NIELSEN NØRAGER

EKSTRAKT

BIND 3 – SIDE 357–860

ØSTRE LANDSRET 19. AFD. SAG B-3931-13

Overlæge, professor, dr.med. Bente Klarlund Pedersen
(Advokat, dr.jur. Eigil Lego Andersen)

MOD

Udvalget vedrørende Videnskabelig Uredelighed inden for Sundhedsvidenskabelig Forskning
(Advokat Jeppe Skadhauge)

Hovedforhandling:
16., 17., og 18. december 2014

INDHOLDSFORTEGNELSE – BIND 3

AFGØRELSER OG UDKAST TIL AFGØRELSER

Dato	Bilag	Betegnelse	Side
25.06.2013	4b	UVVU's udkast til afgørelse i Timmon-sagen	357
25.06.2013	4a	UVVU's udkast til afgørelse i Galbo-sagen	395
25.06.2013	41	UVVU's udkast til afgørelse i Penkowa-sagen	465
18.12.2013	IIA	UVVU's afgørelse i Timmon-sagen	491
18.12.2013	IIB	UVVU's afgørelse i Galbo-sagen	539
18.12.2013	26	UVVU's afgørelse i Penkowa-sagen	627
09.05.2014	32	UVVU's udkast til afgørelse i Galbo-sagen efter genoptagelse.	663
28.08.2014	38	UVVU's endelige afgørelse i Galbo-sagen	759

Bilag 46
Advokat, dr.jur.
Eigil Lego Andersen

Ministeriet for Forskning, Innovation og Videregående Uddannelser

Ministry of Science, Innovation and Higher Education

Professor Bente Klarlund Pedersen
Center for Inflammation og Metabolisme (CIM)
Rigshospitalet 7641
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Blegdamsvej 9
2100 København

Sendes pr. e-mail bente.klarlund.pedersen@rh.regionh.dk

UDKAST - Afgørelse fra Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF)

25. juni 2013

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation
Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fi.dk
CVR-nr. 1991 8440

Indhold

INDHOLD 1
1 INDLEDNING 2
2 AFGØRELSE 2
3 KORT RESUMÉ 3
4 SAGENS FORLØB, BAGGRUND OG GENSTAND 4
4.1 FORLØB 4
4.2 BAGGRUND OG GENSTAND 6
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 7
5.1 ARTIKEL I DIABETOLOGIA 7
5.2 ARTIKEL I EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY 13
5.3 ARTIKEL 1 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 14
5.4 ARTIKEL 2 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 17
5.5 UNIK-ANSØGNINGEN 18
5.6 ANDRE FORHOLD 19
6 REGELGRUNDLAG 22
7 UVVU'S VURDERING AF SAGEN 23
7.1 SAGENS GRUNDLAG OG GENSTAND 23
7.2 ARTIKEL I DIABETOLOGIA 24
7.3 ARTIKEL I EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY 31
7.4 ARTIKEL 1 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 32
7.5 ARTIKEL 2 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 34
7.6 ANSØGNING OM UNIK-MIDLER 35
7.7 ANDRE FORHOLD 36
8 SAMMENFATNING 37
9 KLAGEVEJLEDNING 38

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Udkast til afgørelse i høring

1 Indledning

Ved e-mail af 18. april 2011 til sekretariatet for Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU) sendte professor ved Royal Veterinary College, University of London, James Timmons (i det følgende benævnt Klager) en klage over dig (Indklagede 1) og Matthew Laye, Camilla Scheele og Søren Nielsen (Indklagede 2-4), alle tilknyttet Center for Inflammation og Metabolisme (CIM), idet Klager påstod, at Indklagede 1-4 havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i fire artikler.

Klager påstod endvidere, at Indklagede 1 havde foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige ved ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (UNIK-ansøgningen) til et forskningsprojekt i Indklagede 1's laboratorium på CIM.

Klager anførte desuden en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse er kritisable.

Indklagede 1-4 har under sagen udarbejdet fælles høringssvar.

Sagen har været behandlet af udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF). Udkast til afgørelse følger nedenfor.

Vi anmoder om at modtage eventuelle bemærkninger til udkastet inden 15. august 2013.

Nedenstående udkast til afgørelse er samtidig hermed sendt til Klager for eventuelle yderligere bemærkninger.

[UDKAST TIL AFGØRELSE – START]

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede 1 har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af en artikel publiceret i Diabetologia (se note 1). Udvalget finder, at der i artiklen var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersoner i det oprindelige metodeafsnit, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. § 2, nr. 1 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 med ændringsbekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 om UVVU. Udvalget finder endvidere, at Indklagede 1 handlede groft uagtsomt, idet hun som ledende seniorforfatter havde et særligt ansvar for at sikre, at oplysningerne i metodebeskrivelsen var korrekte.

Udvalget orienterer Indklagedes arbejdsgivere, Københavns Universitet og Rigshospitalet, og vedlægger i den forbindelse kopi af denne afgørelse, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 1, nr. 1.

Da der er udstedt et erratum til artiklen med en berigtigelse af metodebeskrivelsen, foretager udvalget sig ikke yderligere.

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen og Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Kort resumé

I april 2011 indsendte en professor fra et udenlandsk universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed i forbindelse med forskning foretaget af fire forskere tilknyttet et dansk forskningscenter (Indklagede 1-4).

Klager påstod, at Indklagede 1-4 havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i fire artikler, idet der blev klaget over plagiat af Klagers arbejde, manglende citering af data fra en artikel med Klager som seniorforfatter, uberettigede forfatterskaber, manglende forfatterskab for Klager selv, forkert anvendelse af statistiske metoder og skævvreden præsentation af såvel litteratur som egne resultater. Herudover blev der klaget over plagiat og manglende kreditering af Klager ved ansøgning om UNIK-midler, ligesom der blev klaget over en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse var kritisable.

UVVU gennemgik sagens dokumenter, herunder de fire artikler og UNIK-ansøgningen, parternes høringssvar og e-mailkorrespondance. Nedenfor følger en sammenfatning af UVVU's konklusioner vedrørende de fire artikler, UNIK-ansøgningen samt andre forhold.

UVVU konkluderede hvad angår de fire artikler:

- At der ikke var tale om plagiat, idet der var væsensforskelle på Klagers og Indklagede 1-4's arbejder.
- At der ikke var tale om uredelighed i forbindelse med citering af data fra Klager, idet:
    1) disse data blev præsenteret i en e-mail fra Klager til Indklagede 1 og omtalt i en så upræcis form, at der ikke er tale om, at Klager anmodede om at få disse omtalt i en fælles artikel. Den fælles artikel var på daværende tidspunkt få dage fra sidste genindsendelse til det tidsskrift, hvor den blev publiceret.
    2) disse data er publiceret ca. et halvt år efter den tidligere omtalte artikel og kun i én sætning efterfulgt af "*Data not shown*". Basale oplysninger som alder og køn for de undersøgte personer fremgår ikke af den pågældende artikel.
- At der ikke var tale om uberettigede forfatterskaber, idet Indklagede 1-4 kunne redegøre tilfredsstillende for deres andel i arbejdet.
- At Klager ikke blev forbigået i forhold til forfatterskab til en af artiklerne, da der ikke i den mailkorrespondance, der foreligger, var tale om et samarbejde, der skulle medføre et medforfatterskab. Klager blev i den pågældende korrespondance alene bedt om at vurdere Indklagede 1-4's artikel for at sikre, at den ikke havde for stort overlap med hans egen, hvilket Klager bekræftede, at den ikke havde.
- At artiklen, som var genstand for klagen over brug af forkerte statistiske metoder, indeholdt et mangelfuldt metodeafsnit, da der var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersoner, hvilket udvalget fandt kunne

sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1. Udvalget fandt endvidere, at Indklagede 1 handlede groft uagtsomt, idet hun som ledende seniorforfatter havde et særligt ansvar for at opdage de væsentlige mangler i metodebeskrivelsen. UVVU fandt derfor, at Indklagede 1 havde handlet videnskabeligt uredeligt for så vidt angår dette forhold.
- At den citerede litteratur, samt omtalen af egne arbejder fra Indklagede 1-4 i de fire artikler ligger inden for den ramme, som forfattere har for diskussion i lyset af tidsskrifters begrænsninger af artiklers og litteraturlisters omfang.

UVVU konstaterede, hvad angår ansøgningen om UNIK-midler:
- At Indklagede 1 var medforfatter af det arbejde, Klager påstod, var blevet plagieret.
- At ansøgningen var til en intern pulje, hvor Indklagede 1 allerede var medlem af den gruppe, der havde fået disse midler i en statslig ansøgningsrunde. Klager blev orienteret om, at denne interne ansøgning var sendt af sted og modtog også en kopi af denne, mange måneder før Klager indsendte sin klage til UVVU.
- At ansøgningen efter at være blevet undersøgt med et program til detektering af plagiat, ikke fandtes at udgøre plagiat af Klagers artikel, som påstået af Klager.

UVVU fandt endvidere, at en række andre af Klager påståede kritisable forhold ikke var omfattet af UVVU's kompetence.

UVVU fandt således samlet, at Indklagede 1 havde handlet videnskabeligt uredeligt. og orienterede Indklagede 1's arbejdsgivere om denne afgørelse.

Da UVVU ikke gav Klager medhold i de øvrige klagepunkter, blev Indklagede 2-4 frifundet.

4 Sagens forløb, baggrund og genstand

4.1 Forløb

Ved e-mail af 18. april 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager en klage over Indklagede 1-4), idet Klager påstod, at Indklagede 1-4 havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i fire artikler.

Klager påstod endvidere, at Indklagede 1 havde foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under planlægning af forskningsmæssige resultater ved ansøgning om økonomiske midler fra UNIK-puljen (UNIK-ansøgningen).

Klager anførte desuden en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse er kritisable.

Ved e-mail af 18. maj 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager yderligere bemærkninger til klagen af 18. april 2011.

Ved skrivelse af 23. maj 2011 med vedlagt rapport og bilag sendte Indklagede 1-4 uopfordret en foreløbig rapport vedrørende de af Klager fremsatte påstande, som følge af, at Klager havde sendt en kopi af klagen til dem.

Ved e-mail af 12. juni 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager en supplerende rapport med bilag til klagen af 18. april 2011.

Ved e-mail af 14. juni 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager nye bemærkninger vedrørende skrivefejl i klagen af 18. april 2011 og sendte desuden et manglede bilag til klagen.

Ved skrivelse af 23. juni 2011 til Klager forsøgte sekretariatet for UVVU på det foreliggende grundlag at sammenfatte og præcisere Klagers beskyldninger om videnskabelig uredelighed.

Ved e-mail af 28. juni 2011 til sekretariatet for UVVU besvarede Klager skrivelse af 23. juni 2011 og kom med kommentarer og præciseringer.

Den 15. august 2011 sendte sekretariatet for UVVU sagen i høring hos Indklagede 1-4.

Den 22. august 2011 modtog sekretariatet for UVVU første høringssvar med bilag fra Indklagede 1-4.

Den 1. september 2011 sendte sekretariatet for UVVU høringssvaret af 22. august 2011 i høring hos Klager.

Klager bad ad flere omgange sekretariatet for UVVU om fristudsættelse til den 10. oktober 2011, hvor Klager sendte sit høringssvar med bilag.

Den 10. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU Klagers høringssvar af 10. oktober 2011 i høring hos Indklagede 1-4.

Den 28. oktober 2011 modtog sekretariatet for UVVU andet høringssvar med bilag fra Indklagede 1-4.

Den 31. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU høringssvaret af 28. oktober 2011 til Klager til orientering.

Ved e-mail af 4. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Klager supplerende bemærkninger vedrørende Klagers høringssvar af 10. oktober 2011.

Den 9. november 2011 sendte sekretariatet for UVVU de supplerende bemærkninger af 4. november 2011 i høring hos Indklagede 1-4.

Ved e-mail af 18. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU supplerende bemærkninger med bilag fra Indklagede 1-4 vedrørende Klagers supplerende bemærkninger af 4. november 2011.

Den 21. november 2011 sendte sekretariatet for UVVU Indklagede 1-4's supplerende bemærkninger med bilag af 18. november 2011 til Klager til orientering.

Ved e-mail af 26. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Indklagede 1-4 et supplerende bilag til høringssvaret af 28. oktober 2011.

