoniil Ansatz. Frühere Investigationen mit Applikation von ^{75}Se (Pullen et al. 1995, Pullen et al. 1996, Trapp & Millam 1975) und Studien zur Seleniumaufnahme und Homöostasis im Gehirn basierten auf manueller Separation grober anatomischer Teile (Behne et al., 1982, 1988) welche keine räumliche Auflösung auf regionaler und zellulärer Ebene boten. In dieser Arbeit benutzten wir autoradiographisches Imaging für die Quantifikation und Determination von ^{75}Se -distribution im Gehirn auf regionaler Ebene und erzielten neue Infürmation über die regionalen Prioritäten in der Hierarchie der zerebralen Seleniumhomöostasis. Wir fanden, dass Selenium in spezifischen Gehirnregionen inkorporiert ist, während Testis als weiteres Se privilegiertes Organ eine unifürme parenchymale Se Verteilung zeigt. Zusätzlich unterstützten Microarray Profile, RT-PCR Analysen und Immunohistochemie die Anwesenheit von essentiellen Selenoproteinen in Neuronenreichen Regionen des Gehirns.

Materialien und Methoden

Tierbehandlung, Radiomarkierung und Probenpräparation

Die Tierexperimente wurden unter Beachtung von deutschen und europäischen Tierschutzgesetzen zum Schutze von Tieren durchgeführt. Eine Gesamtzahl von 8 adulten männlichen Wistar Ratten (Charles River, Sulzfeld, Germany) wurden verwendet und wurden unter lokalen Regularien wie beschrieben gehalten (Savaskan et al., 2003). Seleniumdefiziente Diäten enthielten maximal 2–5 µg Se/kg, und selenium-adäquate Kontrollen erhielten eine selenium-adäquate Diät entsprechend der RDA für Menschen, welche auf derselben Basaldiät beruhte mit zusätzlich 300 µg Se/kg zugefügt als Natriumselenit (MP Biomedicals, formerly ICN Biochemicals, Cleveland, Ohio, USA). Analysen von Seleniumkonzentrationen in der Diät wurde wie beschrieben durchgeführt (Behne et al. 1994). Die Tiere wurden *in vivo* mit intraperitoneal injizierten 0.5 ml [⁷⁵Se]-Selenidlösung (enthält 1 µg Selenium) markiert. Anästhesie wurde mit Isofluran (CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe, Germany) durchgeführt und Ratten wurden mit einer Injektion von Nembutal (Sanvoni Pharma, Munich, Germany) anschliessend getötet. Testis zusammen mit Epididymides und Gehirn wurden präpariert, sofort schockgefroren in Flüssigstickstoff und bei -80 °C gelagert.

Neurochemisches Imaging und autoradiographische Analyse

Gehirn und Testisgewebe wurden gefriereschnitten und sagittale Schnitte von 10-12 µm Dicke wurden präpariert und auf SuperFrost® Plus Glassobjektträger gelegt (Menzel, Braunschweig, Germany). Nach autoradiographischer Exposition wurde eine Nisslfärbung Kresylviolette durchgeführt. Das Radionuclid ⁷⁵Se hat eine Halbwertszeit von 119.8 Tagen und klingt ab durch Elektronenerfassung in stabiles ⁷⁵As. Die räumliche Resolution des Imaging Analyzer lag bei 50 x 50 micrometer². Für das autoradiographische Imaging von ⁷⁵Se wurden die Objektträger auf Kodak X-OMAT AR X-ray Filmen für 7 bis 30 Tagen exponiert. Farbkodierung und Quantifizierung von ⁷⁵Se per Area wurde mit Hilfe von Image J x1.29 (NIH, USA) durchgeführt.

Microarray Analyse und Datenakquisition

Transkriptomweite Analyse von Total-RNA die von Ratten OHSCs isoliert wurde, wurde in Triplikaten (n=3) mit Hilfe von Affymetrix RAE230 Ratten Expressionsarrays unter Standardbedingungen durchgeführt in Anlehnung an das Betriebshandbuch.

Transkriptkonzentrationen wurden mittels Fluoreszenzdichtemessungen auf RAE230 Chip Arrays ermittelt und als arbitrary units angegeben.

RNA Isolation und Selenoproteomanalyse mittels RT-PCR.

Gesamt RNA von Gehirngewebe wurde mit RNAeasy mini kit (Qiagen, Hilden, Germany) isoliert. Humane Hippokampi wurden von epilepsiechirurgischen Eingriffen gewonnen. Für den wissenschaftlichen Gebrauch dieser Gewebe wurde von jedem Patienten eine Einverständniserklärung eingeholt und von der lokalen Ethikkommission der Universität Erlangen genehmigt. Ratten, Maus und humane organotypische hippokampale Schnittkulturen (OHSCs) wurden nach der Interfacetechnik präpariert und gehalten wie in Detail beschrieben (Eyüpoglu et al., 2006). RNA Isolation wurde mittels RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) durchgeführt. Für nicht-quantitative Analysen wurde die reverse Transcription (RT) mittels oligo dT Primer und 1 µg Total RNA durchgeführt mittels SuperScript First-Strand Synthesis System (Invitrogen, Karlsruhe, Germany). 2 µl von jedem 21 µl RT Reaktionsansatz wurde für die RT-PCR eingesetzt. Ratten, Maus und humane Selenoprotein cDNA wurde amplifiziert mit folgenden Primern: Sepp-fwd-rat (TGC CAC AAA CCA TTT CAT CC), Sepp-rev-rat (ATT ACG AGC TAT CCA ACA GA); Gpx1-fwd-rat (CAT CAG GAG AAT GGC AAG AA), Gpx1-rev-rat (ATC GGG TTC GAT GTC GAT G); Sep15-fwd-rat (CGT TTC AAG CGG TGT CTG CT), Sep15-rev-rat (CGT TTC AAG CGG TGT CTG CT); m/cGpx4-fwd-rat (GAG ATG AGC TGG GGC CGT CTG A), nGpx4-fwd-rat (AGT TCC TGG GCT TGT GTG CAT CC), Gpx4-rev-rat (ACG CAG CCG TTC TTA TCA ATG AGA A); Sepw-fwd-rat (CCT GGA CAT CTG TGG CGA), Sepw-rev-rat (AGC CTT CAG GAC CCT GCC T); Sepp-fwd-mouse (TGC CAC AGA ACA TTT CAT C), Sepp-rev-mouse (TTA CAA GCT ATC CAA CAG A); Gpx1-fwd-mouse (CAC CAG GAG AAT GGC AAG AA), Gpx1-rev-mouse (GTC AGG TTC GAT GTC GAT G); Sep15-fwd-mouse (CGT TTC AAG CGG CGT CTG CT), Sep15-rev-mouse (CGT TTC AAG CGG TGT CTG CT); m/cGpx4-fwd-mouse (CGC CTG GTC TGG CAG GCA CCA), nGpx4-fwd-mouse (AGT TCC TGG GCT TGT GTG CAT CC), Gpx4-rev-mouse (ACG CAG CCG TTC TTA TCA ATG AGA A); Sepw-fwd-mouse (CCT GGA CAT TTG TGG CGA GG), Sepw-rev-mouse (GAG CTT TCA GGA CCC TGC CT); Seps-fwd-rat (TCT GGA GCC TGA TGT TGT TG), Seps-rev-rat (TCT TCT TCC TGA GGC CTT CC); Sepr-fwd-rat (GCC AGG CGT CTA

