

Fagligt hørings svar

Bente Klarlund Pedersen

10. juni 2014

INDHOLD

Resumé

Baggrund	3
Kort om UVVUs udkast til ny afgørelse	3
Kontrolansvar	3
Selektion.....	4
Krydsreferencer.....	4
Inkonsekvent afgørelse vedrørende en bagatelagtig fejl.....	4
Generelle bemærkninger	5

Fagligt høringssvar

1. UOPLYST SELEKTIV ELLER SKJULT KASSATION AF EGNE UØNSKEDE

RESULTATER	6
1.1 Udvalgets konklusioner om selektionssagerne er selvmodsigende	6
1.2 Konklusionen om skjult kassation i artikel 5 beror på en misforståelse	7

2. UOPLYST KONSTRUKTION AF DATA ELLER SUBSTITUTION MED FIKTIVE DATA

.....	8
2.1 Uagtsomhedsbedømmelsen forudsætter et særligt ansvar for en ledende forfatter som ikke findes	8
2.2 Vancouverprotokollens kriterium 4	8
2.3 Billedmanipulationen i artikel 4	10
2.4 Uredelighedsfundet i artikel 12 vedrører en artikel, der i Timmons-sagen blev fundet redelig	10
2.5 Uredelighedsfundet i artikel 12 drejer sig om en bagatelagtig fejl.....	10

3. UOPLYST ENSIDIG ELLER FORVREDET FORTOLKNING AF EGNE RESULTATER OG KONKLUSIONER.....

.....	11
3.1 Manglende krydsreferencer.....	11
3.2 Kort om nogle fejl i Udvalgets argumenter vedrørende videnskabelig metode.....	11
(a) Stikprøver	11
(b) Undersøgelsesenheden	11
3.3 Artikler som "understøtter" hinanden: hvor er uredeligheden?	12
3.4 Samme "uredelighed" hos andre forskere, herunder medlemmer af Udvalget	12
3.5 Udvalget ændrer standpunkt over tid.....	13
3.6 Nærmere om artikel 4 og 5	14
(a) Vedrørende artikel 4	14
(b) Vedrørende artikel 5 og dens forhold til artikel 1	14
(c) Vedrørende artikel 5 og dens forhold til Van Hall-artiklen	15
3.7 Ingen hjemmel for at anse mig for uredelig i forbindelse med de manglende krydsreferencer	16

Resumé

Baggrund

Den 3. februar 2014 besluttede UVVU at genoptage min sag anlagt af Henrik Galbo den 19. juli 2011 og afgjort den 18. december 2013. Et nyt udkast til afgørelse blev sendt i høring den 9. maj 2014. Det foreliggende resumé redegør for nogle af de væsentlige bemærkninger, jeg har til det nye udkast, og er primært skrevet af hensyn til dem, der har brug for et hurtigt overblik.

Resumeeet efterfølges side 6 ff. nedenfor af et uddybende fagligt høringssvar og ledsages i øvrigt af et samtidig hermed fremlagt juridisk høringssvar udarbejdet af advokat Eigil Lego Andersen.

Kort om UVVUs udkast til ny afgørelse

I den oprindelige afgørelse fra december 2013 havde UVVU erklæret mig uredelig vedrørende to artikler, hvor UVVU havde konkluderet, at der var sket en utilladelig selektion af forsøgspersoner. UVVU opfordrede de to internationalt anerkendte tidskrifter til at trække artiklerne tilbage, men blev affærdiget, idet redaktionerne ikke fandt grundlag for tilbagetrækning eller korrektion af artiklerne. UVVU har i sit nye udkast til afgørelse erkendt, at UVVU begik en fejl angående disse to artikler, idet de nu er udgået. Derudover frafalder UVVU at dømme mig for selektion hvad angår én artikel.

I udkastet til ny afgørelse er antallet af punkter, hvor jeg anses for uredelig, således reduceret fra ni til seks punkter fordelt på i alt fire artikler. I mit høringssvar afviser jeg alle disse punkter.

Kontrolansvar

UVVU konkluderer, at jeg er uredelig, fordi jeg overså Milena Penkows manipulation af et billede i en artikel, vi skrev sammen. At der skulle foreligge grov uagtsomhed fra min side underbygger UVVU med en regel om, at der findes et særligt kontrolansvar for en ledende forfatter. Dette er imidlertid ikke korrekt. ICMJE's sekretær Darren Taichmann har præciseret, at UVVU's fortolkning af Vancouverprotokollens nye regel om forfatteransvar er en misforståelse. Der findes intet grundlag for at hævde, at international praksis arbejder med tanken, at en ledende forfatter har et særligt kontrolansvar for andres snyd, der kan medføre et uredelighedsansvar. Dette er blevet bekræftet af redaktøren af Ugeskrift for Læger, professor Jacob Rosenberg. Jeg henviser til debatten i Universitetsavisen.

I øvrigt var jeg ikke ledende forfatter på artiklen, der vedrørte Penkows hovedforskningsområde, metallothionein. Penkova stod for det immunhistokemiske arbejde, inkl. udvælgelse af snit og fremstilling af figurer til publikation, uden at inddrage mit laboratorium. Penkova fik ideen til artiklen, skrev manuskriptet, indsendte det til publikation og varetog hele korrespondancen, ligesom manuskriptet udgik fra hendes afdeling. Penkova og jeg var akademisk ligestillede og Penkova var både førsteforfatter og seniorforfatter på artiklen.

Da det stod klart, at der var tvivl om integriteten af billederne, indberettede jeg Penkova til UVVU og kontaktede det relevante tidsskrift med henblik på tilbagetrækning.