Den 8. december 2011 sendte sekretariatet for UVVU det supplerende bilag af 26. november 2011 i høring hos Klager.

Ved e-mails af 8. og 9. december 2011 modtog sekretariatet for UVVU yderligere bemærkninger fra Klager vedrørende det supplerende bilag af 26. november 2011.

4.2 Baggrund og genstand

I sagen har der været enighed mellem parterne om, at der fra 2005 eksisterede et forskningssamarbejde mellem Klager som gruppeleder på Center for Genomics and Bioinformatics (CGB), Karolinska Instituttet og Indklagede 1 som leder af CIM.

Som det fremgår nedenfor, har Klager påstået, at Indklagede 1- 4 har handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i fire artikler, som blev indsendt og publiceret i tiden efter påbegyndelsen af forskningssamarbejdet med Klager.

- Artikel i Diabetologia[1] (angår Indklagede 1)
- Artikel i Experimental[2] Physiology (angår Indklagede 1)
- Artikel 1 i Journal of Physiology[3] (angår Indklagede 1-4)
- Artikel 2 i Journal of Physiology[4] (angår Indklagede 1)

Klager har yderligere påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige ved ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (UNIK-ansøgningen)[5] til et forskningsprojekt.

Endelig har Klager anført en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse er kritisable.

---

[1] Matthews VB, Aström MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA, 'Brain derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase', Diabetologia, 52 (7), 2009, p. 1409-1418

[2] Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA, 'Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals', Experimental Physiology, 94 (12), 2009, p. 1153-60

[3] Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Akerström T, Nielsen AR, Pedersen BK, Laye MJ, 'Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle', Journal of Physiology, 588 (20), 2010, p. 4029-4037

[4] Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK, 'Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle', J Physiol, 563.2, 2005, p. 507-516

[5] Ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (Universitetsforskningens InvesteringsKapital) under projektnavnet 'Regulation of myo-miR in humans'

Indklagede 1-4 har påstået sig renset for alle påstande om videnskabelig uredelighed og øvrige påstande om kritisable forhold.

I afsnittet nedenfor, vedrørende parternes påstande og anbringender, er påstande og anbringender opdelt efter de ovenfor nævnte fire artikler, UNIK-ansøgningen og andre kritisable forhold.

I parternes påstande og anbringender er yderligere omtalt en række videnskabelige arbejder - særligt en artikel i Genome Medicine[6] samt forudgående manuskripter til denne artikel.

Endvidere er en række personer med tilknytning til parterne omtalt.

5 Parternes påstande og anbringender

5.1 Artikel i Diabetologia

5.1.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i en artikel i tidsskriftet Diabetologia (se note 1).

5.1.1.1 Advarsel om usikre data

Klager gør til støtte for sin påstand gældende, at han ved e-mails af 4. januar 2009 og 20. februar 2009, dvs. inden artiklen blev indsendt til Diabetologia den 25. februar 2009, advarede Indklagede 1 om, at data i artiklen var usikre ("unsound") og i modstrid med direkte sammenlignelige quantitative Polymerase Chain Reaction-data (qPCR-data) fra en analyse udført i Klagers laboratorium (analysen var vedhæftet Klagers e-mail af 20. februar 2009).

Klager henviser i e-mail af 4. januar 2009 til resultater fra et studie af ældre diabetikere og raske forsøgspersoner.

Ifølge Klagers e-mail af 20. februar 2009 viste qPCR-analysen fra Klagers laboratorium udført for en samarbejdspartner, at *"brain-derived neurotrophic factor"*-mRNA (BDNF-mRNA) var nærmest umåleligt i helt muskelvæv (biopsi) både i hvile og efter 24 timers udholdenhedstræning blandt 24 unge mandlige forsøgspersoner. Ifølge Klager viste data, at signalet for BDNF-mRNA-udtryk først forekom efter 37 cykler af signalforstærkning, hvilket ifølge Klager skulle være konsistent med ekspression i <3 % af cellerne i muskelvævet. Ifølge Klager er denne konklusion i overensstemmelse med den kendte biologi vedrørende BDNF og artiklen i Genome Medicine, som Indklagede 1 var medforfatter af.

---

[6] Gallagher IJ, Scheele C, Keller P, Nielsen AR, Remenyi J, Fischer CP, Roder K, Babraj J, Wahlestedt C, Hutvagner G, Pedersen BK, Timmons JA, 'Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes', Genome Medicine, 1;2(2), 2010, p. 9.

Klager gør endvidere gældende, at Indklagede 1's argument vedrørende "*splice variants*" (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender) ikke er holdbart, da de PCR-primere, der blev benyttet, er rettet mod en fælles sekvens i et exon.

Klager gør endvidere gældende, at det cDNA, han anvendte til at udføre et BDNF-plot, er i orden (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender), da han samtidig måler et andet gen (asBDNF), der udtrykkes en smule højere end BDNF og demonstrerer en smuk, tæt og ikke-varierende hyppighedsprofil.

5.1.1.2 Præsentation af relative data normaliseret til 1
Klager gør endvidere gældende, at det af artiklen fremgår, at BDNF-mRNA blev reguleret ved træning hos unge mandlige forsøgspersoner (n=8), men at artiklen ikke præsenterer det absolutte ("*actual*") niveau af BDNF-mRNA. I stedet præsenteres 'relative' data normaliseret til 1, hvilket ifølge Klager skjuler den sande forekomst af BDNF-mRNA.

5.1.1.3 Anvendelse af ikke-konventionelle og ikke-valide statistiske metoder
I artiklen anvender forfatterne ifølge Klager en *"area under the curve"*-analyse (AUC-analyse) og en enkelt uparret t-test ("single unpaired t-test") i stedet for en *"analysis of variance"* (ANOVA) i forbindelse med gentagne målinger. Ifølge Klager er dette hverken en konventionel eller sikker metode. Klager gør således gældende, at figur 1a i artiklen præsenterer normaliserede mRNA-niveauer over tid, og at disse data i artiklen analyseres ved brug af en AUC-analyse, der skjuler, at BDNF næsten ikke er målbart. Klager gør endvidere gældende, at læseren ikke præsenteres for en model for tilpasning af tidspunkterne, og i tilknytning hertil heller ikke præsenteres for data for AUC-beregningerne. Dermed udelades oplysninger om middelværdi og spredning af AUC-data, hvilket medfører, at det er umuligt at efterprøve disse data.

Klager gør endvidere gældende, at valget af statistisk analyse, som blev anvendt på AUC-data, er forkert. Der blev således ifølge Klager brugt en uparret t-test, men ifølge beskrivelsen af forsøgspersonerne i den originale materiale og metode sektion skulle der være brugt en parret t-test.

5.1.1.4 Publicering på trods af manglende biologisk relevans af resultater eller ikke valide fund
Ifølge Klager vil den af Indklagede 1 anførte ~1,25 gange stigning i mRNA-udtrykket i forhold til de sammenlignelige kontrolprøver 5 timer efter træning svare til udtryk af et mRNA-molekyle i ~5 % af cellerne (som muligvis afspejler en ændring i blodkontamineringen af biopsien taget efter træning) eller rent faktisk være udtryk for teknisk støj ("*technical noise*") og et ikke-signifikant datasæt.

5.1.1.5 Ignorerer data fra samarbejdet med Klager, herunder omkring artiklen i Genome Medicine
Klager gør videre gældende, at Indklagede 1 i artiklen har valgt at ignorere data genereret i samarbejde med Klagers laboratorium. Disse data viste, at BDNF ikke var forhøjet i modne muskelceller, men 'kun' i enkelte udvalgte celler med karakter af umodne skeletmuskelceller. Indklagede 1 har ifølge Klager i stedet valgt at fokusere på de mere positive data fra samarbejdet med en anden samarbejds-

partner, Mark Febbraio (i det følgende benævnt Medforfatter 1). Indklagede 1 valgte desuden ifølge Klager at ignorere to årtiers litteratur, der viser, at BDNF spiller en rolle ved neuromuskulær regeneration, hvor BDNF udtrykkes ved muskelbeskadigelse til støtte for reparation af neuromuskulære forbindelsespunkter.

Klager gør desuden gældende, at data i artiklen er i modstrid med data i arbejdet publiceret i Genome Medicine (se note 6), som Indklagede 1 var medforfatter af.

Klager anfører videre, at omformuleringen af diskussionsafsnittet i artiklen i Genome Medicine (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender) blev sendt til Indklagede 3, da al kommunikation skulle foregå med hende efter aftale med Indklagede 1.

Klager gør endvidere gældende, at omformuleringen af diskussionsafsnittet i artiklen i Genome Medicine blot er udtryk for en præcisering af den hidtidige formulering.

5.1.1.6 Immunoblot med ændrede/manipulerede kontrast-/billedindstillinger
Ifølge Klager indeholder artiklen et særdeles vigtigt immunoblot fra en anden medforfatter på artiklen, Milena Penkowa (i det følgende benævnt Medforfatter 2), der viser et universelt og markant forøget udtryk af hel muskel BDNF-protein i alle muskelfibre hos unge mænd 24 timer efter udholdenhedstræning, men ikke i tidskontrolbiopsien. Ifølge Klager udelukker tidskontrolbiopsidata i artiklen enhver mulighed for, at BDNF var foranlediget af en utilsigtet biopsibeskadigelse.

Klager gør gældende, at Indklagede 1 valgte at ignorere, at det positive 24-timers protein-blot var med ændrede/manipulerede kontrast-/billedindstillinger sammenlignet med kontrolprøverne ('pre-ex' og 'O'). Ifølge Klager er billedkontrasten ikke konsistent henover billedet.

5.1.1.7 Signifikant Western blot
Klager gør endvidere gældende, at en tidligere postdoc på CIM i slutningen af 2008 og i 2009 fortalte Klager, at det originale Western blot i artiklen var blevet gentaget flere gange på CIM, og i manuskriptets indledende fase var det ikke signifikant. Imidlertid blev manuskriptet på et tidligt tidspunkt sendt til Medforfatter 1, og da det kom retur, havde figuren, der viste det omtalte Western blot, nu pludselig en 'stjerne', der beskrev ændringen som signifikant.

Klager påstår endelig, at forøgelsen af BDNF-protein i alle muskelfibre er uladsiggørlig, da der ikke er nogen mRNA-template i de fleste muskelceller - og uden mRNA kan der ikke syntetiseres BDNF-protein.

5.1.1.8 Fejlcitering af tre artikler
Klager gør desuden gældende, at Indklagede 1 i artiklen har fejlciteret følgende tre artikler (reference 22, 23 og 24 i artiklen):

- Dupontversteegden et al.[7]
- Gómez-Pinilla et al.[8]
- Avila et al.[9]

Ifølge Klager anfører Indklagede 1 fejlagtigt, at artiklen af Dupont-Versteegden et al. og artiklen af Gómez-Pinilla et al. demonstrerer, at muskelkontraktion forøger BDNF-mRNA.

Ifølge Klager anfører Indklagede 1 endvidere fejlagtigt, at artiklen af Avila et al. demonstrerer, at BDNF forøges ved hæmning af *"histone deacetylase"* (HDAC), men at Indklagede 1 ikke nævner proteindata i denne sammenhæng.

Klager gør på denne baggrund gældende, at Indklagede 1 på grov vis har mistolket litteraturen, så den passer til artiklens data.

5.1.1.9 Fejlagtig præsentation af kliniske studier
Klager gør endvidere gældende, at de kliniske studier i artiklen præsenteres fejlagtigt. Til støtte herfor anfører Klager, at det kritiske *"time-course immunoblot"*, der vises i artiklen, alene er fra den 'bedste' forsøgsperson (n=1).

5.1.1.10 Uretmæssig angivelse af medforfatter
Klager gør gældende, at hvis Medforfatter 2, som anført af Indklagede 1 (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender), ikke lavede de immunoblots, der fremgår af figur 1, er Medforfatter 2 uretmæssigt blevet anført som forfatter på artiklen.

5.1.2 Indklagede 1's påstande og anbringender
Indklagede 1 har påstået sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed.

5.1.2.1 Ikke advarsel, men udveksling af videnskabelige synspunkter
Indklagede 1 gør gældende, at Klagers e-mails af 4. januar og 20. februar 2009 ikke har karakter af advarsler og ej heller er en indikation af, at Klager i 2009 henledte Indklagede 1's opmærksomhed på uredelig adfærd. Indklagede 1 har alene opfattet e-mailkorrespondancen som en udveksling af videnskabelige synspunkter.