CGT GTG T), Seps-fwd-mouse (TCT GGA ACC TGA TGT TGT TG), Seps-rev-mouse (TCT TCT TCC TGA GGC CTT CC); Sepr-fwd-mouse (GCC AGG TGT CTA CGT GTG T), Sepr-rev-mouse (CTT GCC ACA GGA CAC CTT TA); Sepr-rev-rat (CTT GCC ACA GGA CAC CTT TA); Sepp-fwd-human (TGT CAT AGA AAT ATT GAC TC), Sepp-rev-human (CTG CTA ATT ATC CAA CAG A); Gpx1-fwd-human (CAT CAG GAG AAC GCC AAG AA), Gpx1-rev-human (GTC AGG CTC GAT GTC AAT G); Sep15-fwd-human (TGC TTC AAG CGG TGT CTG CT), Sep15-rev-human (CTG AAC CAC GGA CAT ACT TG); Gpx4-fwd-human (TAC CGG GGC TTC GTG TGC AT), Gpx4-rev-human (TGA TGG CAT TTC CCA GGA TGC); Sepw-fwd-human (CCT GGA CAT CTG CGG CGA), Sepw-rev-human (AGG TCC CTG GAC TCT GCC TT); Seps-fwd-human (TGT GGA ACC TGA TGT TGT TG), Seps-rev-human (TCT TCC TCC TGG GGC TTC TT); Sepr-fwd-human (ACC TGG CGT TTA CGT GTG TG), Sepr-rev-human (CTT GCC ACA GGA CAC CTT CA); Für TR1, primers were designed which detect rat, mouse und human TR1 orthologues: TR1-fwd (GAT CTT TTC TCC TTG CCT TAC), TR1-rev (GAT GTA AGG CAC ATT GGT CTG). PCR Konditionen waren wie folgt: 5 min initiale Denaturierung (94°C), gefolgt von 36 Zyklen (94°C für 45 sec, 54°C to 60°C für 45 sec, 72°C für 45 sec) und finaler Extension (72°C für 5 min). PCR Produkte wurden auf einem 2% Agarose Gel mittels Ethidiumbromid Färbung visualisiert.

Immunohistochemie.

Für immunohistochemisches Färben wurden Ratten mit 4 % (w/v) P-Fürmaldehyd perfundiert und immersionsfixiert über Nacht. Schnitte wurden auf einen MacIlwain Vibratom angefertigt, vergütet mit NH₄Cl für 15 min und blockiert mit 10 % goat serum/ 0.1 % Saponin in PBS für 1 h bei Raumtemperatur. Blockierte Schnitte wurden im primären monoklonalen anti-GPx4 Antikörper über Nacht bei 4°C inkubiert. Nach dem Waschn mit 0.1 % Saponin/PBS wurden die Schnitte bei +4°C mit einem fluoreszierenden Anti-Maus IgG inkubiert (Molecular Probes, Leiden, The Netherlands).

Resultate

Regionen-spezifische Verteilung von Se im Gehirn.

Zuerst studierten wir die globale Se Aufnahme im Gehirn unter verschiedenen Ernährungsstatus. **Ratten** wurden mit einer speziellen Torula Hefebasierenden Diät gefüttert, die adäquate Konzentrationen von Natriumselenit (Se^+) äquivalent zur RDA bei Menschen hat, oder mit einer Selenium-defizienten Diät mit maximal $2.5 \mu\text{g/kg}$ (Se^-). Sieben Tage nach der Radiotracer Applikation zeigten **beide Gruppen** signifikante Differenzen in der Se Inkorporation im Gehirn (**Fig. 1**). Die Autoradiogramme von Gewebeschnitten von **Tieren die mit einer Selenium-adäquaten Diät gefüttert wurden** zeigten schwache und ubiquitäre ^{75}Se Inkorporationsmengen in der weissen und grauen Hirnsubstanz und eine verminderte Gesamtaktivität im Unterschied zu Schnitten von Seleniumdefizienten **Ratten** (**Fig. 1A, B**). Allein der Plexus choroideus gab starke Signale in **Se adäquat gefütterten Ratten** (**Fig. 1A**). Im Unterschied zeigten **Seleniumdefiziente Gehirne** eine räumlich begrenzte Se Inkorporation mit stärksten Signalen in der der grauen Substanz wie im Hippocampus (CA1-CA3 und Dentate gyrus), Cerebralcortex und cerebellären Cortex, während Signale in der weissen Substanz wie die Commissura anterior, Corpus callosum oder Rückenmark niedriger waren (**Fig. 1B**). Eine detaillierte quantitative Analysis von ^{75}Se Einbau in **Gehirnen von Se depletierten Ratten** wurde nachfolgend auf farbkodierten Images durchgeführt. Gelb-weiße Farben indizieren Regionen mit hoher ^{75}Se Akkumulation, während schwarz kodiert für niedrige Radiotracer Aktivität steht (**Fig. 2**). Im Allgemeinen war die Se Verteilung niedriger in weisser Hirnsubstanz als in der grauen Hirnsubstanz. Dennoch zeigten distinkte Areale mit grauer Substanz quantitativ hohe Se Aktivität, dass auf eine präferentielle und quantitative Se Incorporated in neuronalen Zellschichten hinweist im Unterschied zu einer ubiquitären Verteilung. Die CA1-CA3 Regionen, Dentate gyrus, Cortex und granuläre Zellschicht vom Cerebellum zeigten höchste ^{75}Se Signale (**Fig. 2C**). Interessanterweise zeigte die vergleichende Analyse von 10 distinkten Gehirnregionen, dass der Plexus choroideus die höchste Se beinhaltende Region ist (**Fig. 2C**).

Die ^{75}Se Aktivitätswerte per Area zeigten signifikante Differenzen zwischen Testis und den drei Hauptteilen des Epididymidis (**Fig. 3A**). Unter Beachtung der

Neurochemisches Imaging von Selenium im Gehirn

Variationen von histologischen Prozeduren und Schneidens zeigte der Testis die höchste ^{75}Se Aktivität im Vergleich zum Epididymidis. Im Testis lagen die höchsten Se Werte im Tubulus seminiferus, während das Interstitium nur moderate Werte zeigte (**Fig. 3B**). Im Tubulus seminiferus war es möglich, zwischen dem Lumen und den peripheren Enden der Tubules zu unterscheiden, jedoch war eine suffiziente Resolution für die Visualisierung einzelner Spermatozoae nicht ausreichend.