Selektion

UVVU anklager mig for selektion, idet udvalget finder, at jeg uden at oplyse det, har valgt ud blandt forsøgspersonerne for at få mine resultater til at tage sig bedre ud, end de er. Dette er en misforståelse. Der har ikke på noget tidspunkt været tale om selektion af hverken forsøgspersoner eller resultater. Den simple forklaring på artiklernes udformning er, at der for nogle forsøgspersoners vedkommende ikke var tilstrækkeligt med materiale til en gennemførelse af alle undersøgelser.

UVVU erkender nu, at der ikke foreligger uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, når målinger som i artikel 4 foretages på alt materiale, hvorpå de kan gennemføres selvom det omfatter færre personer end andre undersøgelser, der var prioriteret højere. Det fund af uredelighed, som UVVU gjorde vedrørende artikel 4, er som konsekvens heraf nu udgået af det nye udkast til afgørelse. Udvalget bør imidlertid indse, at dette også har betydning for to af de seks uredeligheder, som UVVU fortsat finder i mine afhandlinger. I begge de pågældende artikler blev den samlede forhåndenværende gruppe af forsøgspersoner inddraget. Ingen forsøgspersoner blev skilt fra, før målingerne blev foretaget, og ingen målinger blev kasseret, efter de blev foretaget.

Krydsreferencer

Udvalget anklager mig for manglende krydsreferencer. Herom bemærker jeg følgende:

Der er intet nedfældet om behovet for krydsreferencer i internationale retningslinjer af nogen art. Man hørte første gang om dette krav til videnskabelig redelighed i forbindelse med min sag. Siden sagens start har UVVU formuleret tre forskellige synspunkter vedrørende spørgsmålet, hvornår der er behov for krydsreferencer. UVVU burde overveje, hvorfor der er brug for alle disse ændringer i argumentationen. Hvis de postulerede regler indgik i god videnskabelig praksis allerede for ti år siden, da mine artikler blev offentliggjort, kunne man vel forvente, at det i dag stod ganske klart, hvad reglerne gik ud på?

Jeg har godtgjort, at mange forskere gør som jeg. De to underskriftsindsamlinger, som jeg har fremlagt for UVVU, dokumenterer, at mere end hundrede højt estimerede forskningsledere deler mit standpunkt vedrørende behovet for krydsreferencer, herunder, at det er en skønsag, hvornår de kræves, og at en forsker ikke anses for uredelig, blot fordi andre forskere i et konkret tilfælde ville have skønnet anderledes. Det må herefter være hævet over enhver tvivl, at der ikke består en konsensus blandt ledende forskere om, hvad der er god videnskabelig praksis på området, og at UVVU følgelig er afskåret fra at kende mig uredelig på dette punkt.

Inkonsekvent afgørelse vedrørende en bagatelagtig fejl

En af de fejl, som UVVU fortsat finder uredelig, optræder i en artikel, som også var inddraget i en klagesag imod mig indledt af professor Jamie Timmons. I Timmons-sagen blev den pågældende artikel frikendt af UVVU. UVVU kan imidlertid ikke blåstemple forholdet i den ene afgørelse men stemple det som uredeligt i den anden. Dette gælder ikke mindst, fordi det er de samme syv personer, der har truffet de to afgørelser samme dag, 18. december 2013.

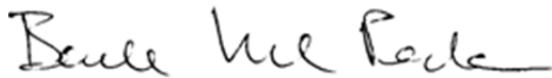
Fejlen er i øvrigt så ubetydelig at redaktøren for det relevante tidsskrift i sidste uge per mail informerede mig om, at hun ikke finder en rettelse påkrævet (bilag vedlagt). Dette har betydning da der gælder en bagatelgrænse for UVVU's uredelighedsfund.

Generelle bemærkninger

I mine høringssvar har jeg endvidere påpeget en række forhold, som min advokat og jeg mener er af væsentlig juridisk karakter. Der er især tale om følgende:

1. Fem af de seks uredeligheder skal bedømmes efter UVVU-loven fra 1998, eftersom det var denne lov, der var i kraft, da de pågældende artikler blev offentliggjort. 1998-loven har en helt anden definition af uredelighed end den, vi kender fra 2008 og til i dag.
2. UVVU henfører alle seks uredelighedsfund under nogle kategorier af uredelighed, som opremses i den nugældende lov. Samtlige disse henførelser bygger på fejlbehæftede fortolkninger af loven.
3. Der er ingen dokumentation for UVVU's vurdering af, hvad der er god videnskabelig praksis. Udvalgets synspunkter om uredelighed skal forankres i retningslinjer for god videnskabelig praksis, der var internationalt almindeligt anerkendt på tidspunktet, hvor de pågældende videnskabelige artikler blev publiceret. Denne forankring mangler fuldstændigt.
4. Sammenfattende peger udvalget ikke på en eneste dansk eller udenlandsk retskilde, der begrundet uredelighedsfundene i den foreliggende sag.

København 10. juni 2014



Bente Klarlund Pedersen

Fagligt høringssvar

Jeg skal hermed fremsætte mine faglige kommentarer. Jeg relaterer dem til de kategorier af uredelighed, som UVVU mener at de repræsenterer.

Jeg anmoder UVVU (herefter Udvalget) om i sagen at inkludere den erklæring fra 76 forskere, som er indsendt pr. mail den 2. april 2014, samt mails indsendt den 22. april og 7. maj 2014, samt to nye bilag. Dette materiale udgør vægtige bidrag til mit forsvar i sagen.

I udkastet lokaliserer Udvalget seks uredeligheder fordelt på fire artikler. Fire af de seks uredeligheder anses for udøvet med forsæt, mens to betragtes som udslag af grov uagtsomhed. Tre uredelighedsfund er udeladt af udkastet, som i afgørelsen fra december 2013 blev anset for at være eksempler på uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.