5.1.2.2 Ikke modstrid med data fra samarbejdet med Klager, herunder omkring artiklen i Genome Medicine
Indklagede 1 gør endvidere gældende, at Klagers argumentation om, at BDNF-mRNA er nærmest umåleligt i helt muskelvæv (biopsi), delvist baserer sig på en

---

[7] Dupont-Versteegden EE, Houlé JD, Dennis RA, Zhang J, Knox M, Wagoner G, Peterson CA, 'Exercise-induced gene expression in soleus muscle is dependent on time after spinal cord injury in rats', Muscle Nerve, 29 (1), 2004, p. 73-81

[8] Gómez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR, 'Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle', Eur J Neurosci, 13 (6), 2001, p. 1078-84.

[9] Avila AM, Burnett BG, Taye AA, Gabanella F, Knight MA, Hartenstein P, Cizman Z, Di Prospero NA, Pellizzoni L, Fischbeck KH, Sumner CJ, 'Trichostatin A increases SMN expression and survival in a mouse model of spinal muscular atrophy' J Clin Invest 117 (3), 2007, p. 659-71

qPCR-analyse udført i Klagers laboratorium og ikke på peer-reviewed publicerede data.

Et af problemerne med håndtering af BDNF på mRNA-niveau er ifølge Indklagede 1 forekomsten af et usædvanligt højt antal varianter af BDNF-mRNA, og af denne grund valgte Indklagede 1 at anvende et allerede udviklet og optimeret assay fra Applied Biosystems. Indklagede 1 anfører, at hvis man retter sine primere mod en bestemt variant med lavere ekspression, vil man få et lavere signal fra qPCR-analysen. Ifølge Indklagede 1 har Klager ikke oplyst sekvensen af sine primere og ej heller specificeret, hvilken variant han rettede sine primere imod.

Ifølge Indklagede 1 gør Klager gældende, at BDNF ikke udtrykkes i muskler, men der er ikke bevis for denne påstand. Da Indklagede 1's data viste noget andet, valgte Indklagede 1 at gå videre med publicering af artiklen.

Ifølge Indklagede 1 er der som bilag F2 fremlagt et Western blot, som tydeligt viser BDNF-protein-udtryk hos raske kontrolpersoner og patienter med type 2-diabetes.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at en korrekt justering af Ct-skalaen ("Ct threshold") i Klagers qPCR-analyse ville kunne medføre en målt Ct-værdi på samme niveau som i artiklen.

Ifølge Indklagede 1 er der stor variation i Klagers prøver, hvilket kan indikere, at cDNA er i dårlig stand med den konsekvens, at kvaliteten og dermed resultaterne påvirkes. Til støtte herfor påstår Indklagede 1, at de prøver, Klager har anvendt, stammer fra mRNA, som Indklagede 3 isolerede under hendes studier ved Karolinska Instituttet hos Klager i 2006. Ifølge Indklagede 1 er cDNA således 2 år gammelt og er blevet tøet og frosset gentagne gange.

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers data er en analyse af mRNA-udtryk ved 6 ugers udholdenhedstræning, hvorimod artiklen undersøger mRNA-forskelle ved akut træning ("acute exercise"). Derfor kan Klagers prøver ifølge Indklagede 1 alene sammenlignes med hviletidsprøverne i artiklen, hvor de har en Ct-værdi på 33.

Indklagede 1 gør desuden gældende, at der kan være flere grunde til uoverensstemmelse mellem denne artikel og artiklen i Genome Medicine. Indklagede 1 gør således gældende, at artiklen i Genome Medicine primært fokuserer på microRNA (miRNA)[10], og at BDNF var inkluderet som ét af seks proteiner med det formål at validere analyseprognosen. Indklagede 1 anfører endvidere, at prøverne til vurdering af BDNF-udtryk i artiklen i Genome Medicine var fra forsøgspersoner med en alder omkring 60 år, hvorimod forsøgspersonerne i denne artikel var 20-30-årige raske mænd. På denne baggrund er data i de to artikler ifølge Indklagede 1 ikke sammenlignelige.

[10] I afgørelsen benyttes alene betegnelsen miRNA, idet det bemærkes at parterne benytter såvel miRNA som microRNA.

Indklagede 1 gør gældende, at Klager har ændret i formuleringen i diskussionsafsnittet i artiklen i Genome Medicine uden at informere eller indhente en accept fra Indklagede 1.

5.1.2.3 Litteratur blev ikke ignoreret
Indklagede 1 gør med henvisning til litteraturen gældende, at der er adskillige måder, hvorpå proteiner kan ændre sig uden en (større) ændring i messengerRNA-niveauer (mRNA-niveauer).

Indklagede 1 anfører videre, at artiklen ikke ignorerede litteraturen eller de af Klager fremlagte data. Indklagede 1 henviser i den forbindelse til, at en bedømmer ved tidsskriftet FASEB (hvortil artiklen indledningsvist blev sendt) fandt, at data i artiklen ikke var nyskabende. Ifølge Indklagede 1 giver bedømmeren med henvisning til litteraturen udtryk for, at det er bredt accepteret, at skeletmuskulatur under sammentrækning udtrykker BDNF.

5.1.2.4 AUC analysen blev foretaget efter råd fra statistiker
Ifølge Indklagede 1 blev AUC-analysen foretaget efter råd fra forfatternes statistiker. Der blev ifølge Indklagede 1 ikke stillet spørgsmålstegn ved denne metode vedrørende statistisk analyse i peer-review-processen.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at data i artiklen viser et lavt til moderat, men konsekvent, udtryk af BDNF-mRNA i human skeletmuskulatur. Ifølge Indklagede 1 beskrives data i artiklen, som de er, uden overfortolkning fra forfatternes side.

5.1.2.5 Beskyldning om signifikant Western blot er falsk
Indklagede 1 gør gældende, at Klagers beskyldning om, at et Western blot i artiklen blev gentaget flere gange for at opnå signifikans, er falsk. Ifølge Indklagede 1 skyldes det en fejl, at det pågældende Western blot på et tidspunkt blev markeret som signifikant. Fejlen blev opdaget, og signifikanssymbolet blev fjernet. Indklagede 1 anfører endvidere, at forløbet bekræftes af en ph.d.-studerende ved CIM, der var ansvarlig for de pågældende Western blots.

5.1.2.6 Baggrunden for den valgte præsentation af kliniske studier
Indklagede 1 påstår, at immunhistokemi (IHC) blev foretaget i artiklen (figur 1d) for at give en indikation af, om BDNF-udtrykket muligvis var forøget inde i muskelfibrene (intramyocellulært). I artiklen valgte man ifølge Indklagede 1 at vise IHC-billedet fra den person, der havde det højeste udtryk af BDNF-mRNA. Ifølge Indklagede 1 havde denne person tilsyneladende også det mest udtalte udtryk af BDNF-protein. Indklagede 1 anfører, at man på denne måde i artiklen valgte at vise det IHC-billede, der bedst understøttede, at det forøgede BDNF-udtryk 24 timer efter træning var inde i muskelcellerne.

5.1.2.7 Ikke uretmæssig angivelse af medforfatter
Ifølge Indklagede 1 blev IHC i artiklen ikke udført personligt af Medforfatter 2, men af Maj Brit Åstrøm (i det følgende benævnt Medforfatter 3) og en studerende i Medforfatter 2's laboratorium. Ifølge Indklagede 1 var Medforfatter 2 involveret i supervisering af IHC-teknikken og udførelsen og beskrivelsen af figur 1d og derfor retmæssigt angivet som medforfatter på artiklen.

5.1.2.8 Udstedelse af erratum som følge af fejl i metodeafsnittet
Indklagede 1 anfører, at metodeafsnittet i artiklen på grund af en fejl ikke indeholder en beskrivelse af kontrolgruppen, der anvendes i studiet. På opfordring fra Indklagede 1 har Diabetologia udstedt et erratum til artiklen.

5.2 Artikel i Experimental Physiology

5.2.1 Klagers påstande og anbringender
Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige ved afrapportering af forskningsresultater i artiklen i tidsskriftet Experimental Physiology (se note 2).

5.2.1.1 Resultaterne i artiklen er ikke underbyggede, og er i modstrid med artiklen i Diabetologia og artiklen i Genome Medicine
Klager gør gældende, at Indklagede 1 i artiklen fremsætter vilde og ikke-underbyggede påstande om, at BDNF i et eller andet omfang spiller en rolle ved reguleringen af den muskulære fedtforbrænding.

Ifølge Klager anfører forfatterne således følgende i artiklen: "*By demonstrating that BDNF is expressed in muscle and has an impact on fat oxidation, we add a new dimension to the pleiotrophic nature of BDNF, which can now be identified as playing a role in neurobiology as well as in both central and peripheral metabolism*".

Klager gør endvidere gældende, at ovenstående udsagn fra artiklen er i direkte modstrid med artiklen i Diabetologia (som Indklagede 1 også er forfatter af), hvoraf det ifølge Klager fremgår, at man kun fandt en effekt af BDNF, hvis det blev artificielt opreguleret, og at BDNF's virkningsmekanisme in vivo var uklar.

Ifølge Klager er artiklens udsagn om, at det er påvist, at BDNF spiller en vigtig rolle ved reguleringen af det humane stofskifte, det pure opspind og et eksempel på uredeligt videnskabeligt forfatterskab.

Til støtte for sin påstand gør Klager desuden gældende, at Indklagede 1 ved artiklens konklusioner har ignoreret den foreliggende litteratur, og en artikel med Klager og Indklagede 1 som forfattere, der var i trykken (artiklen i Genome Medicine). Af artiklen i Genome Medicine fremgår det ifølge Klager, at BDNF ikke altid udtrykkes i humane muskler og ej heller induceres ved hård fysisk træning.

5.2.2 Indklagede 1's påstande og anbringender
Indklagede 1 har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

5.2.2.1 Resultaterne i artiklen er underbyggede og ikke i modstrid med artiklen i Diabetoligia
Indklagede 1 gør gældende, at forfatterne i artiklen har givet en afbalanceret præsentation af deres data. Indklagede 1 anfører dog, at brugen af ordet "markedly" vedrørende forøgelsen af BDNF-mRNA og protein-udtryk muligvis kan betragtes som en overfortolkning af artiklens resultater, da BDNF's øgede proteinudtryk var omtrent 50 %.

Indklagede 1 anfører med henvisning til figur 3, 4, 5 og 6 i artiklen i Diabetologia, at der i artiklen og i den eksisterende litteratur er et stærkt grundlag for at antage, at det udsagn i artiklen, som Klager anfægter, er korrekt.

Indklagede 1 gør gældende, at det ikke, som anført af Klager, er korrekt, at man i artiklen i Diabetologia kun fandt en BDNF-effekt, når det blev artificielt opreguleret.

Indklagede 1 anfægter desuden Klagers påstand om, at artiklens påvisning af, at BDNF spiller en vigtig rolle ved reguleringen af det humane stofskifte, skulle være det pure opspind. Indklagede 1 står således ved artiklens konklusion.

5.3 Artikel 1 i Journal of Physiology

5.3.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1-4 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen i tidsskriftet i Journal of Physiology (se note 3).

5.3.1.1 Reproduktion af Klagers observationer

Klager gør gældende, at Indklagede 1-4 gennem adgang til fortrolige data og rådgivning fra Klagers laboratoriums har reproduceret Klagers observationer og publiceret dem i artiklen.

Ifølge Klager sendte han i september 2008 et udkast til et stort manuskript, der var under overvejelse hos Nature, til Indklagede 1-4. Klager gør gældende, at han i forbindelse hermed præsenterede Indklagede 1-4 for data fra hans laboratorium, der indikerer, at miRNA (også kendt som "myomirs") reguleres ved udholdenhedstræning hos mennesker. Ifølge Klager var der på dette tidspunkt ingen andre studier af menneskelige musklers respons i forhold til disse molekyler.

Klager gør gældende, at Indklagede 1-4 med artiklen indsendte duplikerede udholdenhedstrænings-miRNA-data til Journal of Physiology.

5.3.1.2 Uretmæssigt at Klager ikke blev anført som medforfatter/plagiering

Klager gør gældende, at han blev bedt om at hjælpe med at redigere manuskriptet til artiklen, og Klager gik derfor ud fra, at han ville blive anført som medforfatter af artiklen. Klager anfører videre, at han i den forbindelse anbefalede en del ændringer til artiklen.