Kandidatenselenoprotein Expression im Gehirn.

Unsere Autoradiogramm Studie zeigte, dass ausser dem Plexus choroideus neuronenreiche Regionen sich stark markieren liessen mit radioaktiv markierten Se, was zur Annahme führt, dass Neurone das zelluläre Hauptziel für die Selenium Inkorporation sind. Weil diätisches Se meistens metabolisiert und in Selenoproteinen inkorporiert wird, nahmen wir an, dass eine prominente Se Inkorporation in der grauen Hirnsubstanz mit einer Expression von Selenoproteinen korreliert ist (Jakubla et al., 2005; Yant et al., 2004; Borchert et al., 2006).

Initial evaluierten wir die basalen Selenoprotein Genexpressionsniveaus im Hippocampus, eine anatomische Region welche hohe ^{75}Se Aufnahmen in unseren Experimenten zeigte und die bekannt ist für Anwesenheit von vermehrten Neuronen und weniger Gliazellen. Analysen von Ratten organotypischen hippocampalen Gehirnschnittkulturen unter Standardkonditionen ergab in der Transcriptomweiten Microarray Analyse (Affymetrix RAE230) die Expression von 19 Selenoproteingen (**Fig. 4**), während 5 Selenoproteingene nicht signifikant exprimiert waren (Smcp, Dio1, Dio3, GPx2, Gpx6). Eine vergleichende Analysis ergab 5 Selenoproteingene (SEPP, GPx1, SEP15, GPx4, SEPW), die überwiegend im Ratten Hippocampus exprimiert waren. Die Expression von diesen Selenoproteingen sowie die moderat exprimierten SEPS, TRx1 und SEPR wurden untermauert in Maus und humanen hippocampalen Geweben (**Fig. 5A**). Weitere Selenoproteinexpressionstests auf zellulärer wurde mittels Immunozytochemie und konfokaler Evaluation durchgeführt. Ein Kandidatenselenoprotein wurde hierbei näher analysiert und ergab, dass GPx4 hauptsächlich in cortikalen Neuronen und Dendriten vorkommt (**Fig. 5B**).

Diskussion

Unseres Wissens ist diese Studie die erste räumliche Analyse des Spurenelements Se im Gehirn unter differenziellen Ernährungsstatus. Wir zeigten das zwei Se privilegierte Organe, Gehirn und Testis, Se in einer Regionenspezifischen Art inkorporieren.

Methodologische Betrachtungen des neurochemischen Imaging mit ^{75}Se

Die Brauchbarkeit von einem Radioisotop für *in vivo* Tracerstudien ist determiniert von den physikalischen Eigenschaften und des radioaktiven Zerfalls. Die Halbwertszeit von 119.8 Tagen und die Eigenschaften der emittierten Strahlung von ^{75}Se sind in der tat sehr günstig für solche Studien. Zuerst erlauben die radioaktiven Zerfallsdaten dieses Radionuclids Detektionsgrenzen, die mit anderen analytischen Methoden nicht erreicht werden. Durch die hohe Detektionseffizienz von radioanalytischen Methoden können Einzelatome Radionucliden identifiziert werden, während andere Elementanalysen eine Million oder mehr Atoms für die Detektion benötigen (Adelstein & Manning 1995). Im Humen war die Applikation von ^{75}Se meist auf Krebsstudien beschränkt mit der Verwendung des Radiotracers als Tumormarker (Cavalieri *et al.* 1966; D'Angio *et al.* 1969). Studien mit Nagetieren waren durch die Grösse der typischerweis untersuchten Organe, d.h. des Gesamtorgans limitiert durch die Geometrie des Detektors, die nur Investigationen von separierten anatomischen Regionen des Gehirns. Im Unterschied zu solch groben analytischen Ansätzen ermöglicht unsere autoradiographische Methode eine räumliche Resolution auf Ebene der regionalen und zellulären Ebene, die mit histologischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes verglichen werden kann. In einem vergleichbaren Ansatz von Trapp und Millam (1975) wurde die ^{75}Se Distribution im Zentralnervensystem untersucht, aber das Fehlen der räumlichen Resolution beschränkte die Untersuchung auf grobe anatomische Systeme wie den Cortex ohne weitere regionale Feinheiten.

Selenium Homöostase im Gehirn ist regionenspezifisch

In Übereinstimmung mit früheren Studien (Burk *et al.* 1972) konnten wir zeigen dass die absorbierte Menge an ^{75}Se im Gehirn abhängig ist vom Seleniumstatus und

zeigt dabei eine signifikant höhere Menge in Seleniumdefizienten Ratten. Hierbei zeigen wir, dass Se regionenspezifisch im Gehirn verteilt ist. Se wurde in spezifischen Regionen angereichert, so in der grauen Substanz, im Hippocampus, Cortex, und in der granulären Zellschicht des Cerebellum, während andere neuronreiche Strukturen wie das Striatum oder Septum nur ein niedriges Se Niveau zeigten. Damit zeigen unsere Daten, dass die Se Aufnahme und Inkorporation gewisser regionaler Spezifität folgt, was auf eine besondere Funktion von Se und Selenoproteinen in diesen Gehirnregionen hinweist. Kürzlich zeigten wir, dass diese Regionen in der Tat fast alle der 24 bekannten murinen Selenoprotein mRNAs auf hohem Niveau exprimieren (Zhang et al., 2007). Gendisruption oder RNAi medierte Abstellung einigen Selenoproteinen wie die Glutathionperoxidase 1 (de Haan et al., 1998), Glutathionperoxidase 4 (Yant et al., 2003; Borchert et al., 2006), Thioredoxin Reductase 1 (Jakupoglu et al., 2005), oder Selenoprotein P (Hill et al., 2003; Schomburg et al., 2003) zeigten, dass sie essentiell für die Embryonalentwicklung und richtige neuronale Funktion sind. Weiterhin zeigten in vitro Studien, dass SEPW (Lvonlin et al., 2006), SEPR (Kryokov et al., 2002), GPx4 (Savaskan et al., 2007) und SEP15 (Labunskyy et al., 2007) in zellulären Redox Prozessen essentiell für Zellüberleben sind. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass alle diese Selenoproteine im Humanen, Ratten sowie Mäusegehirnen exprimiert sind, was darauf hindeutet dass Se in besonderen Gehirnregionen benötigt wird.