Udvalget anser de seks uredeligheder for at svare til tre af eksemplerne på uredelighed, som opremses i UVVU-lovgivningen:

Artikel 3 og 5: Selektion af forsøgspersoner. Dette anses for at være et eksempel på *uoplyst selektiv eller skjult kassation af uønskede resultater*.

Artikel 12: Manglende oplysning om, at 8 af forsøgspersonerne havde cyklet 3 timer, ikke 2 timer som de andre. Dette anses for at være et eksempel på *uoplyst konstruktion af data eller substitution af fiktive data*.

Artikel 4: Manglende reaktion på billedmanipulation. Også dette anses for at udmønte *uoplyst konstruktion af data eller substitution af fiktive data*.

Artikel 4 og 5: Manglende krydsreferencer til artikel 1 og van Hall-artiklen, hvilket anses for at være et eksempel på *uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater*.

1. Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater

1.1 Udvalgets konklusioner om selektionssagerne er selvmodsigende

Jeg frikendes i det aktuelle udkast for uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater (af Udvalget omtalt som "selektion") vedrørende artikel 4. I denne artikel angives i en figur vedrørende immunhistokemi $n=18$, mens der i en anden vedrørende mRNA angives $n=11$. Denne forskel i n -værdi beror på, at der kun var materiale fra 11 forsøgspersoner for hånden til mRNA-analysen.

Udvalget erkender nu, at der ikke foreligger uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, når målinger som i artikel 4 foretages på alt materiale, hvorpå de kan gennemføres. Udvalget tager imidlertid ikke konsekvensen af denne erkendelse for artikel 3 og 5. I begge angives $n=11$ af den simple grund, at der i disse studier netop indgår de 11 personer, hvorfra der var oprenset mRNA i behold. N -værdien 11 er således udtryk for, at der kun var materiale fra 11 personer. Den samlede forhåndenværende gruppe af forsøgspersoner blev

inddraget. Ingen forsøgspersoner blev skilt fra, før målingerne blev foretaget, og ingen målinger blev kasseret efter de blev foretaget.

Det er en fejl, at Udvalget karakteriserer det som "selektion", dvs. som uoplyst selektiv eller skjult kassation af uønskede resultater, at der sker en reduktion i n-værdi som følge af mangel på materiale. Det er præcis de 11 forsøgspersoner, fra hvem der indgik væv i MTmRNA undersøgelsen, som er inddraget i artikel 3 og 5. Det er følgelig ganske den samme "selektion" som jeg blev rensset for i artikel 4, som Udvalget nu henviser til som begrundelse for de to uredelighedsfund.

Udvalget har i det hele bevisbyrden vedrørende uredelighed. Hvis de to nævnte uredelighedsfund skal opretholdes, påhviler det derfor Udvalget at redegøre for, hvori forskellen til artikel 4 består.

1.2 Konklusionen om skjult kassation i artikel 5 beror på en misforståelse

Udvalget konkluderer, at artikel 5 bygger på en skjult kassation af uønskede resultater. Udvalget begrundede dette med, at artikel 5's infusionsstudie inddrager materiale fra 12 forsøgspersoner, men henviser til Van Hall-artiklen, som inddrager en forsøgspopulation på 18. At dette skulle være udtryk for en skjult kassation af uønskede resultater må afvises. Som Udvalget er opmærksom på, er de 18 forsøgspersoner i Van Hall-artiklen inddelt i 3 grupper, hver på 6 personer. To af grupperne har fået indgivet forskellige mængder af rhIL-6 ("low" og "high"), mens den tredje gruppe er en kontrolgruppe, som blot fik indgivet en saltvandsopløsning. Udvalget konstaterer korrekt, at alene den ene af de to grupper, der fik indgivet rhIL-6, indgik i infusionsstudiet i artikel 5. Imidlertid overser Udvalget, at det af artiklen utvetydigt fremgår, at der er tale om low-gruppen.

Det anføres på side 2, venstre spalte i Van Hall-artiklen, at man i low-gruppen ønskede at opnå et niveau svarende til det, der konstateres hos raske personer under intens fysisk udfoldelse, og at man indgav 30 mikrogram rhIL-6 i timen. I high-gruppen ønskede man at nå et niveau svarende til det, der er konstateret hos personer med infektionssygdomme.

I artikel 5 anføres det i metodeafsnittet vedrørende infusionsstudiet, at der indgik 12 forsøgspersoner, som blev inddelt i to grupper, hver på 6 personer, hvoraf den ene fik tilført netop 30 mikrogram rhIL-6 i timen, svarende til low-gruppen i Van Hall-artiklen, mens den anden var en kontrolgruppe, som fik tilført en saltvandsopløsning. Formålet var at opnå resultater, hvor forsøgspersonerne uden exercise tilføres det IL-6 niveau, der kendes fra exercise. Til dette formål er high-gruppens materiale irrelevant.

Afgørende er imidlertid, at materialet er klart beskrevet i artikel 5. Til forståelse af det videnskabelige indhold i artikel 5 kan følgende tilføjes: Det var for problemstillingen i artikel 5 irrelevant at se på både en fysiologisk (low-rhIL-6) og en suprafysiologisk (high-rhIL-6) infusion af rhIL-6. Vi anvendte low-rhIL-6 idet formålet var at undersøge, om den i blodet cirkulerende IL-6 mængde under fysisk aktivitet var tilstrækkelig til at inducere opregulering af receptoren (hvad den viste sig ikke at være, hvilket er et interessant fund). Det var baggrunden for, at kun low rhIL-6 gruppen blev inkluderet sammen med kontrolgruppen. En medinddragelse af high-gruppen ville ikke kunne belyse effekten af den i blodet under fysisk aktivitet cirkulerende IL-6 mængde og ville i sammenhængen være videnskabeligt nonsens.