Klager gør endvidere gældende, at han på det generelle plan har startet det arbejde, der førte til artiklen, og i tilknytning hertil var det Klagers laboratorium, der først identificerede "myomirs" som nyt forskningsområde.

Herudover gør Klager gældende, at han har haft en mentorrolle i forhold til Indklagede 4. Da Klager ikke er anført som medforfatter af artiklen, gør Klager gældende, at der er tale om plagiering af hans data.

5.3.1.3 Indklagede 2 er uretmæssigt blevet anført som seniorforfatter

Klager gør gældende, at Indklagede 2 er blevet givet et falsk forfatterskab som seniorforfatter til artiklen. I den forbindelse påstår Klager, at Indklagede 2 hverken påbegyndte, var ansvarlig for eller skrev artiklen. Til støtte for sin påstand henviser Klager til artiklens afsnit "author contributions". Heraf fremgår det ifølge Klager, at Indklagede 2 ikke havde noget at gøre med eksperimenterne, designet eller gennemførelsen af studiet.

5.3.1.4 Indklagede 3 er uretmæssigt blevet anført som 2. forfatter

Klager stiller endvidere spørgsmålstegn ved berettigelsen af, at Indklagede 3 anføres som 2. forfatter til artiklen, da hun ifølge Klager ikke har bidraget tilstrækkeligt. Ifølge Klager har Indklagede 3 således hverken gennemført de fysiologiske undersøgelser eller miRNA-målingerne, og hun har heller ikke skrevet artiklen.

5.3.2 Indklagede 1-4's påstande og anbringender

Indklagede 1-4 har påstået sig renset for påstandene om videnskabelig uredelighed.

5.3.2.1 Ingen reproduktion af Klagers observationer

Indklagede 1-4 gør gældende, at de på intet tidspunkt har anvendt data i artiklen, der er indhentet fra, analyseret i eller initieret ved Klagers laboratorium.

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at valget af de 4 miRNA'er i artiklen er baseret på artiklen i Genome Medicine, der har Indklagede 1 og 3 som medforfattere.

Uafhængigt af, hvornår Klager viste sine data til personer fra Indklagede 1's laboratorium, kunne det baseret på litteraturen på tidspunktet for påbegyndelsen af de omhandlede miRNA-målinger ifølge Indklagede 1-4, ikke anses for et intellektuelt højdespring at antage, at muskelspecifik miRNA muligvis spiller en rolle ved tilpasning til træning.

Ifølge Indklagede 1-4 har Klager endvidere selv i en samtale med Indklagede 4 givet sit ok til, at Indklagede 1-4 indsendte artiklen.

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at de, da de blev klar over, at Klagers gruppe var i gang med et lignende projekt, bad Klager om at læse manuskriptet for at sikre minimalt overlap af data. Efter at have læst manuskriptet konkluderede Klager ifølge Indklagede 1-4, at overlappet af data var minimalt, og at Indklagede 1-4 skulle indsende manuskriptet.

Indklagede 1-4 gør gældende, at data og træningen i de to studier (hos Klager og Indklagede 1-4) er forskellige. Til støtte for denne påstand anfører Indklagede 1-4, at mens de så en deregulering af 4 forskellige miRNA'er (miR-133a, miR-133b, miR-206, miR-1) efter udholdenhedstræning, fandt Klager kun en forskel i 2 af miRNA'erne (miRNA-133a og miR-1).

Ifølge Indklagede 1-4 var Klagers træningsprotokoller meget forskellige fra træningsprotokollerne hos Indklagede 1-4. Ifølge Indklagede 1-4 var der i deres stu-

die tale om højintense intervaller, hvorimod der i Klagers studie var tale om lavere intensitet, lavere hyppighed og kortere tidsperioder.

Herudover påstår Indklagede 1-4, at de gennemførte analyser under akut træning, samt insulin *"clamps"*, og at de målte miRNA'erne to uger efter ophør med træning, hvilket nødvendiggjorde inklusion umiddelbart efter udholdenhedstræning. Ifølge Indklagede 1-4 målte Klager i sit studie mRNA-niveauet hos højt- og lavtresponderende personer under fysisk aktivitet. På denne baggrund er Indklagede 1-4 af den overbevisning, at Klagers manuskript var meget forskelligt fra Indklagede 1-4's artikel.

5.3.2.2 Ikke uretmæssigt, at Klager ikke blev anført som medforfatter
Til støtte for, at Klager ikke skulle anføres som medforfatter, gør Indklagede 1-4 gældende, at Klager på intet tidspunkt under skriveprocessen gav udtryk for, at der var tale om plagiering, og han bad heller ikke om at blive anført som forfatter. Da Indklagede 1-4 vurderede, at Klager havde tilbragt minimal tid med at læse manuskriptet, blev Klagers bidrag anført under afsnittet "*Acknowledgements*".

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at Klager ikke var involveret i de studier, der blev gennemført, og heller ikke var en afgørende faktor i forhold til, hvilke studier, der blev udvalgt til at foretage tests i.

5.3.2.3 Indklagede 2's seniorforfatterrolle var retmæssig
Til støtte for, at Indklagede 2's seniorforfatterrolle var retmæssig gør Indklagede 1-4 gældende, at Klager hverken havde førstehåndskendskab til, i hvilken grad Indklagede 2 bidrog til studiet i artiklen, eller til hvor meget tid Indklagede 2 brugte på at arbejde med manuskriptet i alle dets former.

Indklagede 1-4 gør videre gældende, at Indklagede 2 i kraft af sin rolle som Indklagede 4's vejleder førte tilsyn med al databehandling, inklusiv indsamling af rådata.

Indklagede 1-4 anfører endvidere, at Indklagede 2 var involveret i de anvendte statistiske tests og de intensive diskussioner vedrørende fortolkning af data. Ifølge Indklagede 1-4 initieredes målingerne før og efter insulin *"clamps"* og målingerne efter to ugers ophør med træning på foranledning af Indklagede 2.

Baggrunden for, at Indklagede 2's bidrag under "contributions section" er begrænset til manuskriptforberedelse og redigering, er ifølge Indklagede 1-4, at de var af den overbevisning, at koncept og design beskrevet i "*contributions section*" alene henviser til det originale forsøg, der blev foretaget med andre formål end blot at analysere miRNA'er.

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at det var Indklagede 2, der opdagede værdien af designet i forhold til at gennemføre 2 ugers posttræning-målinger, og at Indklagede 2 var ansvarlig for valget af, hvilke målproteiner, der skulle analyseres som en del af svaret til bedømmerne. Indklagede 1-4 anfører desuden, at Indklagede 2 og 4 tilbragte mange timer med at skrive og redigere artiklen.

5.3.2.4 Indklagede 3's forfatterrolle var retmæssig

Indklagede 1-4 gør endeligt gældende, at Indklagede 3, udover forberedelse og redigering af manuskriptet, var involveret i analysen af Western blot og miRNA-data. Specielt bidrog Indklagede 3 med ekspertise vedrørende *"non-coding RNA regulation in human skeletal muscle"*, som var hovedfokus i Indklagedes 3's ph.d.-arbejde og særligt i forhold til at løse tekniske spørgsmål vedrørende qPCR-miRNA-analyse af skeletmuskelvæv.

5.4 Artikel 2 i Journal of Physiology

5.4.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen i tidsskriftet i Journal of Physiology (se note 4).

Klager gør gældende, at rådata fra studiet, der blev udført på CIM, i forbindelse med artiklen (som Klager har haft adgang til at se gennem Indklagede 4), viser, at IL-8 forekommer ved omkring 38-40 cykler ved udførelse af qPCR.

Klager gør gældende, at forfatterne præsenterer disse data som normaliseret til 1, så det er umuligt at vide, at de reelle niveauer var ekstraordinært lave, medmindre man som Klager har set rådata på CIM.

Klager påstår, at en anden forsker påviser en påfaldende proteininduktion ved 6 timer, og at hun ifølge Klager visualiserer dette med et billede af et immunoblot (figur 2d)[11], der ser så usædvanligt og kunstigt ud, at det er usandsynligt, at tre forskere ved CIM og Indklagede 1 ikke ville finde dette immunoblot suspekt.

5.4.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed.

I forhold til Klagers påstand om rådata i forbindelse med artiklen, gør Indklagede 1 gældende, at de pågældende rådata, som Klager henviser til, er fortrolige og aldrig har været publiceret.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at de pågældende rådata vedrører IL-18 (dvs. et andet cytokin), men at der i filnavnet for filen, der indeholder data, er sket en slåfejl, således at der her står IL-8 i stedet for IL-18.

Indklagede 1 gør desuden gældende, at det er almindelig praksis at normalisere til 1, således som det er gjort i artiklen, der omhandler IL-8.

Ifølge Indklagede 1 blev det datasæt, som Klager uretmæssigt har haft adgang til, og som aldrig har været publiceret, analyseret et år efter publikation af artiklen vedrørende IL-8, og i virkeligheden repræsenterer det en IL-18 måling.

---

[11] Udvalget lægger til grund, at figur 2d illustrerer en immunhistokemisk farvning af et vævssnit og ikke som anført af Klager et immunoblot.

5.5 UNIK-ansøgningen

5.5.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under planlægning af forskningsresultater ved ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (se note 5).

5.5.1.1 Plagiering af artikel i Genome Medicine i UNIK-ansøgningen

Klager gør til støtte for påstanden gældende, at Indklagede 1 i forbindelse med UNIK-ansøgningen har plagieret en artikel om miRNA skrevet af Klager i tidsskriftet Genome Medicine (se note 6).

Ifølge Klager benyttede Indklagede 1 Klagers artikel i UNIK-ansøgningen, hvor Indklagede 1 ifølge Klager anfører, at alt arbejdet med miRNA var foregået på CIM. Klager anfører desuden, at hverken Klager eller dennes laboratorium blev nævnt i UNIK-ansøgningen.

Klager anfører videre, at UNIK-ansøgningen giver et billede af, at alt miRNA-arbejde blev foretaget på CIM, hvilket ifølge Klager er usandt, idet Klager påstår, at dette arbejde blev foretaget på Klagers laboratorium i Skotland. Klager gør endvidere gældende, at UNIK-ansøgningen omtaler "miRNA changes in relation to exercise", der er de data fra Klagers laboratorium, som han sendte til medarbejdere på CIM i september 2008.

Klager gør endvidere gældende, at store dele af UNIK-ansøgningen er "cut and paste" fra artiklen i Genome Medicine, som er skrevet af Klager. Ifølge Klager skrev Indklagede 1 ikke noget af artiklen i Genome Medicine.

5.5.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed.

5.5.2.1 Ikke plageriering af artikel i Genome Medicine i UNIK-ansøgningen

Til støtte for påstanden gør Indklagede 1 gældende, at der er tale om en intern ansøgning om deltagelse i UNIK-puljen frem for en konkurrerende ansøgning, og at hun har sendt en e-mail til Klager med UNIK-ansøgningen vedhæftet. Ifølge Indklagede 1 reagerede Klager ikke dengang, og hun finder det derfor mystisk, at Klager nu anklager hende for plagiering.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at hun i UNIK-ansøgningens baggrundsafsnit har inkorporeret et par linjer fra artiklen i Genome Medicine, der har Indklagede 3 som delt førsteforfatter, en del folk fra CIM som medforfattere, Indklagede 1 som næstsidste forfatter og Klager som sidsteforfatter.

Ifølge Indklagede 1 anførte hun følgende i UNIK-ansøgningen: *"Researchers within CIM have demonstrated robust changes in miRNA in muscle biopsies from patients with insulin resistance when compared to carefully matched controls".*

Indklagede 1 gør herved gældende, at alle kliniske prøver og klinisk karakterisering af diabetikere og kontroller, som indgår i artiklen i Genome Medicine, blev udført i hendes laboratorium.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at en stor del af det molekylære arbejde blev foretaget af Indklagede 3 på CIM, og at miRNA-analyserne blev foretaget af Klager, der var tilknyttet CIM, da studiet blev initieret.

5.6 Andre forhold

5.6.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen anført en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse, er kritisable.

5.6.1.1 Upassende og inkompetent vejledning af ph.d-studerende på CIM

Klager gør gældende, at Indklagede 1 har foretaget upassende og inkompetent vejledning af ph.d.-studerende på CIM.