Dennoch wurde ein bemerkenswert hoher Se Wert im Plexus choroideus gefunden, der unabhängig vom diätischen Se Status war. Diätische Seleniumverbindungen (organische wie auch inorganische Seleniumformen) werden durch intestinale Resorption aufgenommen und in der Leber metabolisiert. Dort findet die Selenoproteinsynthese für Plasma GPx und SePP statt und dort werden Selenoproteine in den Blutstrom sekretiert. Im Besonderen, zur Speicher- und Organspezifischer Funktionen kann das Leber SEPP Se im Plasma transportieren, und zudem ist SEPP das bisher einzige Selenoprotein, das multiple Sec Reste hat (Motsenbocker & Tappel, 1982; Hill et al., 1991; Renko et al., 2007). Kürzlich zeigte Burk et al. (2007), dass ApoER2^{-/-} Mäuse reduzierte Se Mengen in Testis und Gehirn haben und neurologische Defekte haben die vergleichbar zu solchen sind, die in SEPP^{-/-} Mäusen beschrieben wurden, was die Annahme zulässt, dass ApoER2 als SEPP

Rezeptor für diese Organe fungiert. Allerdings haben Mäuse mit unterbundener Selenoproteinexpression (inklusive SEPP) in der Leber durch gezielte tRNA^[Se] Deletion (das Gen kodiert für die Selenocystein tRNA) immer noch normale Se Mengen und SEPP Expressionen im Gehirn (Schweizer et al., 2005). Dies impliziert, dass SEPP also auch local Se Einfang und Speicherfunktionen hat. Interessanterweise wurde für Selenoprotein P gezeigt, dass es in ependymalen Zellen, die zelluläre Konstituenten des Plexus choroideus, exprimiert wird (Scharpf et al., 2007). Im Plexus choroideus wird die CSF von ependymalen Zellen produziert und in die lokale Umwelt freigesetzt, und damit dem Gehirn und Rückenmark SEPP und folgernd mit dem Spurenelement selbst zugeführt. In der Tat spielt der Plexus choroideus eine prominente Rolle bei der Regulation der Homöostase von weiteren Spurenelementen wie Zink (Wang et al. 2004) und Mangan (Takeda et al. 1994). Unsere Daten demonstrieren, dass hohe Mengen von Selen im Plexus choroideus auch unter Seleniumdefizienz gehalten werden, so dass wir annehmen, dass diese Struktur möglicherweise essentiell für die Se Homöostase für das gesamte Zentralnervensystem ist.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Se im Gehirn in einer regionenspezifischen Art verteilt ist. Wir identifizierten im Besonderen den Hippocampus, Cortex, Bulbus olfactorius und Cerebellum als Se privilegierte Regionen, was auf eine Bedeutung von spezifischen Selenoproteinen für die korrekte Gehirnfunktion hindeutet. Unter niedrigen Se Status nehmen alle grauen Hirnregionen verstärkt Selenium auf. Der Plexus choroideus hält eine besonders hohe Menge Se zurück unabhängig vom diätischen Status, was auf eine Schlüsselfunktion dieser Region für die Se Homöostase hindeutet. Zusammengenommen untersuchten wir die Distribution von dem Spurenelement Se und Selenoproteine im Gehirn unter verschiedenen diätischen Konditionen und stellen damit wichtige Daten zu Se und dem Selenoproteinmetabolismus und seiner Verbindung zu spezifischen Gehirnregionen dar.

Danksagung

Wir danken D. Behne und M. Kühbacher (HMI, Berlin) für die Bereitstellung von Materialien und technischer Unterstützung. Diese Studie wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG SPP1087, SA-1041/3-2 to N.E.S.), der International Human Frontier Science Program Organisation (HFSP, to N.E.S.), des Köln Future Program (E.H.), und der Wilhelm Sander-Stiftung (I.Y.E.).

References

- Untersen, O. und Nielsen, J. B. (1994) Effects von simultaneous low-level dietary supplementation mit inorganic und organic selenium on whole-body, blood, und organ levels von toxic metals in mice. *Environ Health Perspect*, **102 Suppl 3**, 321-324.
- Untersen, O. M., Yeung, C. H., Vorum, H. et al. (2003) Essential role von the apolipoprotein E receptor-2 in sperm development. *J Biol Chem*, **278**, 23989-23995.
- Arthur JR, Nicol F, Mitchell JH, Beckett GJ. Selenium und iodine deficiencies und selenoprotein function. *Biomed Environ Sci*. 1997 Sep;10(2-3):129-35.
- Behne, D., Hilmert, H., Scheid, S., Gessner, H. und Elger, W. (1988) Evidence für specific selenium target tissues und new biologically important selenoproteins. *Biochim Biophys Acta*, **966**, 12-21.
- Behne, D., Hvonner, T., von Berswordt-Wallrabe, R. und Elger, W. (1982) Selenium in the testis von the rat: studies on its regulation und its importance für the organism. *J Nutr*, **112**, 1682-1687.
- Behne, D., Weiss-Nowak, C., Kalcklosch, M., Westphal, C., Gessner, H. und Kyriakopoulos, A. (1994) Application von nuclear analytical methods in the investigation und identification von new selenoproteins. *Biol Trace Elem Res*, **43-45**, 287-297.
- Berry, M. J., Banu, L., Chen, Y. Y., Mundel, S. J., Kieffer, J. D., Harney, J. W. und Larsen, P. R. (1991) Recognition von UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature*, **353**, 273-276.
- Borchert A, Wang CC, Ufer C, Schiebel H, Savaskan NE, Kuhn H. The role von phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase isvornorms in murine embryogenesis. *J Biol Chem*. 2006 Jul 14;281(28):19655-64
- Burk, R. F., Brown, D. G., Seely, R. J. und Scaief, C. C., 3rd (1972) Influence von dietary und injected selenium on whole-blody retention, route von excretion, und tissue retention von $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ in the rat. *J Nutr*, **102**, 1049-1055.
- Burk, R. F. und Hill, K. E. (1994) Selenoprotein P. A selenium-rich extracellular glycoprotein. *J Nutr*, **124**, 1891-1897.
- Burk, R. F. und Hill, K. E. (2005) Selenoprotein P: an extracellular protein mit unique physical characteristics und a role in selenium Homöostasis. *Annu Rev Nutr*, **25**, 215-235.
- Burk, R. F., Hill, K. E., Olson, G. E., Weeber, E. J., Motley, A. K., Winfrey, V. P. und Austin, L. M. (2007) Deletion von apolipoprotein E receptor-2 in mice lowers Gehirn selenium und causes severe neurological dysfunction und death when a low-selenium diet is fed. *J Neurosci*, **27**, 6207-6211.
- Caban, K. und Copelund, P. R. (2006) Size matters: a view von selenocysteine incorporation from the ribosome. *Cell Mol Life Sci*, **63**, 73-81.

Neurochemisches Imaging von Selenium im Gehirn

Castellano, S., Morozova, N., Morey, M., Berry, M. J., Serras, F., Corominas, M. und Guigo, R. (2001) In silico identification von novel selenoproteins in the *Drosophila melanogaster* genome. *EMBO Rep*, **2**, 697-702.