Som det er fremgået, går Udvalgets kritik ud på, at der er foretaget en uoplyst selektion blandt forsøgspersoner. Dette kritikpunkt bygger som netop nævnt på en misforståelse af de faktiske omstændigheder. Det bygger endvidere på en misforståelse af, hvad UVVU-loven forstår ved uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater. Der er som det fremgår hverken tale om selektion af resultater eller forsøgspersoner.

2. Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data

2.1 Uagtsomhedsbedømmelsen forudsætter et særligt ansvar for en ledende forfatter som ikke findes

Udvalget forsøger at begrænse uredelighedsfundene i artikel 3, 4, 5 og 12 til mig ved at henvise til et særligt kontrolansvar for en ledende forfatter, idet man samtidig hævder, at jeg var den ledende forfatter på de fire artikler. Udvalgets forsøg på at forklare, hvad der menes med ledende forfatter, skal ikke kommenteres her, hvor det er tilstrækkeligt at påpege, at tanken om et særligt kontrolansvar for den ledende forfatter er et postulat, som Udvalget har opfundet til lejligheden. Intet internationalt regelsæt arbejder med et sådant kontrolansvar. Dette gælder både de regelsæt, der er hjemlet i national lovgivning, dvs. fastsat af forskellige regeringsorganer med demokratisk mandat, f.eks. de amerikanske, britiske, svenske, norske, finske eller australske, eller der tænkes på internationale regelsæt fastsat af private organisationer som COPE og ICMJE (som står bag Vancouverprotokollen). Mener Udvalget noget andet, påhviler det Udvalget at identificere de pågældende regelsæt. Indtil videre gør Udvalget end ikke forsøget. Kontrolansvaret er Udvalgets egen opfindelse.

2.2 Vancouverprotokollens kriterium 4

I forbindelse med sit forsøg på at påvise et hjemmelsgrundlag for tanken om et særligt kontrolansvar for en ledende forfatter henviser Udvalget endnu en gang til Vancouverprotokollens i 2013 opstillede nye, fjerde betingelse for, at en forsker kan stå som medforfatter:

Authorship credit should be based on 4) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved....

Denne nye regel kan ikke anvendes på mine artikler, allerede fordi de blev publiceret længe før 2013. Vigtigere er, at Udvalget fortsat misforstår den nye betingelse. Udvalget synes at være af den opfattelse, at der i den citerede passage udtales, at alle forfattere ifalder et redelighedsansvar for den videnskabelige artikel, således at de kan ifalde sanktioner i tilfælde af, at en af dem forøver svindel bag de andres ryg. I et forsøg på at undgå den åbenbart uholdbare konklusion, at alle forfatterne til artikel 3, 4, 5 og 12 i så fald kan indbringes for UVVU, udbygger Udvalget sin ovenfor omtalte tankegang med en påstand om, at der består et særligt skærpet kontrolansvar for den ledende forfatter.

Intet af dette kan stå for en nærmere prøvelse. Tankegangen snubler allerede i fortolkningen af den nye betingelse (undertiden benævnt "kriterium 4"). Sammenhængen er ICMJE's forsøg på at dæmme op for den udbredte uskik med gæsteforfatterskaber, og i kriterium 4 fastlægges, at en person kun må optræde som forfatter, dersom den pågældende påtager sig at medvirke til, at

ethvert spørgsmål om publikationens redelighed bliver undersøgt og opklaret. At dette er den korrekte fortolkning fremgår dels af ordlyden og dernæst af ICMJE's bemærkninger til kriterium 4:

When questions arise regarding any aspect of a study or paper, the onus is on all authors to investigate and ensure resolution of the issue...

ICMJE holds that each author remains accountable for the work as a whole by knowing who did what, by refraining from collaborations with co-authors whose integrity or quality of work raises concerns, and by helping to resolve questions or concerns if they arise. For example, a clinician who merits authorship in part through design of a study and care of its participating patients should have full confidence in the work of co-authors with expertise in biostatistics, and must agree as a condition of authorship to ensure resolution of questions regarding the analysis should they arise.

Der kan yderligere henvises til mailudvekslingen mellem ICMJE's sekretær *Darren Taichmann* og det danske medlem af ICMJE, *Jacob Rosenberg* (chefredaktør for Ugeskrift for Læger) Denne mailudveksling blev fremsendt til Udvalget den 7. maj 2014. De er enige om, at kriterium 4 ikke pålægger forfatterne et kollektivt ansvar for redeligheden af hele publikationen. Udvalgets fortolkning er derfor imødegået.

Jacob Rosenberg slår fast, at man som forfatter ikke har ansvar for andres uredelighed:

"Hvis der opstår tvivl om et arbejdes integritet, så har alle forfattere det præcise ansvar, at de skal udpege den specifikke person i forfattergruppen, som kan stilles til ansvar for en præcis del af arbejdet. Det handler derfor IKKE om et kollektivt ansvar for al indhold i artiklen."

I et indlæg fremsendt per mail til Udvalget den 22. april slår Jacob Rosenberg endvidere fast, at en sidsteforfatter ikke har et særligt kontrolansvar.

Udvalget påberåber sig dernæst *The European Code of Conduct for Research* (2011), hvori udtales følgende:

All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication.