5.6.1.2 Uretmæssig fremlæggelse af miRNA arbejde på en international kongres

Klager gør gældende, at Indklagede 1 på uretmæssigt grundlag har fremlagt miRNA-data fra artiklen i Genome Medicine, som om det stammede fra CIM. Indklagede 1 skulle således have fået Indklagede 3 til at give en "key-note"-forelæsning på en international amerikansk kongres i Miami i 2010. Ifølge Klager er dette udtryk for magtmisbrug fra Indklagede 1's side.

5.6.1.3 Produktion af falske CV'er som følge af uredelig massepublicering blandt studerende på CIM

Klager påstår, at der er foregået uredelig 'massepublicering' på CIM på foranledning af Indklagede 1, der således ifølge Klager producerer falske CV'er til hendes studerende.

Klager gør i den forbindelse gældende, at han personligt er blevet tvunget til at give forfatterskab til en studerende fra CIM, selv om den studerende ikke havde bidraget til analyse, fortolkning eller skriveproces, men blot havde lavet en muskelbiopsi/blodprøve.

Klager gør gældende, at der er sket "salami-slicing" af studier i forbindelse med 38 forfatterskaber af en forsker ved CIM i samarbejde med Indklagede 1, og i forbindelse med 37 artikler af to andre forskere ved CIM.

Klager gør gældende, at alt arbejdet med myokiner på CIM fra 2000-2011 bør undersøges, da det ifølge Klager ikke ville have fået substantiel opmærksomhed uden det særdeles vigtige muskelprotein immunoblot-datasæt fra en anden forskers 12 artikler.

5.6.1.4 Uretmæssigt forfatterskab til studerende tilknyttet CIM

Klager gør endvidere gældende, at en studerende tilknyttet CIM uretmæssigt har opnået medforfatterskaber af en række unavngivne artikler, uanset at denne ikke har leveret intellektuelt input til artiklen, men kun taget biopsier eller blod.

5.6.1.5 Ændret opfattelse af IL-6's rolle i human skeletmuskulatur
Klager gør gældende, at det er mistænkeligt, at Indklagede 1 tilsyneladende har ændret opfattelse af interleukin-6's (IL-6) rolle i human skeletmuskulatur over en årrække. Ifølge Klager anfører Indklagede 1 således i en artikel i 1998[12], at IL-6 er ikke-målbart før træning og kun forefindes i 5 ud af 8 prøver efter 2 timers udmattende træning.

Ifølge Klager proklamerer Indklagede 1 i strid med dette synspunkt i en artikel[13] 10 år senere, at IL-6 er en yderst vigtig faktor for den humane skeletmuskulatur og træningsstofskiftet.

Klager gør gældende, at Indklagede 1's påstand om, at ny måleteknik til RNA (qPCR) kan føre til anderledes resultater i forhold til udtryk (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender), ikke er validt. Klager gør gældende, at følsomhed af målingen (detektionssensitivitet) ikke er relevant for spørgsmålet om fysiologisk relevans. Klager anfører videre, at hvis et gen kun lige akkurat kan måles, betyder det, at genet kun eksisterer i et fåtal af cellerne fra biopsien, ligegyldigt hvilket 'tal' man opnår.

5.6.1.6 Inkonsistens mellem mRNA målinger og systematisk fejlfortolkning
Klager gør endvidere gældende, at mRNA-målingerne foretaget af to forskere ved CIM fra 2001-2005 ikke var forenelige med proteindata, produceret af en anden forsker. Klager gør videre gældende, at den påståede inkonsistens i mRNA-målingerne systematisk blev fejlfortolket af tre forskere tilknyttet CIM i årene 2001-2007, således at den manglende sammenhæng mellem mRNA og den anden forskers proteindata ikke var åbenlys for bedømmerne.

5.6.1.7 Indklagedes relation til redaktør af Diabetologia
Klager fremfører endvidere kritik af Indklagede 1's relation til en redaktør af Diabetologia.

5.6.1.8 Indklagede 1's samarbejdspartner udførte peer-review af artikel 1 i Journal of Physiology
Klager påstår, at en af Indklagede 1's samarbejdspartnere udførte peer-review af artikel 1 Journal of Physiology (se note 3).

5.6.1.9 Indklagede 1 har vildledt UVVU under høringsprocessen
Klager påstår desuden, at Indklagede 1 vildleder UVVU ved at gøre gældende, at udtalelsen fra bedømmeren fra FASEB med henvisning til litteraturen giver udtryk for, at det er bredt accepteret, at skeletmuskulatur, der trækker sig sammen, udtrykker BDNF (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender). Ifølge Klager refererer nogle af de artikler, som bedømmeren nævner, således overhovedet ikke til skeletmuskulatur.

---

[12] Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK, 'Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running', J Physiol, 508.3, 1998, p. 949-953

[13] Pedersen BK, Febbraio MA, 'Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6', Physiol Rev., 88 (4), 2008, p. 1379-1406

5.6.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for påstandene vedrørende kritisable forhold.

5.6.2.1 Vejledning af ph.d.-studerende på CIM har været korrekt

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers påstand om, at Indklagede 1 har foretaget upassende og inkompetent vejledning af ph.d.-studerende på CIM ikke er korrekt. I den forbindelse henviser Indklagede 1 til CIM's laboratoriemanualer og instruktioner i forhold til vejledning af ph.d.-studerende.

Indklagede 1 gør videre gældende, at ph.d.-studerende på CIM laboratoriet er meget involverede i den videnskabelige skriveproces. Ifølge Indklagede 1-4 gør man på CIM meget ud af vejledningen af ph.d.-studerende og at lære de studerende, hvordan man skriver en videnskabelig artikel.

5.6.2.2 Uretmæssig fremlæggelse af miRNA arbejde på en international kongres

Indklagede 1 gør gældende, at hun foreslog, at Indklagede 3 skulle give en 'key-note'-forelæsning på den internationale kongres i Miami i 2010, da Indklagede 1 var blevet bedt om at holde en anden tale på kongressen og fandt det uhensigtsmæssigt at holde to taler ved samme kongres. Ifølge Indklagede 1 var Klager til stede ved kongressen i Miami, og Indklagede 3 gav under sin 'key-note'-forelæsning Klager kredit for dennes seniorforfatterrolle i studiet. Ifølge Indklagede 1 blev det endvidere gjort klart for publikum, at Klager havde haft en ledende rolle i forbindelse med studiet.

Indklagede 3 anfører endvidere, at Klager selv havde bedt hende præsentere artiklen i Genome Medicine på mødet i Miami, da Klager anså det for en god mulighed for at promovere denne artikel for et bredt publikum.

5.6.2.3 Ingen massepublicering

Indklagede 1 gør gældende, at der ikke er sket "*salami slicing*" af studier ved CIM i de af Klager anførte tilfælde. Ifølge Indklagede 1 har de tre forskere ved CIM foretaget et stort antal forsøg i Indklagede 1's laboratorium.

Indklagede 1 gør gældende, at muskel- og fedtprøver fra et forsøg har været anvendt i forskellige publikationer med forskellige videnskabelige formål. Indklagede gør videre gældende, at dette er sædvanlig praksis, når man har foretaget et stort, komplekst og indgribende humant studie, og at Indklagede 1 ikke anser dette for at være "*salami slicing*", da forskellige videnskabelige spørgsmål blev undersøgt, herunder forskellige hypoteser, og da forskellige molekylære analyser samtidigt blev anvendt.

Indklagede 1 garanterer, at den studerende tilknyttet CIM har bidraget substantielt til de publikationer, han er forfatter af og fortjener enhver kredit, han har opnået som forfatter.

5.6.2.4 Ændrede resultater vedr. IL-6's rolle i human skeletmuskulatur skyldes den videnskabelige udvikling inden for måleteknik

I forhold til Klagers anbringende om, at Indklagede 1 har ændret opfattelse af IL-6's rolle i human skeletmuskulatur over en 10-årig periode, anfører Indklagede 1, at der netop i den periode er kommet en ny teknik til måling af mRNA. Ifølge Indklagede 1 gør denne teknik det muligt at måle niveauet af cytokiner før træning.

5.6.2.5 Ingen inkonsistens mellem mRNA målinger eller systematisk fejlfortolkning

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers anbringende om den manglende sammenhæng mellem mRNA-målingerne, foretaget på CIM, og en anden forskers proteindata er falsk og højst spekulativt.

Indklagede 1 gør gældende, at Indklagede 1 ikke havde grund til at mistænke denne anden forskers data, før sagen optrådte i pressen. Indklagede 1 anfører videre, at hun i april 2011 blev opmærksom på mulig manipulation med immunoblots[14] i 4 af de 12 artikler, som denne anden forsker var medforfatter af. Umiddelbart herefter indbragte Indklagede 1 disse 4 artikler for UVVU og kontaktede de respektive tidsskrifter.

5.6.2.6 Ikke viden om hvem der udførte peer-review af artiklen

Indklagede 1 gør gældende, at Indklagede 1 ikke ved eller på noget tidspunkt har vidst, hvem der udførte peer-review af artikel 1 i Journal of Physiology (se note 3).

6 Regelgrundlag

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 med tilhørende bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen).

Definitionen af videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af UVVU-bekendtgørelsens § 2:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:
1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

[14] Udvalget lægger til grund, at der menes mikrofotos af immunhistokemisk farvede vævssnit og ikke som anført af Indklagede 1 et immunoblot.

UVVU's kompetenceområde er blandt andet beskrevet i UVVU-bekendtgørelsens § 3 og § 6:

"§ 3. Udvalgene kan ikke behandle sager, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed eller sager, der vedrører forskningskvaliteten af et videnskabeligt produkt."

"§ 6. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan behandle sager, hvor der klages over et skriftligt videnskabeligt produkt efter den indklagedes frivillige afgivelse deraf, jf. § 1, stk. 4.
Stk. 2. Udvalgene kan også behandle sager, hvor der klages over en ansøgning, der er indgivet med henblik på at søge tilskud fra offentlige forskningsbevillinger."

7 UVVU's vurdering af sagen

7.1 Sagens grundlag og genstand

UVVU har til brug for sagens behandling lagt de dokumenter til grund, som er omtalt ovenfor under punkt 4 - Sagens forløb.

Særligt fremhæves følgende artikler og en ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (UNIK-ansøgningen), som er centrale i parternes påstande og anbringender:

- Artikel i Diabetologia (angår Indklagede 1)
- Artikel i Experimental Physiology (angår Indklagede 1)
- Artikel 1 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1-4)
- Artikel 2 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1)
- UNIK-ansøgning (angår Indklagede 1)

UVVU har endvidere inddraget artiklen i Genome Medicine, som på forskellig måde har relation til ovenstående artikler og ansøgning. Det fremgår af artiklen i Genome Medicine, at manuskriptet blev indsendt den 13. september 2009, at en revideret version blev indsendt den 27. oktober 2009, at manuskriptet blev accepteret og publiceret den 1. februar 2010. Det fremgår endvidere af sagen, at manuskriptet forinden indsendelse til Genome Medicine havde været forsøgt udgivet i Journal of Clinical Investigation (JCI).

UVVU vurderer nedenfor i afsnit 7.2-7.5, hvorvidt Indklagede 1-4 har handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i de fire artikler i Diabetologia, Experimental Physiology og Journal of Physiology.

I afsnit 7.6 vurderer UVVU, om ansøgningen om deltagelse i en bevilling fra UNIK-puljen er udtryk for videnskabelig uredelighed.

Endelig vurderer UVVU under afsnit 7.7 "Andre forhold" Klagers øvrige påstande og anbringender om forhold som ikke har relation til ovenstående fire artikler eller UNIK-ansøgningen.

7.2 Artikel i Diabetologia

I det følgende redegøres for UVVU's vurdering af parternes påstande og anbringender vedrørende artiklen i Diabetologia.

Det fremgår af artiklen, at manuskriptet blev indsendt til tidsskriftet den 17. december 2008, genindsendt den 25. februar 2009, accepteret den 16. marts 2009 og publiceret online den 22. april 2009. Der er endvidere udstedt et erratum til artiklen, som blev publiceret online den 10. januar 2012.