Cavalieri, R. R., Scott, K. G. und Sairenji, E. (1966) Selenite (⁷⁵Se) as a tumor-localizing agent in man. *J Nucl Med*, **7**, 197-208.

Chen, J. und Berry, M. J. (2003) Selenium und selenoproteins in the Gehirn und Gehirn diseases. *J Neurochem*, **86**, 1-12.

D'Angio, G. J., Loken, M. und Nesbit, M. (1969) Radionuclear (⁷⁵Se) identification von tumor in children mit neuroblastoma. *Radiology*, **93**, 615-617.

de Haan, J. B., Bladier, C., Griffiths, P. et al. (1998) Mice mit a homozygous null mutation für the most abundant glutathione peroxidase, Gpx1, show increased susceptibility to the oxidative stress-inducing agents paraquat und hydrogen peroxide. *J Biol Chem*, **273**, 22528-22536.

Eyüpoglu IY, Hahnen E, Buslei R, Siebzehnrübl FA, Savaskan NE, Lüders M, Tränkle C, Wick W, Weller M, Fahlbusch R, Blümcke I. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) has potent anti-glioma properties in vitro, ex vivo und in vivo. *J Neurochem*. 2005; **93**(4):992-9.

Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding von the genetic code. *Mol Cell Biol*. 2002 Jun; **22**(11):3565-76.

Hill KE, Lloyd RS, Yang JG, Read R, Burk RF. The cDNA für rat selenoprotein P contains 10 TGA codons in the open reading frame. *J Biol Chem*. 1991; **266**(16):10050-3.

Hill, K. E., Zhou, J., McMahan, W. J., Motley, A. K., Atkins, J. F., Gestelund, R. F. und Burk, R. F. (2003) Deletion von selenoprotein P alters distribution von selenium in the mouse. *J Biol Chem*, **278**, 13640-13646.

Hill, K. E., Zhou, J., McMahan, W. J., Motley, A. K. und Burk, R. F. (2004) Neurological dysfunction occurs in mice mit targeted deletion von the selenoprotein P gene. *J Nutr*, **134**, 157-161.

Jakupoglu C, Przemeck GK, Schneider M, Moreno SG, Mayr N, Hatzopoulos AK, de Angelis MH, Wurst W, Bornkamm GW, Brielmeier M, Conrad M. Cytoplasmic thioredoxin reductase is essential für embryogenesis but dispensable für cardiac development. *Mol Cell Biol*. 2005; **25**(5):1980-8

Klivenyi, P., Undreassen, O. A., Ferrante, R. J. et al. (2000) Mice defizient in cellular glutathione peroxidase show increased vulnerability to malonate, 3-nitropropionic acid, und 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *J Neurosci*, **20**, 1-7.

Kryukov GV, Kumar RA, Koc A, Sun Z, Gladyshev VN. Selenoprotein R is a zinc-containing stereo-specific methionine sulfoxide reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; **99**(7):4245-50

Kryukov, G. V., Castellano, S., Novoselov, S. V., Lobanov, A. V., Zehtab, O., Guigo, R. und Gladyshev, V. N. (2003) Characterization von mammalian selenoproteomes. *Science*, **300**, 1439-1443.

Neurochemisches Imaging von Selenium im Gehirn

Labunsky VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. The Sep15 protein family: roles in disulfide bond formation and quality control in the endoplasmic reticulum. *IUBMB Life*. 2007 Jan;59(1):1-5.

Lescure, A., Gautheret, D., Carbon, P. und Krol, A. (1999) Novel selenoproteins identified in silico und in vivo by using a conserved RNA structural motif. *J Biol Chem*, **274**, 38147-38154.

Lvonlin, J., Lopez, N., Whanger, P. D. und Kioussi, C. (2006) Selenoprotein W during development und oxidative stress. *J Inorg Biochem*, **100**, 1679-1684.

Motsenbocker, M. A. und Tappel, A. L. (1984) Effect von dietary selenium on plasma selenoprotein P, selenoprotein P1 und glutathione peroxidase in the rat. *J Nutr*, **114**, 279-285.

Ramaekers, V. T., Calomme, M., Vunden Berghe, D. und Makropoulos, W. (1994) Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics*, **25**, 217-223.

Renko K, Werner M, Renner-Müller I, Cooper TG, Yeung CH, Hollenbach B, Scharpf M, Köhrle J, Schomburg L, Schweizer U. Hepatic selenoprotein P (SePP) expression restores selenium transport und prevents infertility und motor-incoordination in Sepp-knockout mice. *Biochem J*. 2008 Feb 1;409(3):741-9

Saijoh, K., Saito, N., Lee, M. J., Fujii, M., Kobayashi, T. und Sumino, K. (1995) Molecular cloning von cDNA encoding a bovine selenoprotein P-like protein containing 12 selenocysteines und a (His-Pro) rich domain insertion, und its regional expression. *Gehirn Res Mol Gehirn Res*, **30**, 301-311.

Savaskan, N. E., Borchert, A., Brauer, A. U. und Kuhn, H. (2007) Role für glutathione peroxidase-4 in Gehirn development und neuronal apoptosis: Specific induction von enzyme expression in reactive astrocytes following Gehirn injury. *Free Radic Biol Med*, **43**, 191-201.

Savaskan, N. E., Brauer, A. U., Kuhbacher, M., Eyupoglu, I. Y., Kyriakopoulos, A., Ninnemann, O., Behne, D. und Nitsch, R. (2003) Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB J*, **17**, 112-114.

Scharpf, M., Schweizer, U., Arzberger, T., Roggendorf, W., Schomburg, L. und Köhrle, J. (2007) Neuronal und ependymal expression von selenoprotein P in the human Gehirn. *J Neural Transm*, **114**, 877-884.

Schomburg, L., Schweizer, U., Holtmann, B., Flohe, L., Sendtner, M. und Köhrle, J. (2003) Gene disruption discloses role von selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem J*, **370**, 397-402.

Schweizer, U., Brauer, A. U., Köhrle, J., Nitsch, R. und Savaskan, N. E. (2004a) Selenium und Gehirn function: a poorly recognized liaison. *Gehirn Res Gehirn Res Rev*, **45**, 164-178.

Schweizer, U., Schomburg, L. und Savaskan, N. E. (2004b) The neurobiology von selenium: lessons from transgenic mice. *J Nutr*, **134**, 707-710.

Schweizer, U., Streckfuss, F., Pelt, P., Carlson, B. A., Hatfield, D. L., Köhrle, J. und Schomburg, L. (2005) Hepatically derived selenoprotein P is a key factor für kidney but not für Gehirn selenium supply. *Biochem J*, **386**, 221-226.

Neurochemisches Imaging von Selenium im Gehirn

Spector, R. (1989) Micronutrient Homöostasis in mammalian Gehirn und cerebrospinal fluid. *J Neurochem*, **53**, 1667-1674.