Det kollektive ansvar, som indføres i *The European Code* med den citerede passage betyder dermed, at en forfatter pådrager sig et medansvar for uredeligheder i en artikel, udelukkende hvis han har udvist forsæt, f.eks. ved at bistå svindleren med råd eller dåd, ved at se gennem fingre med svindlen eller modvirke, at den opklares. I Udvalgets 2009-vejledning anføres det, at hvis der påvises uregelmæssigheder eller uredelighed i forskningen "vil det være vanskeligt for medforfatterne på et sådant arbejde at fralægge sig et medansvar". Vejledningen forelå ikke, da artikel 4 blev til, og er allerede af denne grund uden betydning for sagen. Den beskriver som det er fremgået hverken dagældende eller nugældende ret.

Sammenfattende peger Udvalget ikke på en eneste dansk eller udenlandsk kilde til oplysning om god forskningspraksis, heller ikke senere tilkomne, der begrundet uredelighedsfundene i den foreliggende sag.

2.3 Billedmanipulationen i artikel 4

Uredelighedsfundet i relation til Penkows billedmanipulation i artikel 4 forudsætter holdbarheden af Udvalgets betragtninger om medforfatteransvar og rollen som sidsteforfatter eller "den ledende forfatter", hvoraf der efter Udvalgets opfattelse følger et særligt og skærpet ansvar. Denne tankegang er som det fremgår uden hjemmel og er juridisk uholdbar, jf. ovenfor.

Jeg havde ingen aftale med hverken medforfattere eller det videnskabelige tidsskrift om et særligt ansvar for at kontrollere billederne eller en særlig kontrolpligt i øvrigt (garantor).

Artiklen vedrører Penkows hovedforskningsområde, metallothionein. Det var Penkows ide at undersøge for metallothionein. Som det fremgår af materialet fremlagt for Udvalget, stod Penkova for det immunhistokemiske arbejde, inkl. udvælgelse af snit og fremstilling af figurer til publikation, uden at mit laboratorium blev inddraget. Penkova skrev manuskriptet, indsendte det til publikation og varetog hele korrespondancen, ligesom manuskriptet udgik fra hendes afdeling. Penkova var både førsteforfatter og seniorforfatter på denne artikel, jf. herved, at man kan være førsteforfatter og seniorforfatter samtidigt, og at Penkova og jeg var akademisk ligestillede.

Jacob Rosenberg har som nævnt udtalt, at Vancouver-protokollen fastslår, at "hvis der opstår tvivl om et arbejdes integritet, så har alle forfattere det præcise ansvar, at de skal udpege den specifikke person i forfattergruppen, som kan stilles til ansvar for en præcis del af arbejdet." Da det stod klart, at der var tvivl om integriteten af billederne i artikel 4, indberettede jeg efter en foreløbig undersøgelse, der forstærkede tvivlen, Penkova til UVVU og kontaktede det relevante tidsskrift med henblik på tilbagetrækning.

2.4 Uredelighedsfundet i artikel 12 vedrører en artikel, der i Timmons-sagen blev fundet redelig

Udvalget afstår ikke fra at påpege påståede uredeligheder i de indklagede videnskabelige produkter, selvom forholdene ikke inddrages i klagen, dvs. selvom uredelighedsfundene ikke er udtryk for at klager på det pågældende punkt gives medhold. Der var klaget over artikel 12 i *Timmons*-sagen, hvor den benævnes artikel 1. Hverken i *Timmons*-sagen eller i den foreliggende sag har klager inddraget det forhold i artikel 12, som nu stemples som uredeligt. Udvalget er afskåret fra at ignorere forholdet i den ene afgørelse men stemple det som uredeligt i den anden. Dette gælder ikke mindst, fordi det er de samme syv personer, der har truffet de to afgørelser samme dag. Ikke desto mindre er situationen den, at jeg i *Timmons*-afgørelsen blev renset for uredelighed i forbindelse med artikel 12, mens den nu anses for at indeholde et eksempel på uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.

2.5 Uredelighedsfundet i artikel 12 drejer sig om en bagatelagtig fejl

Fejlen i artikel 12 har karakter af en detalje i forbindelse med den mere vidtgående fejl i artiklens angivelse af forsøgspersonerne. Det er ude af proportion at karakterisere det som grov uagtsomhed, at jeg ikke bemærkede fejlen vedrørende 2 henholdsvis 3 timers exercise-tid. Fejlen er i øvrigt så ubetydelig at redaktøren for det relevante tidsskrift i går har informeret mig om, at hun ikke umiddelbart anser det for påkrævet at indsende en rettelse (Bilag 1).

3. Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner

3.1 Manglende krydsreferencer

Der er intet nedfældet om behovet for krydsreferencer i internationale retningslinjer. Dette gælder både officielle regelsæt vedtaget af regeringsudvalg og regelsæt vedtaget af private grupper såsom ICJME. Spørgsmålet har ikke været drøftet i nogen af de tre verdenskongresser i 2007, 2010 og 2013 og omtales heller ikke i Udvalgets egne vejledninger. Jeg stemples som uredelig, fordi jeg har overtrådt en regel, som ser dagens lys den dag den bruges som begrundelse for at stemple mig.

Jeg har godtgjort, at mange forskere gør som mig. De to underskriftsindsamlinger, som er fremlagt for Udvalget, godtgør, at mere end hundrede anerkendte forskningsledere deler mit standpunkt vedrørende krydsreferencer, herunder, at det er en skønsag, hvornår de kræves, og at en forsker ikke anses for uredelig, blot fordi andre i et konkret tilfælde ville have skønnet anderledes. Denne dokumentation står i skærende kontrast til Udvalgets afmagt over for opgaven at vise, at Udvalgets synspunkter deles af andre.

Arbejdsgruppen vedrørende forskningsetiske regler under Forskningsstyrelse fastslog i 2003-rapporten, at en

...dom for uredelighed er alvorlig og kan være ødelæggende for den pågældendes karriere, hvorfor uredelighed kun kan statueres, hvis der ikke er skygge af tvivl i sagen.