7.2.1 Advarsel om usikre data

Udvalget bemærker, at der er uoverensstemmelse mellem Klager og Indklagede 1 omkring de fundne såkaldte Ct-værdier i qPCR-analyserne, der udføres på muskelvæv for at opnå et mål for udtrykket af BDNF-mRNA. Udvalget bemærker, at Klager ikke finder BDNF-mRNA i muskelvæv fra en given gruppe personer, mens Indklagede 1 i artiklen beskriver forekomsten af BDNF-mRNA i den af Indklagede 1 udvalgte gruppe personer. Udvalget bemærker, at der er tale om forskelle i resultater opnået i henholdsvis Klagers og Indklagede 1's laboratorium, og at forholdet vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed og kvaliteten af det videnskabelige arbejde, som falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

Udvalget finder, at der er uoverensstemmelse mellem Klager og Indklagede 1 omkring valget af primere, og om disse detekterer splice-varianter eller ej. Udvalget bemærker, at der er gjort brug af en vifte af primere, der burde detektere flest mulige BDNF-varianter. I det konkrete tilfælde finder udvalget, at denne uoverensstemmelse er et spørgsmål om kvaliteten af det videnskabelige arbejde, som falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3, idet der er tale om valg af metode, deres anvendelighed og begrænsninger.

Udvalget finder, at der er uoverensstemmelse mellem Klager og Indklagede 1 omkring stabiliteten af mRNA. Det er korrekt, at forskellige mRNA-transcripter har varierende stabilitet alt afhængig af sekvensen, især i den ikke-translaterede 3'ende (3'UTR). Samtidig er det også korrekt, at cDNA har en begrænset holdbarhed, hvorved langvarig opbevaring og/eller gentagen tø/frys kan ødelægge prøvematerialet. I det konkrete tilfælde finder udvalget, at dette er et spørgsmål om kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed, hvilket falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.2.2 Præsentation af relative data normaliseret til 1

I forhold til Klagers påstand om, at der i artiklens præsenteres 'relative' data normaliseret til 1, og at dette skjuler den sande forekomst af BDNF-mRNA, henviser Indklagede 1 til sine generelle bemærkninger om den almindelige praksis vedrørende præsentation af mRNA-udtryk.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, er det ønskværdigt, at originaldata samt deres variation tillige præsenteres, for at give læseren mulighed for at vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og deres variation er medvirkende til at undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede 1 ikke i metodeafsnittet har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i artiklen. Udvalget bemærker, at der i den forbindelse i artiklen henvises til reference #34 (Chan et al 2004), men også i denne artikel er beskrivelsen af udregningerne udeladt, og der henvises til en yderligere reference.

Udvalget bemærker endvidere, at der i figur 1a er angivet variation af data ved alle observationer ('0', 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h).

Udvalget vurderer, at læserne af artiklen på grund af manglende beskrivelse af fremkomst af data, der ligger til grund for figur 1a, ikke er i stand til at vurdere de præsenterede datas validitet fuldt ud.

Udvalget finder således, at den i artiklen anvendte fremgangsmåde ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis og dermed videnskabelig uredelighed, da den manglende angivelse af udregningerne af mRNA-data efter udvalgets opfattelse nærmere er et spørgsmål om forskningskvaliteten i det pågældende videnskabelige produkt.

7.2.3 Anvendelse af ikke-konventionelle og ikke-valide statistiske metoder
Udvalget er af den opfattelse, at den rejste kritik af den statistiske metode er opstået ved, at den oprindelige artikel indeholder en mangelfuld beskrivelse af forsøgspersonerne.

Udvalget konstaterer, at metodeafsnittets oprindelige ordlyd var følgende:

"*Human in vivo experiments Eight healthy, physically active but untrained men (mean±SD age: 25±4 years, weight: 82± 8 kg, height: 181±1 cm, BMI: 25±2 kg/m^2) were recruited to participate in the study, which was approved by the Ethics Committee of the University of Copenhagen. On the day of the experiment, the volunteers arrived at about 07:00 hours after an overnight fast. The participants performed 120 min of bicycle exercise at 60% of their predetermined VO_{2max} followed by a 24 h recovery period. Muscle biopsy samples were obtained from vastus lateralis before exercise, immediately after exercise, and 3, 5, 8, 24, 48 and 72 h into recovery using a percutaneous needle biopsy technique with suction. Samples were snap frozen before being analysed for BDNF mRNA and protein expression. Serum was obtained at the above mentioned time-points. Serum levels of BDNF were measured by ELISA (R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany). Platelet counts were determined by standard laboratory procedures.*"

Udvalget konstaterer endvidere, at der den 10. januar 2012 er udstedt et erratum til artiklens metodeafsnit, hvorfra følgende kan uddrages:

"The first paragraph of the Methods should have read as follows (new material shown in [bold]):

Human in vivo experiments ***Twenty healthy, physically active but untrained men (age 25.6±3.5 years, weight 78.9±9 kg, height 185±6.5 cm, BMI 21.3±2.11 kg/m^2 [mean±SD]) were randomised to either an exercise (n = 10) or control***

Udkast til afgørelse i høring

(n= 10) group. There was no difference between the two groups with regard to age, weight, height or $V0_{2max}$. Subjects either performed 120 min of bicycle exercise at 60% $V0_{2max}$ followed by a 6 h recovery period (exercise) or rested in bed for 8 h (control). Subjects also reported to the laboratory after an overnight fast at 24, 48 and 72 h after the commencement of the experimental trial. Blood was obtained at the following time points: O, 2, 3, 5 8, 24, 48 and 72 h. *Muscle biopsy samples were obtained from vastus lateralis at time points O, 2, 3, 5, 8, 24, 48 and 72 h using a percutaneous needle biopsy technique with suction. 0Samples were snap-frozen before being analysed. Serum levels were measured by ELISA (R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany). Platelet counts were determined by standard laboratory procedures.* ***Data from this study are included in Figs 1 a,b,d and 2a,b. Because of a lack of material, we included another*** *eight healthy men (age 25±4 years, weight 82±8 kg, height 181±1 cm, BMI 25±2 kg/m2 [mean±SD]).* ***They had muscle biopsies taken immediately pre and post exercise and at 3 and 24 h after exercise. The data from these subjects are used only in Fig. 1c.*** *[...]"*

Udvalget bemærker, at den fulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet er tilføjet i erratum. Det fremgår nu, at kontrolgruppen og aktivgruppen udgøres af forskellige personer, og derfor er det korrekt at anvende en u-parret analyse i stedet for en parret.

I det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at bruge en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning for AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at det havde været ønskværdigt, at forudsætningerne for beregning af AUC var blevet angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Udvalget bemærker, at valget af statistisk metode var forkert i forhold til den oprindelige beskrivelse i artiklen af forsøgspersonerne, idet denne var mangelfuld.

Udvalget finder videre, at angivelserne i artiklen vedrørende antallet af personer/kontroller (n-værdier) fremstår uklare. I det oprindelige metodeafsnit er der angivet n = 8. I artiklens figur 1 er der ligeledes angivet n = 8, men det er efter udvalgets opfattelse ikke klart, om der er tale om 4 personer i hver gruppe (2 x 4 = 8) eller 8 personer i hver gruppe. I den oprindelige metodebeskrivelse er der ikke angivet en kontrolgruppe, og det fremstår umiddelbart, som om alle 8 forsøgspersoner har udført cykelforsøget. I artiklens figur 2 er der angivet n = 10, men udvalget finder, at det er uklart, om der er tale om 10 personer (2 x 5 = 10) eller 20 personer (2 x 10 = 20).

Udvalget finder på denne baggrund, at det ikke fremgår klart af det oprindelige metodeafsnit, at der indgår to forsøgsgrupper i artiklen og hvor mange forsøgs-

personer/kontroller, der er i grupperne. Efter udvalgets opfattelse fremgår det således ikke umiddelbart i artiklen, at der er tale om to forskellige forsøgsgrupper. Udvalget bemærker i den forbindelse, at det forekommer naturligt, hvis dette udover metodeafsnittet var blevet nævnt eksempelvis i resultatafsnittet, hvor figur 1b og 1c står sammen i én parentes eller i figurteksten til figur 1.

Udvalget finder således, at det ikke er muligt at bedømme relevansen af effekten vist figur 1b og 1c, når det ikke nævnes i den oprindelige artikel, at det er forskellige forsøgspersoners data, der indgår i de to figurer, og at disse forsøgspersoner har udført forsøget på forskellige tidspunkter. Det fremgår således først af erratum, at det er to forskellige forsøgsgrupper, der indgår i disse to figurer.

Udvalget finder videre, at der i erratum til metodebeskrivelsen er flyttet rundt på de enkelte sætninger i den oprindelige metodebeskrivelse, sådan at der ved erratum er indføjet ny tekst forskellige steder i den oprindelige tekst i metodebeskrivelsen.

Indklagede 1 påstår, at forfatterne på baggrund af pladsbegrænsninger ved en fejl kom til at udelade beskrivelsen af den ene forsøgsgruppe i den oprindelige metodebeskrivelse.

Da forfatterne i erratum til metodebeskrivelsen har været nødsaget til at foretage væsentlig redigering af teksten i metodeafsnittet, finder udvalget, at der ikke blot er tale om en mindre forglemmelse, hvorved et afsnit ved en fejl er udeladt i den oprindelige metodebeskrivelse.

Et af de væsentligste krav til videnskabeligt arbejde af den aktuelle type er gennemsigtighed i metodevalg og -beskrivelse for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og vurdering af deres troværdighed.

Udvalget finder, at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne. Som beskrevet ovenfor har den mangelfulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater.

Udvalget finder ikke, at et erratum med en revideret metodebeskrivelse medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen.

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 er anført som co-director af studiet, som artiklen er baseret på, og at Indklagede 1 endvidere er 'corresponding author' af artiklen, sammen med sidsteforfatteren. Herudover var Indklagede 1 leder af CIM, hvor dele af den forskning, der ligger til grund for artiklen, blev udført.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede 1 må betragtes som en af de ledende seniorforfattere i forhold til artiklen.

Det er udvalgets opfattelse, at en ledende seniorforfatter af en videnskabelig artikel har et overordnet ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for

at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Seniorforfatteres overordnede ansvar følger af god videnskabelig praksis og fremgår bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis.[15]

På baggrund af ovenstående finder udvalget, at Indklagede 1 har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklen som følge af Indklagede 1's rolle som ledende seniorforfatter af artiklen.

Udvalget finder, at Indklagede 1 ved den mangelfulde beskrivelse har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede 1 ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget så væsentlige mangler ved metodebeskrivelsen, hvis Indklagede 1 havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af en artikel med så væsentlige mangler i metodebeskrivelsen, at det har konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

7.2.4 Publikation på trods af manglende biologisk relevans af resultater eller ikke-valide fund

Klager giver indtryk af, at mængden af mRNA per celle er et direkte udtryk for mængden af det efterfølgende producerede protein, og dermed er den funktionelle betydning af den fundne stigning af udtrykket af mRNA (uden samtidigt protein udtryk) efter fysisk aktivitet ikke biologisk relevant.

En række andre faktorer har betydning herfor, fx mRNA-stabilitet.

Samtidigt har den tidsmæssige udstrækning af det eksperimentelle design betydning for, om man kan forvente at detektere mRNA-udtryk og protein samtidigt eller hver for sig. Det er således et velkendt fænomen i videnskabelige artikler, at der ikke umiddelbart kan vises sammenhæng mellem mRNA- og protein-udtryk, hvis der kun er indsamlet prøvemateriale på et tidligt tidspunkt, hvor man kun kan forvente mRNA-udtryk eller på et senere tidspunkt, hvor der kun er protein tilstede.

Udvalget finder derfor, at stigningen i mRNA-udtrykket godt kan have biologisk relevans.

Udvalget finder, at påstanden om manglende biologisk relevans af resultater eller ikke-valide fund er et spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed og forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3..

7.2.5 Ignorerer data fra samarbejdet med Klager, herunder omkring artiklen i Genome Medicine

Klager påstår, at der er modstrid mellem data fra Klagers laboratorium (publiceret i Genome Medicine) og data i artiklen i Diabetologia.

---

[15] http://fivu.dk/publikationer/2009/filer-2009/uvvu-vejledninger-gvp-2009.pdf, p. 33.

Indklagede 1 redegør for forskelligheder i datagrundlaget i artiklen i Genome Medicine og artiklen i Diabetologia. Den umiddelbare forklaring på divergerende data i de to artikler er, at der er tale om forskellige forsøgspersoner og to forskellige aldersgrupper.