Takeda, A., Akiyama, T., Sawashita, J. und Okada, S. (1994) Gehirn uptake von trace metals, zinc und manganese, in Ratten. *Gehirn Res*, **640**, 341-344.

Trapp, G. A. und Millam, J. (1975) The distribution von ⁷⁵Se in Gehirns von selenium-defizient Ratten. *J Neurochem*, **24**, 593-595.

Wang, Z. Y., Stoltenberg, M., Jo, S. M., Huang, L., Larsen, A., Dahlstrom, A. und Danscher, G. (2004) Dynamic zinc pools in mouse choroid plexus. *Neuroreport*, **15**, 1801-1804.

Yant LJ, Ran Q, Rao L, Van Remmen H, Shibatani T, Belter JG, Motta L, Richardson A, Prolla TA. The selenoprotein GPX4 is essential für mouse development und protects from radiation und oxidative damage insults. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(4):496-502

Zhang Y, Zhou Y, Schweizer U, Savaskan NE, Hua D, Kipnis J, Hatfield DL, Gladyshev VN. Comparative analysis von selenocysteine machinery und selenoproteome gene expression in mouse Gehirn identifies neurons as key functional sites von selenium in mammals. *J Biol Chem*. 2008;283(4):2427-38.

Figurlegenden

Figur 1: Effekte von Niedrigselenium diät auf die ^{75}Se Verteilung im Gehirn. A, B, Autoradiogramme von repräsentativen Gehirnschnitten von Ratten mit seleniumadäquater Diät (Se+) und seleniumdefizienter Diät (Se-). Beide Gruppen wurden radiomarkiert mit ^{75}Se für sieben Tage. Pfeile indizieren Plexus choroideus. Massbalken repräsentiert 5 mm. Nummern markieren die folgenden Regionen: 1, Dentate gyrus; 2, Entorhinal cortex; 3, CA1; 4, CA3; 5, choroid plexus; 6, Cortex; 7, anterior commissure; 8, septum; 9, molecular layer; 10, granule cell layer.

Figur 2: Neurochemisches Imaging und Analyse der Seleniumverteilung im Gehirn. Quantitative autoradiographische Evaluation von Gehirnschnitten von seleniumadäquat (Se+) und seleniumdefizienten Ratten (Se-). A, Photomicrograph von einem horizontalen Gehirnschnitt von einer seleniumdefizienten Ratte, markiert für sieben Tage mit ^{75}Se . Die Nissl Färbung wurde nach der Autoradiographie durchgeführt. Nummern indizieren Areale, die quantitative ausgewertet wurden. B, Autoradiogram von derselben Probe. Der farbkodierte Balken illustriert das Kodierungsschema für die ^{75}Se Aktivität. Massbalken repräsentiert 5 mm. C, Quantitative Analyse von der ^{75}Se Aktivität per Areal in 10 verschiedenen Hirnregionen von seleniumdefizient und adäquaten Ratten. Beachte, dass besonders neuronreiche Areale (gaue Hirnsubstanz) wie CA1-3, Septum und Cortex besonders stark Selenium anreichern. Plexus choroideus und granuläre Zellschicht im Cerebellum geben höchste Signale. Die Werte sind als Prozentsatz der relativen ^{75}Se activity/area angegeben (mean $\pm$ SD). Massbalken repräsentiert 5mm.

Figur 3: Neurochemisches Imaging von dem Selenium privilegierten Organ Testis. A, Autoradiogram von einem 12 μm dicken Schnitt von Testis und Epididymis von einer seleniumdefizienten Ratte nach 7 Tagen ^{75}Se Radiotracer Applikation. Der farbkodierte Balken repräsentiert das quantitative Kodierungsschema für ^{75}Se Aktivität. Massbalken ist 5 mm. B, Quantitative Analyse von der ^{75}Se Aktivität per Areal in verschiedenen Arealen von Testis in seleniumdefizienten Ratten. Beachte, dass

besonders Tubulus seminiferus erhöhte Seleniumakkumulation zeigt. Die Werte sind ausgedrückt als Prozentsatz von der relativen ^{75}Se Aktivität/Areal.

Figur 4: Microarray Analyse von Ratten hippocampaler Selenoprotein Genexpression. Selenoprotein Genexpression im Rattenhippocampus wurde bestimmt mittels Affymetrix RAE230 Microarray Analysen in Triplikaten. 19 Selenoprotein Gene mit signifikanten Expressionsmengen konnten identifiziert werden. Die rote Linie definiert die durchschnittliche Selenoprotein Genexpressionsmenge. Die niedrige Variabilität der Haushaltsgenexpression (GAPDH, hexokinase) indiziert die Reproduzierbarkeit des Assays.

Figur 5: Analyse der Selenoprotein Genexpression im Humanen und im Nagetier Hippocampus. **A**, Selenoprotein Genexpression im Hippocampus bestimmt mittels RT-PCR Analyse. Expression von acht Selenoproteingen wurde im Humanen, Ratte und Maus Hippocampus bestätigt. **B**, GPx4 Expressionsprofil im Gehirn. GPx4 ist neuronenspezifisch exprimiert im Gehirn. Konfokalmikroskopie von GPx4 immunogefärbten Rattenhirnschnitten. Pfeile markieren immunopositive Pyramidenneurone, Pfeilköpfe indizieren Dendrites. Massbalken repräsentiert 10 μm .

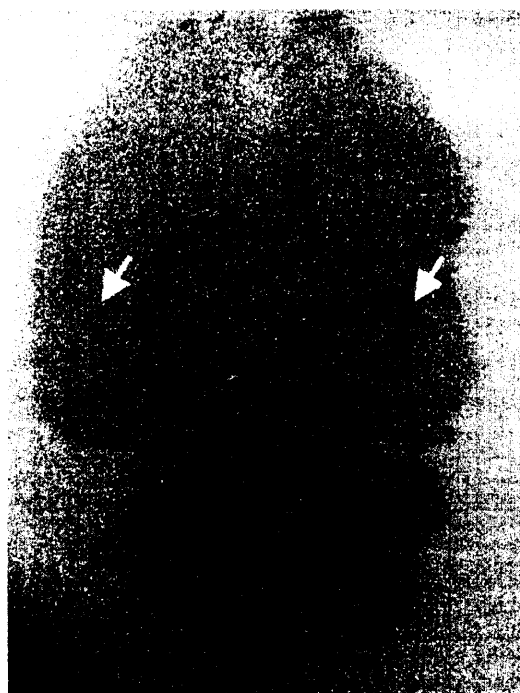
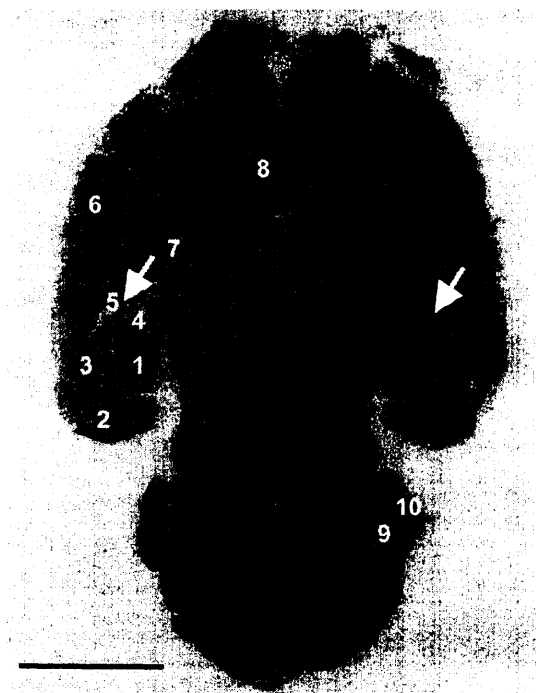
A**Se (+)****B****Se (-)**