I den internationale debat formuleres dette klarhedskrav undertiden med ordene, at der kun bør stemples for uredelighed, hvis det selv for en lægmand er indlysende, at forholdet ikke kan tolereres. De mange ændringer i Udvalgets argumentation godtgør, at Arbejdsgruppens klarhedskrav ikke er til stede, eftersom de illustrerer, at Udvalget ikke selv forstår, hvorfor de manglende krydsreferencer udgør en uredelighed.

3.2 Kort om nogle fejl i Udvalgets argumenter vedrørende videnskabelig metode

(a) Stikprøver

Udvalget har tidligere fremlagt statistiske argumenter (massesignifikans) som baggrund for deres afgørelse vedrørende krydsreferencer. Sådanne argumenter har statistisk kyndige forkastet, jvf. hørings svar 2013, og udvalget har ikke siden fremført dem. De nye udtalelser om stikprøver side 77 er ligeledes fejlagtige som de står, idet de kun gælder, hvis der er tale om stikprøver for samme forhold eller faktor. Dette er bekræftet af professor i medicinsk statistik *Knud Juel* som fortæller mig, at han tilmed har konfereret sit udsagn med en anden statistisk kyndig kollega.

(b) Undersøgelsesenheden

Udvalget begrundet endvidere behovet for krydsreferencer med den betragtning (side 76), at

undersøgelsesenheden i de pågældende studier er forsøgspersonerne og ikke de enkelte dele af et oplyst biopsimateriale fra samme person.

Heraf følger ifølge Udvalget "nødvendigheden" af at oplyse om genanvendelsen af biopsimaterialet. Det er en strid om ord, hvorvidt undersøgelsesenheden for biomedicinsk

forskning bedst beskrives som de enkelte dele af et biopsimateriale fra en person eller personen selv. Dette gælder også de her drøftede afhandlinger. Udvalget begrundet ikke nærmere, hvorfor undersøgelsesenheden anses for at være forsøgspersonerne.

Vigtigere er, at argumentets konklusion ikke følger af præmissen. Udvalgets opfattelse, at det er forsøgspersonen selv, som er undersøgelsesenheden, medfører ikke, at der skal oplyses om genanvendelsen af biopsimateriale. Der er intet grundlag for at hævde, at den hævdede "nødvendighed" består, hvis undersøgelsesenheden er forsøgspersonerne, men ikke, hvis den er de enkelte dele af biopsimaterialet. Men hvis der virkelig var tale om en nødvendighed, skulle der jo altid gives krydsreference, og det mener Udvalget ikke, der skal.

3.3 Artikler som "understøtter" hinanden: hvor er uredeligheden?

Udvalget udtaler

Når resultaterne fra to eller flere artikler baseret på samme forsøgspersoner sammenholdes og anvendes til at understøtte de enkelte artiklers konklusioner. Hvis oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse ikke gives i sådanne tilfælde, forholdes læseren viden om sammenhængen i undersøgelsesresultaterne i de forskellige artikler og konklusionernes indbyrdes afhængighed. Dette kan i yderste konsekvens føre til, at resultater fra samme studie anvendes i forskellige publikationer til at understøtte artiklernes konklusioner, uden at læseren er vidende om, at det er samme forsøg og forsøgspersoner, der er tale om. På denne måde kan ét studie anvendes til at underbygge en lang række konklusioner via efterfølgende artikler, idet konklusionerne derved optræder som tilsyneladende uafhængige.

Dette udgør Udvalgets tredje og foreløbigt sidste forsøg på at forklare de nødvendige og tilstrækkelige betingelser for, at manglende oplysninger om genbrug af biologisk materiale er udtryk for videnskabelig uredelighed i form af uoplyst ensidig eller forvreden fortolkning af egne resultater og konklusioner.

Tanken er følgende. Hvis i den aktuelle artikel *A* den ældre artikel *B* påberåbes til støtte for de i *A* fremførte konklusioner, skal det nævnes, dersom *A* og *B* bygger på samme biologiske materiale ("er baseret på samme forsøgspersoner"). Sker dette ikke, er forfatterne til *A* videnskabeligt uredelige.

Denne opfattelse må afvises. Den i den citerede passage fremførte begrundelse er helt uholdbar. Ingen i Danmark eller udlandet har nogensinde hørt om dette uredelighedsprincip. Adskillige danske forskere, herunder medlemmer af Udvalget, har ikke fulgt en sådan praksis, jf. afsnit 3.4 nedenfor.

3.4 Samme "uredelighed" hos andre forskere, herunder medlemmer af Udvalget

At Udvalgets seneste forsøg på at stemple min praksis med hensyn til krydsreferencer ikke er nogen succes fremgår af den omstændighed, at man uden vanskelighed kan finde eksempler på andre danske forskere, der gør ganske som jeg.

Her stiller jeg mig tilfreds med enkelte eksempler. I vedlagte Bilag 2 over fem artikler med Udvalgsmedlemmet Palle Holmstrup som sidsteforfatter anvendes i samtlige artikler resultater fra tidligere artikler til at introducere, underbygge eller perspektivere nye resultater uden at det altid nævnes, at der er tale om samme gruppe af forsøgspersoner eller patienter. Som eksempel

på en artikel, hvor denne oplysning udelades, kan nævnes, at der i diskussionsafsnittet i artiklen Sørensen et al. fra 2008 (artikel nr. 2 i tabellen) udtales følgende:

Previously, we examined polymorphisms within the IL1 gene cluster, which showed a general lack of association of IL1 polymorphisms with the cytokine profiles of subjects with GAgP”.

Her henviser Holmstrup til artiklen Havemose et al. 2007 (artikel nr. 3 i tabellen) uden hverken i metodebeskrivelsen eller andetsteds at oplyse, at der er tale om samme gruppe af patienter eller forsøgspersoner.