På baggrund af det i sagen fremlagte finder udvalget det dokumenteret, at artiklen i Diabetologia (med de positive fund) blev indsendt, accepteret og publiceret i en periode fra december 2008 til april 2009, hvor artikeludkastet til den artikel, der endte med at blive publiceret i Genome Medicine, blev revideret med henblik på genindsendelse til Journal of Clinical Investigation (JCI).

Indklagede 3 udarbejdede bl.a. 3 analyser af BDNF på diabetikerne og kontrollerne (ældre personer) til artiklen i Genome Medicine, som følge af diskussionerne efter at Indklagede 1 den 19. februar 2009 sendte den reviderede artikel, der skulle indsendes til Diabetologia, til Klager. I e-mailkorrespondancen omtalte Klager nogle af de fund, der er afrapporteret i Genome Medicine, samt angav resultater af BDNF-målinger, han havde foretaget på 24 ikke nærmere beskrevne personer. På denne baggrund tilbød Indklagede 1, at Indklagede 3 kunne udføre analyserne af BDNF på de diabetikere og kontroller (ældre personer), som Klager byggede sin Genome Medicine artikel på, og som var undersøgt i Indklagede 1's laboratorium.

Udvalget bemærker, at det er god videnskabelig praksis at referere til artikler eller egne upublicerede fund, der ikke støtter de fund, der søges publiceret.

Hertil bemærker udvalget dog, at der ved artiklens indsendelse ikke var tilgængelige BDNF-data for de ovenfor omtalte kohorter fra Indklagede 1's laboratorium. Endvidere er de BDNF-data, der citeres af Klager i e-mail af 20. februar 2009, omtalt i meget vage vendinger.

Udvalget finder på baggrund af ovenstående, at Indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt ved ikke at referere til de data, som Klager henviser til. Udvalget finder, at den manglende reference til disse data i det konkrete tilfælde ikke udgør et brud på god videnskabelig praksis, idet der på tidspunktet for indsendelse af artiklen til Diabetologia var tale om upublicerede data, som ikke var tilstrækkeligt beskrevet, og da disse data omhandlede en anderledes gruppe forsøgspersoner end den, der indgik i artiklen i Diabetologia.

Klager påstår endvidere, at Indklagede 1 ignorerer to årtiers litteratur om, at BDNF er involveret i neuromuskulær regenerering.

Udvalget bemærker, at valg af referencer altid skal reflektere den aktuelle viden på forskningsområdet, hvad enten denne er modstridende eller enslydende med de resultater, der skal diskuteres. Det er en forfatters ret at foretage prioriteringer i valg af referencer med hensyn til dyreart, model og metoder, men det bør aldrig føre til en bevidst udeladelse af væsentligt modstridende referencer. Udvalget bemærker i den forbindelse, at antallet af referencer også kan være påvirket af begrænsninger i artiklens omfang fastsat af tidsskriftet.

Emnet for artiklen i Diabetologia er muskelaktivitet. Udvalget har derfor foretaget en PubMed søgning af litteratur fra 1989-2009 med følgende søgeord: "BDNF exercise muscles". Der er fundet 11 artikler inklusive de tre artikler, som Indklagede 1 ifølge Klager har fejlciteret, jf. nedenfor afsnit 7.2.8.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede 1's valg af referencer ikke er udtryk for brud på god videnskabelig praksis, men et udtryk for en forfatters ret til at foretage prioriteringer i valg af reference.

7.2.6 Immunoblot med ændrede/manipulerede kontrast-/billedindstillinger
Udvalget finder, at biopsierne til Western blot i artiklen er foretaget på en anden forsøgsrække med et andet design end det forsøg, der genererede materiale til mRNA-analyserne, og det fremgår ikke klart, om alle biopsier fra personerne i det supplerende forsøg blev analyseret for BDNF-protein.

Udvalget bemærker, at det er korrekt, at baggrunden omkring de enkelte bånd stiger henover immunoblottet. Da det kan være afsmitning fra det stigende signal, og da det viste immunoblot er klippet ud af en helhed, finder udvalget, at den reelle baggrund er vanskelig at vurdere. Udvalget finder derfor, at der ikke på denne baggrund er grundlag for at betragte immunoblottet som en forfalskning.

Udvalget finder, at spørgsmålet om mangler ved udførelsen af det aktuelle BDNF-immunoblot er et spørgsmål om kvaliteten af det videnskabelige arbejde, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.2.7 Signifikant Western blot
Klager påstår, at resultater fra et vigtigt Western blot i artiklen er manipuleret, og at han har hørt dette fra en tidligere postdoc ved CIM.

Såvel den tidligere postdoc som en anden forsker tilknyttet CIM, der udførte immunoblottet, gør gældende, at dette ikke er tilfældet. Endvidere gør de rede for, at der ved en fejl blev sat en markering på blottet, der antydede, at dette var signifikant, men det blev opdaget, og markeringen blev fjernet, inden artiklen blev indsendt.

Udvalget finder, at der ikke er tale om videnskabelig uredelighed, men at der er sket en fejl i det forberedende arbejde med artiklen. Udvalget har i den forbindelse ikke fundet grundlag for at tilsidesætte Indklagede 1's forklaring, herunder udsagnene fra ovennævnte personer.

Klager påstår, at fundet af BDNF-protein er uforeneligt med det manglende BDNF-mRNA-udtryk i muskelvæv.

Udvalget finder, at Klager delvist refererer til egne observationer i muskelvæv, hvor Klager ikke fandt udtryk af BDNF-mRNA, mens Indklagede - modsat Klager - påviser BDNF-mRNA udtryk i alle undersøgte grupper af personer.

Udvalget vurderer, at Klagers påstand er et spørgsmål om videnskabelige metoder og den videnskabelige kvalitet, som falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.2.8 Fejlcitering af tre artikler

Udvalget har vurderet de tre artikler, der er omfattet af Klagers anbringende om fejlcitering. Ifølge Klager skulle Indklagede 1 have fejlciteret

- Dupont-Versteegden et al. (se note 7) og GoAmez-Pinilla et al. (se note 8) ved at angive, at BDNF-mRNA stiger i de to artikler, og
- Avila et al. (se note 9) ved at angive, at BDNF var øget med hæmmer af HDAC, men undlade at nævne protein.

Udvalget finder, at Indklagede 1's citering af de tre artikler, hvad angår en stigning i BDNF-mRNA og protein, ikke er uberettiget. Det er udvalgets opfattelse, at Indklagede 1 bruger referencerne til at underbygge sit fund med hensyn til en stigning i BDNF-mRNA i muskelvæv. Der er således ikke tale om brud på god videnskabelig praksis.

7.2.9 Fejlagtig præsentation af kliniske studier.

Denne påstand vedrører præsentation af IHC-resultater i figur 1d. Klager påstår, at der er sket selektion af én prøve (højeste mRNA-indhold) til at lokalisere protein ved hjælp af IHC.

Udvalget bemærker, at det ikke fremgår tydeligt af artiklen, om alle forsøgspersoners biopsier er analyseret ved hjælp af IHC. I Indklagede 1's høringssvar fremgår det, at flere biopsier blev farvet. Det fremgår også, at man valgte kun at vise IHC-billedet af biopsien fra den person med højeste mRNA-udtryk i muskelvæv, som samtidig havde et højt proteinniveau.

Udvalget konstaterer, at videnskabelige tidsskrifter har begrænsninger for, hvor mange billeder der kan publiceres i en artikel, og derfor er det sædvanligt, at forfatterne til artiklen udvælger et eller ganske få billeder, der kan anses for at være repræsentative for deres fund. Udvalget vurderer derfor, at ovenstående ikke er at betragte som et brud på god videnskabelig praksis.

7.2.10 Uretmæssig angivelse af medforfatter

Klager påstår, at Medforfatter 2 har opnået et uretmæssigt medforfatterskab til en artikel, hvor det ikke er Medforfatter 2, men Medforfatter 3 og en studerende, der har leveret et immunoblot til artiklen. Udvalget bemærker at Medforfatter 2 efter det oplyste har udført piloteksperimenter til etablering af metoden og har superviseret teknikken.

Udvalget finder, at der ikke er tale om uretmæssig angivelse af medforfatter, idet medforfatterens bidrag anses for tilstrækkeligt til at berettige til medforfatterskab.

7.3 Artikel i Experimental Physiology

Artiklen i tidsskriftet Experimental Physiology (se note 2) er en oversigtsartikel ("*Hot Topic Review*") med henvisning til originalartikler, hvor den interesserede læser kan finde uddybende originaldata.

Oversigtsartiklen fokuserer på BDNF-protein og beskriver, at proteinet kan udløses ved fysisk anstrengelse, og at det har betydning for reguleringen af den humane energihomøostase.

Oversigtsartiklen konkluderer, at BDNF er et protein, som produceres i skeletmuskulaturen, og at det øger fedtforbrændingen ("lipid-oxidationen"), formentlig ved at det har en autokrin/parakrin virkningsmekanisme i skeletmuskulaturen. BDNF er således karakteriseret som et nyt kontraktionsinduceret protein med gavnlige virkninger på helbredet ved fysisk anstrengelse – muligvis gennem en øget fedtforbrænding i skeletmuskulaturen.

Forfatterne mener, at BDNF har en neurobiologisk rolle og en rolle i såvel den centrale som perifere metabolisme. I artiklens figur 5 er det i teksten beskrevet, at BDNF-mRNA og proteinudtryk er markant forøget i skeletmuskulaturen efter anstrengelse, og det er også beskrevet i teksten under afsnittet *"Brain-derived neurotrophic factor and the role of exercise"*, næstsidste linje (p. 1158), hvor der henvises til artiklen i Diabetologia.

Ved nærlæsning af artiklen i Diabetologia, bemærker udvalget, at det af figur 1 fremgår, at der er en knap 50 % forøgelse af BDNF ved aktiv fysisk anstrengelse *versus* hvile - og det er et fortolkningsspørgsmål, om en sådan stigning kan betegnes betydelig ("*markedly*"). Udvalget finder ikke, at denne fortolkning er udtryk for brud på god videnskabelig praksis, da data i artiklen understøtter konklusionen.

Udvalget finder ikke, at oversigtsartiklen bryder normen for almindelig anerkendt videnskabelig præsentation. Afvigelser mellem artiklens konklusioner og den generelle litteratur er et anbringende, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed og kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.4 Artikel 1 i Journal of Physiology

I det følgende redegøres for udvalgets vurdering af parternes påstande og anbringender vedrørende artiklen i tidsskriftet Journal of Physiology (se note 3).

7.4.1 Reproduktion af Klagers observationer

Udvalget bemærker, at artiklen i Genome Medicine baserer sig på en kohorte af diabetikere (n=71) og kontroller (n=47), der får undersøgt miRNA (de såkaldte myomiRs) samt flere proteiner, herunder BDNF.

Det fremgår af artiklen, at forsøgspersonerne har en gennemsnitsalder over 50 år og et gennemsnitligt BMI over 30. I artiklen sammenlignes fundene fra disse grupper. Herudover henvises der i artiklens diskussionsafsnit til fund vedrørende BDNF-mRNA efter udholdenhedstræning hos 24 personer. Disse data er ikke vist, og metoden er ikke beskrevet, dvs. at Klagers anbringende om, at det drejer sig om unge mandlige personer, ikke fremgår af den publicerede artikel.

Klager beskriver i sin klage, at sidstnævnte data kom fra Indklagede 1-4's laboratorium, men i e-mailkorrespondancen af 22. februar 2009 fremgår det, at det er data fra analyser, foretaget af Klager selv for en samarbejdspartner ved navn Claes.

Udvalget bemærker videre, at artiklen i Journal of Physiology omhandler undersøgelse af myomiRs før og efter akut udholdenhedstræning og insulin *"clamps"* hos 10 unge, raske mænd.

I den fremlagte e-mailkorrespondance af 11. marts 2010 mellem Indklagede 4 og Klager, anføres det eksplicit af Klager, at der ikke er tale om væsentlige overlap mellem de to artikler. Klager anfører endvidere, at da hans egen artikel kun er ca. 80 % færdig, synes han, at Indklagede 4 skal indsende sin artikel.

UVVU finder på denne baggrund, at data fra Klagers laboratorium ikke er reproduceret i artiklen i Journal of Physiology, da der er tale om en anden gruppe forsøgspersoner og et andet design i denne artikel.