Figure 2

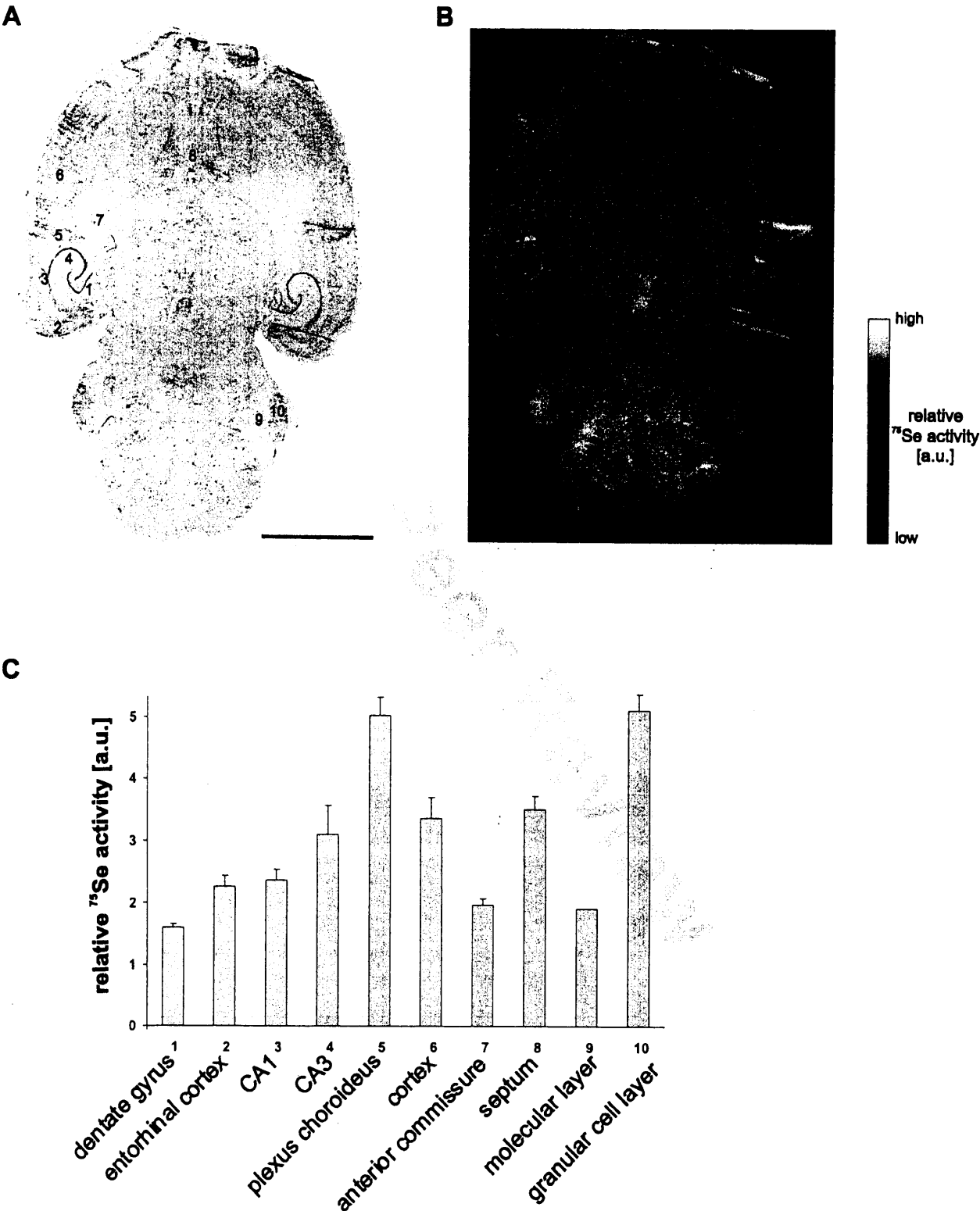


Figure 3

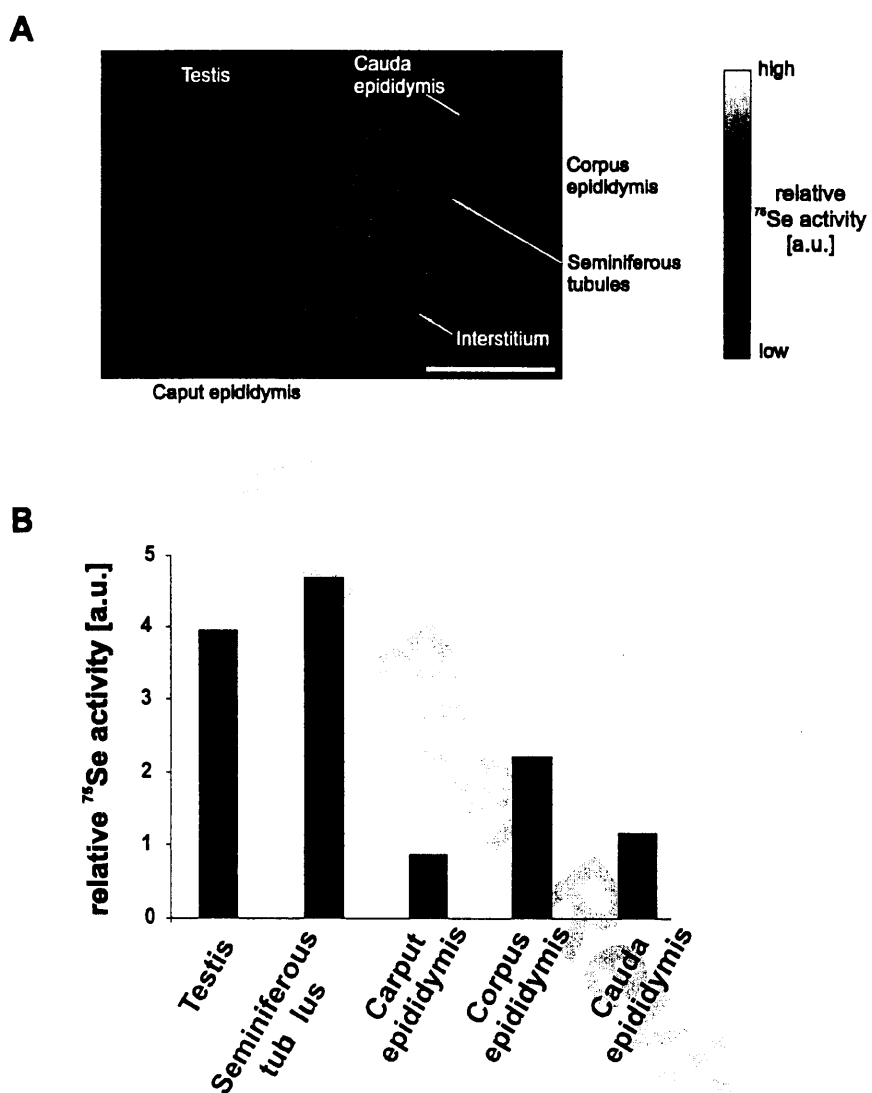