Som yderligere eksempler kan nævnes, at artikler i Tabel 2, 6 og 9 fremsendt i mit høringssvar august 2013 anvender resultater fra én artikel til at introducere, underbygge eller perspektivere nye resultater i en anden uden at nævne, at der er tale om samme forsøgspersoner eller patienter.

Det er ikke min opfattelse, at der kan rejses kritik af de pågældende artikler på grund af manglende krydsreferencer. Pointen er blot at eftervise, at der i forskningspraksis ikke ageres ud fra en opfattelse, som den af Udvalget angivne,

3.5 Udvalget ændrer standpunkt over tid

Udvalget har fremsat tre meget forskellige regler vedrørende hvornår det er uredeligt at udelade krydsreferencer. Første version var i afgørelsen af 25. juni 2013-udkastet, 2. version i 18. december 2013-afgørelsen og 3.version i det foreliggende Udkast.

I første version fandt Udvalget, at manglende krydsreferencer var uredeligt i alle tilfælde. Jeg redegjorde i høringssvaret for, at min gruppes praksis vedrørende krydsreferencer på publiceringstidspunkterne var i overensstemmelse med gængs praksis. Jeg påviste, underbyggede og dokumenterede mit udsagn ved at fremlægge dokumentation for, at mange forskere, også udvalgets egne medlemmer og den professor, der havde indklaget mig, i vidt omfang havde benyttet samme biologiske materialer i flere artikler uden angivelse af krydsreferencer i metodeafsnittet, men af og til i introduktionen og/eller i diskussionsafsnittet. I anden version konkluderede Udvalget, at det ikke altid er direkte uredeligt at udelade krydsreferencer. Udvalget beskriver nu, at der skal gives krydsreferencer, når der er tale om samme videnskabelige emnefelt inden for sundhedsvidenskab og konkluderer, at i artikler, der omhandler proteinudtryk i menneskets muskler som respons på træning er det uredeligt at undlade krydsreferencer (artikel 1, 3, 4 og 5), mens det i artikel 6, 7 og 10, der vedrører protein og mRNA udtryk i forskellige muskelgrupper ikke er uredeligt, at der er udeladt krydsreferencer. I nogle tilfælde (artikel 1, 3, 4 og 5) er det ifølge Udvalget en skærpende omstændighed, at der er tale om samme forfattergruppe, mens dette argument ikke er fremsat i andre tilfælde (artikel 6, 7 og 10).

I 3.version angiver Udvalget ”understøttelses”-argumentet. Dette kan i praksis omskrives til, at såfremt der er angivet en krydsreference i diskussionen (og introduktionen?), men ikke i metodeafsnittet, er der ifølge Udvalget tale om uredelighed. Udvalget fremsætter ikke længere argumenterne fra tidligere versioner, men fremsætter nu stikprøve-argumentet som imidlertid forkastes af statistisk ekspertise.

Denne graduering af hvornår udeladelse af krydsreferencer er uredelig og hvornår der blot er tale om ”ikke god videnskabelig praksis”, har ingen hjemmel. Hver ændring i Udvalgets

tankegang vedrørende krydsreferencer siden sommeren 2013 er i øvrigt blevet ledsaget af en reduktion af antallet af uredelighedsfund af denne kategori.

Som nævnt er der to tilbage. *Ingen af dem opfylder Udvalgets egen nuværende betingelse for at statuere uredelighed.* Dette skal nu påvises i detaljer.

3.6 Nærmere om artikel 4 og 5

(a) Vedrørende artikel 4

At man i artikel 4 kan rapportere en påvisning af, at metallothionein udtrykkes i skeletmuskler, er et separat fund, eftersom det ikke understøttes af resultaterne i artikel 1 eller resultater fra tidligere artikler med mig som medforfatter. Udvalget tager fejl, når man antager, at forfatterne til en artikel kun henviser til en ældre artikel, hvis den *påberåbes*, dvs. hævdes at støtte resultaterne i den aktuelle afhandling. I diskussionsafsnittet diskuterer og perspektiverer vi vores resultater, men det er noget andet end at gøre gældende, at den aktuelle artikel underbygges af (dvs. finder empirisk støtte i) resultaterne i den ældre artikel.

Jeg og de øvrige forfattere diskuterede og perspektiverede deres resultater ved henvisning til, at andre studier har fundet, at IL-6 inducerer metallothionein. Dette kan forklares som følger. Det forhold, at musklerne udtrykker IL-6, kunne pege på, at exercise-induceret IL-6 produktion kan bidrage til at regulere metallothionein også i musklerne. Følgelig var det nærliggende og relevant at referere til det exercise-IL-6 studie, der havde anvendt samme forsøgspersoner og samme exercise protokol. Vi kunne i stedet have henvist til en af de talrige allerede dengang foreliggende artikler, der viste at musklerne udtrykte IL-6. Det skal tilføjes, at artikel 1 og artikel 4 repræsenterer helt separate resultater. Metallothionein og IL-6 udgør end ikke beslægtede problemstillinger. At de to artikler er uafhængige af hinanden fremgår helt indiskutabelt bl.a. af den kendsgerning, at enhver af dem kan vise sig at være fejlbehæftet, uden at dette har konsekvenser for bæredygtigheden af synspunkterne fremført i den anden.

(b) Vedrørende artikel 5 og dens forhold til artikel 1

Hvad angår det afsnit i artikel 5, der indledes med "Increased expression of IL-6 receptor in muscle fibers....." bemærker vi, at der i 2005 var publiceret talrige artikler, der rapporterede, at plasma-IL-6 stiger under fysisk aktivitet. Således refereres i introduktionen til artikel 5 til en artikel fra 1998. Det er derimod et nyt og vigtigt fund i artikel 5, at musklerne udtrykker IL-6 receptoren. Jeg og medforfattere skrev:

The peak in IL-6 receptor production occurs several hours after the end of the exercise bout, at the time when IL-6 plasma levels are decreasing (4 (21)).

Det har som jeg husker det helt klart været meningen at denne sætning skulle forstås som en henvisning til, at plasma-IL-6 er målt samtidigt i de samme forsøgspersoner under præcis de samme forsøgsomstændigheder som netop beskrives i den ældre artikel og som der henvises til i fodnote 21.

Pointen er imidlertid, at validiteten af IL-6 receptor fundet står alene uden støtte i artikel 1. I diskussionen kunne vi i stedet have refereret til en af de mange andre artikler, der viste at plasma-IL-6 kinetik i relation til fysisk aktivitet uden at det havde ændret på tolkningen af IL-6 receptor artiklens resultater. Dertil kommer, at selve IL-6 receptor-fundet ikke beror på, om der

på de samme eller for den sags skyld andre personer er målt IL-6. I modsætning til, hvad Udvalget antager, inddrages kinetikken for plasma-IL-6 ikke for at understøtte IL-6 receptor fundet (dvs. som empirisk belæg for fundet), men for at perspektivere det.

Ej heller i det følgende afsnit i artikel 5 ("We have previously shown that ...") er der tale om, at forfatterne ved at diskutere resultaterne fra artikel 1 ændrer ved eller påvirker resultaterne i artikel 5. Der er tale om en perspektivering, ikke en påberåbelse af artikel 1. Eller med andre ord: artikel 1 hævdes ikke at udgøre en empirisk støtte for resultaterne i artikel 5.

(c) Vedrørende artikel 5 og dens forhold til Van Hall-artiklen

Udvalget påstår, at Van Hall-artiklens resultater anvendes til at understøtte resultaterne i artikel 5 og begrunder dette med følgende citat fra artikel 5:

A role for IL-6 in metabolism is suggested, as rhIL-6 infusion to humans increases lipolysis and fat oxidation (38),

hvor fodnote 38 henviser til Van Hall-artiklen. Dette er en misforståelse. Fodnoten er ikke udtryk for, at artikel 5's resultater sammenholdes med Van Hall-artiklen, men er alene en omtale af Van Hall-artiklen. Van Hall-artiklen påviste øget lipolyse og fedtoksidering ved rh-IL-6 infusion, og det er dette resultat, der indikerer (jf. "is suggested") en rolle for IL-6 i forbrændingen.

Min forskningsgruppe er den vist nok eneste i verden, som har tilladelse til at indgive rekombinant humant IL-6 (rhIL-6) til raske forsøgspersoner med henblik på udtagelse af muskelbiopsier. Mængden af tilgængeligt rhIL-6 til brug for humane forsøg med raske eller syge forsøgspersoner er derfor yderst begrænset, hvorfor disse forsøg ofte anvendes til at belyse separate problemstillinger.

Udvalget finder som nævnt, at resultaterne fra Van Hall artiklen delvist anvendes til at "understøtte" resultaterne i artikel 5, dvs. at Van Hall-artiklen *påberåbes* som belæg for at anse resultaterne i artikel 5 for at være holdbare. Dette er en alvorlig misforståelse, eftersom de to artikler ikke vedrører samme eller blot beslægtede emnefelt. Desangående bemærkes, at to studier ikke nødvendigvis er beslægtede blot fordi de begge vedrører IL-6. Til illustration kan nævnes, at der er offentliggjort mere end 82.000 videnskabelige artikler om IL-6, og de er naturligvis ikke alle emnemæssigt beslægtede.

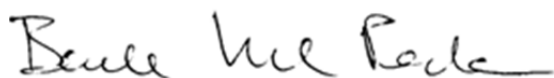
Vigtigere er, at artikel 5 og Van Hall-artiklen er separate studier, som ikke understøtter og efter deres karakter ikke kan understøtte hinanden. Van Hall-studiet er et stofskiftesforsøg vedrørende effekten af rhIL-6 på fedtoksidering og lipolyse. Artikel 5 undersøger, om musklerne udtrykker IL-6 receptoren, og om rhIL-6 infusion uden exercise kan stimulere til ekspresion af IL-6 receptoren i muskelvæv. Artikel 5's resultater beror ikke på Van Hall-artiklens resultater vedrørende effekten af rhIL-6 på stofskiftet. Anderledes udtrykt ændrer det ikke på den videnskabelige værdi eller det empiriske belæg for artikel 5, at Van Hall-artiklens resultater eventuelt en dag viser sig at være uholdbare.

Derimod er det interessant og perspektiverende at diskutere resultaterne af Van Hall-artiklen. Dette forklarer, hvorfor resultaterne tages op i diskussionsafsnittet i artikel 5.

3.7 Ingen hjemmel for at anse mig for uredelig i forbindelse med de manglende krydsreferencer

To underskriftsindsamlinger hver med mere end 70 fremtrædende forskere, den første overvejende sundhedsforskere, den anden overvejende medlemmer af Det Kongelige Videnskabernes Selskab og/eller ledere af Danmarks Grundforskningsfundscentre, godtgør, at det er den herskende opfattelse, at anvendelse af krydsreferencer beror på et skøn. Udvalget burde følgelig konkludere, at det må komme indklagede til gode, at disse forskere ikke deler Udvalgets opfattelse. At dette ikke er sket er utilstedeligt, ikke mindst, fordi Udvalget som flere gange nævnt ikke er i stand til at forklare hvad dets standpunkt gå ud på.

København 10. juni 2014



Bente Klarlund Pedersen