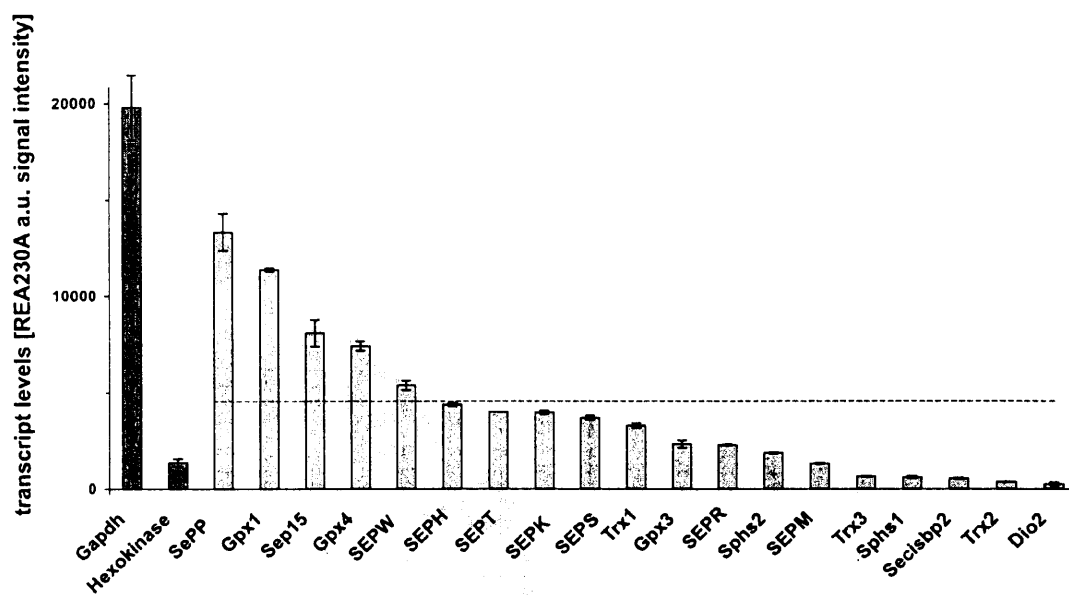
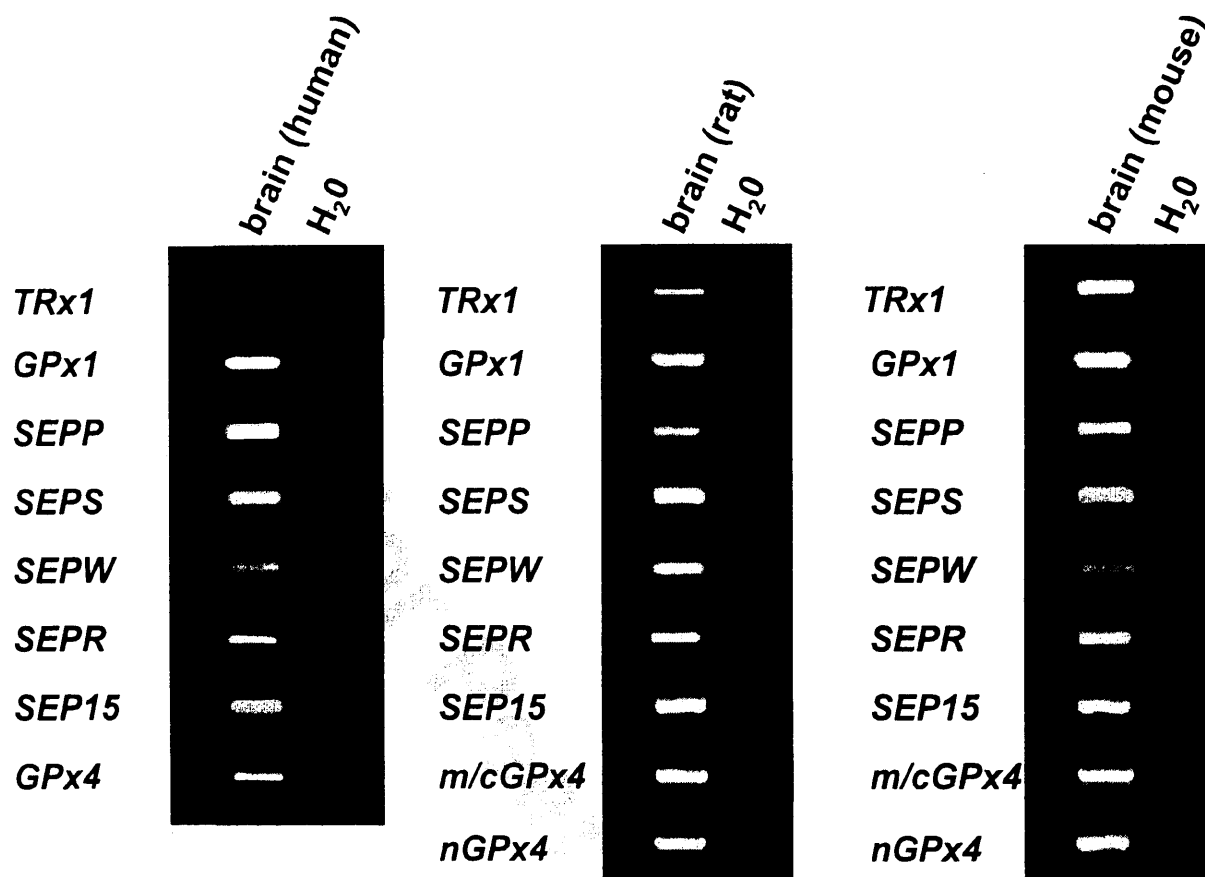
Figure 4

Figure 5**A****B**