7.4.2 Spørgsmålet om, hvorvidt Klager skulle have været anført som medforfatter

Vedrørende Klagers påstand om, at han havde krav på medforfatterskab til artiklen, finder udvalget det ikke dokumenteret, at det af korrespondancen mellem Klager og Indklagede 1-4 fremgår, at Klager her har fremført et ønske om at blive anført som medforfatter.

Udvalget finder endvidere, at det fremgår af korrespondancen, at Klager fik artiklen fra Journal of Physiology tilsendt med henblik på at kunne gøre indsigelser mod eventuelle overlap mellem denne artikel og den lignende artikel, som Klager på daværende tidspunkt arbejdede på. Udvalget anser derimod ikke fremsendelsen af artiklen til Klager for at være udtryk for en anmodning om at være medforfatter på artiklen.

Udvalget finder således, at det var berettiget, at Indklagede 1-4 ikke anførte Klager som medforfatter af artiklen i Journal of Physiology. Udvalget bemærker i den forbindelse, at Klager er takket i artiklens afsnit 'Acknowledgment' for videnskabelige diskussioner og råd, hvilket efter udvalgets opfattelse er i overensstemmelse med det bidrag, der fremgår af e-mailkorrespondancen.

7.4.3 Uretmæssig angivelse af forfatterroller for Indklagede 2

Klager har gjort gældende, at Indklagede 2 ikke er berettiget til et seniorforfatterskab til artiklen.

Udvalget finder, at Indklagede 1-4 detaljeret har redegjort for Indklagede 2's bidrag til artiklen.

Ved vurderingen af Indklagede 2's bidrag finder udvalget ikke grundlag for at tilsidesætte Indklagede 1-4's redegørelse, da Indklagede 1-4 har været tættest involveret i studiet og udarbejdelsen af artiklen, og derfor må anses for de bedst egnede til at vurdere de enkelte forfatteres bidrag. Klagers bemærkninger om Indklagede 2's manglende bidrag har ikke ændret herpå.

På baggrund af det i sagen fremlagte finder udvalget det således godtgjort, at Indklagede 2's bidrag til artiklen berettiger Indklagede 2 til at være anført som seniorforfatter af artiklen.

7.4.4 Indklagede 3's forfatterskab

Klager har gjort gældende, at Indklagede 3 ikke er berettiget til et medforfatterskab til artiklen.

Udvalget finder, at Indklagede 1-4 har redegjort detaljeret for indklagede 3's bidrag til artiklen.

Ved vurderingen af Indklagede 3's bidrag finder udvalget ikke grundlag for at tilsidesætte Indklagede 1-4's redegørelse, da Indklagede 1-4 har været tættest involveret i studiet og udarbejdelsen af artiklen og derfor må anses for de bedst egnede til at vurdere de enkelte forfatteres bidrag. Klagers bemærkninger om Indklagede 3's manglende bidrag har ikke ændret herpå.

På baggrund af det i sagen fremlagte finder udvalget det således godtgjort, at Indklagede 3's bidrag til artiklen berettiger, at Indklagede 3 er anført som medforfatter af artiklen.

7.5 Artikel 2 i Journal of Physiology

Klager har gjort gældende, at data præsenteres fejlagtigt i artiklen, herunder at data er normaliseret til 1, hvilket skjuler de reelle værdier. Til støtte herfor anfører Klager, at han har set de pågældende originaldata.

Udvalget finder, at Indklagede har redegjort for, at de originaldata, som Klager har set på CIM, vedrørte analyse af et andet cytokin (IL-18) og ikke IL-8 data, som indgik i artikel 2.

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 har gjort gældende, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, er det ønskværdigt at anføre originaldata samt variationen for at kunne vurdere den egentlige biologiske variation og dermed undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen detaljeret har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i figur 1. Udvalget finder desuden, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0', men at variation er angivet for data fra de øvrige observationstider. Udvalget bemærker hertil, at IL-8-udtrykket er lavt ved tiden '0'.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0' har mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Klager gør endvidere gældende, at figur 2d i artiklen ser usædvanlig, kunstig og suspekt ud.

Udvalget finder, at den omhandlede figur 2d[16] ikke har en sådan karakter, at der er grundlag for at fastslå, at der er sket manipulation med figuren. Udvalget har i den forbindelse lagt vægt på, at en række forhold kan influere på udseendet af en billedgengivelse af en immunhistokemisk farvning, herunder præparation og fiksering af celler og væv, udførelse af antigen retrieval, typen af de anvendte antistoffer og deres fortynding, farvereagens og inkuberingstid samt eksponeringstid og filtreringsforhold i mikroskopet. Desuden afhænger udseendet af den efterstående billedbehandling i forbindelse med trykning af artiklen. På denne baggrund, og baseret på det af Klager anførte, finder udvalget ikke, at den pågældende figur giver anledning til nærmere undersøgelser.

7.6 Ansøgning om UNIK-midler

UNIK er Universitetsforskningens Investerings Kapital, der blev udbudt af Styrelsen for Forskning og Innovation i 2008/2009. UNIK kunne søges af store forskningsgrupper, der som en del af ansøgningsproceduren blev internationalt bedømt.

Indklagede 1 er med i et konsortium, der modtog en stor bevilling fra UNIK i 2009. Efter tildeling af UNIK-midler til konsortiet, tildeles midlerne ifølge Indklagede 1 gennem mindre interne ansøgninger. Det er i en sådan intern ansøgning, at Klager påstår, at Indklagede 1 har foretaget plagiering.

Udvalget bemærker, at denne UNIK-bevilling ikke længere på ansøgningstidspunktet var offentlig tilgængelig, hvorfor ansøgningen fra Indklagede 1 kan anses som værende intern og ikke konkurrenceforvridende i forhold til Klager.

7.6.1 Plagiering af artiklen i Genome Medicine i ansøgningen

Udvalget har undersøgt UNIK-ansøgningen med SafeAssign, et program til at undersøge plagiat af alle internetbaserede publikationer. Udvalgets undersøgelse viser, at der er et vist overlap mellem ansøgningen og publicerede ressourcer, men udelukkende hvad angår referencerne. Når disse friholdes og ansøgningen holdes op mod Klagers artikel i Genomic Medicine, findes to sætninger, der indgår i begge arbejder.

Sætning nr. 1:
"The molecular rules governing the targeting of a miRNA to individual genes have been documented and help identify which protein coding genes are targeted when a single miRNA is modulated in a cell."

Sætning nr. 2:
"MicroRNA detection shall be carried out using the miRCURY™ v10.0 LNA microRNA array from Exiqon (Vedbaek, Denmark)."

Udvalget bemærker, at det er sædvanlig og anerkendt praksis at genbruge formuleringer fra tidligere metodebeskrivelser i et vist omfang. I den forbindelse

[16] Som anført ovenfor lægger udvalget til grund, at figur 2d illustrerer en immunhistokemisk farvning af et vævssnit og ikke et immunoblot.

bemærker udvalget, at metodebeskrivelser ofte ikke indgår i søgninger ved hjælp af programmer til undersøgelse af plagiater i internetbaserede publikationer.

Udvalget finder derfor, at sætning 2 ikke udgør plagiering i en form med tilstrækkelig substans til at have en karakter af brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget finder endvidere, at sætning nr. 1 udgør et mindre afsnit, der ikke har tilstrækkelig substans til, at der er tale om et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Genbenyttelsen af sætningen anses således for at falde under bagatelgrænsen for videnskabelig uredelighed.

Udvalget har ved ovenstående vurdering lagt vægt på, at Indklagede 1 er medforfatter af artiklen i Genome Medicine, jf. nedenfor, som ifølge Klager er blevet plagieret i UNIK-ansøgningen. Udvalget har endvidere lagt vægt på, at der er tale om en intern og ikke-konkurrenceforvridende ansøgning, hvor der er et større råderum for genbrug af egne tidligere publicerede formuleringer.

Klager har gjort gældende, at Indklagede 1 ikke har skrevet artiklen. Udvalget finder, at det er uden for enhver tvivl, at Indklagede 1 er berettiget til forfatterskab til artiklen. Det er således i sagen dokumenteret, at Indklagede 1 har indhentet det kliniske materiale, som Klager baserer artiklen på, og at Indklagede 1 har læst og kommenteret manuskriptet inden indsendelse, hvilket fremgår af den korrespondance, som Indklagede 1-4 har medsendt.

7.6.2 Manglende kreditering af Klager i ansøgningen

Som beskrevet ovenfor er ansøgning om UNIK-midler en intern ansøgning og derfor ikke konkurrenceforvridende i forhold til Klager.

Udvalget konstaterer, at Klager og Indklagede 1-4 på tidspunktet for den indsendte interne ansøgning var samarbejdspartnere, og at Klager blev orienteret om indsendelse af ansøgningen.

Udvalget finder, at Indklagede 1's manglende kreditering af Klager i den interne ansøgning ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget har i den forbindelse lagt vægt på, at der ikke er samme krav til kreditering eller medforfatterskab af interne ansøgninger som af artikler, idet der er tale om økonomiske midler, som Indklagede 1 har været med til at skaffe ved den originale UNIK-ansøgning, og som Klager ikke ville kunne komme i betragtning til.

7.7 Andre forhold

Udvalget finder, at følgende anbringender fra Klager ikke er omfattet af UVVU's kompetenceområde, da denne del af klagen ikke vedrører et konkret skriftligt videnskabeligt produkt, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 6:

- at Indklagede 1 skulle have foretaget en upassende og inkompetent vejledning af ph.d.-studerende på CIM,

- at Indklagede 1 på falsk grundlag har fremlagt miRNA-arbejdet i artiklen i Genome Medicine som stammende fra CIM ved at få Indklagede 3 til at give en 'key-note'-forelæsning på en international amerikansk kongres i Miami 2010,
- at der er foregået uredelig 'massepublicering' på CIM på foranledning af Indklagede 1, der således ifølge Klager producerer falske CV'er til sine studerende,
- at der er sket "salami-slicing" af studier i forbindelse med Indklagede 1's 38 forfatterskaber med en forsker ved CIM og i forbindelse med 37 artikler med to andre forskere ved CIM,
- at alt arbejdet med myokiner på CIM fra 2000-2011 bør undersøges, da det ifølge Klager ikke ville have fået substantiel opmærksomhed uden det særdeles vigtige muskelprotein immunoblot datasæt fra en anden forskers 12 artikler,
- at mRNA-målingerne foretaget af to forskere ved CIM fra 2001-2005 ikke var forenelige med proteindata produceret af en anden forsker, og at mRNA-målingerne systematisk blev fejlfortolket af tre forskere ved CIM i årene 2001-2007,
- at en studerende ved CIM uretmæssigt har opnået medforfatterskaber til en række unavngivne artikler, uanset at denne ikke har leveret intellektuelt input til artiklen, men kun taget biopsier eller blod,
- at Indklagede 1's relation til en redaktør af Diabetologia skulle være kritisabel, og
- at Indklagede 1 har vildledt UVVU under høringsprocessen.

Udvalget finder, at anbringendet om, at Indklagede 1 tilsyneladende har ændret opfattelse af IL-6's rolle i human skeletmuskulatur over en årrække ikke er omfattet af UVVU's kompetenceområde, da denne del af klagen er et spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3. Udvalget vurderer således, at der er tale om en udvikling i den videnskabelige erkendelse.

Udvalget finder, at Klagers anbringende om, at det skulle være kritisabelt, at Indklagede 1's samarbejdspartner udførte peer-review af artikel 1 i Journal of Physiology (se note 3) falder uden for udvalgets kompetence, da dette ikke er et spørgsmål om videnskabelig uredelighed, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2.

8 Sammenfatning

Udvalget konkluderer, at der alene i artiklen i Diabetologia er sket et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der var væsentlige mangler i metodebeskrivelse i artiklen, og at disse væsentlige mangler medførte konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget finder ikke, at et erratum med en revideret metodebeskrivelse medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen.

Udvalget konkluderer endvidere, at Indklagede 1 har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede 1 burde have opdaget så væsentlige mangler ved metodebeskrivelsen,

hvis Indklagede 1 havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen.

Udvalget har herved lagt vægt på, at Indklagede 1 var co-director af studiet, der førte til artiklen, og tillige var korresponderende forfatter af artiklen, hvorfor Indklagede 1 kan anses for at være en af de ledende seniorforfattere af artiklen.

Udvalget finder således samlet, at Indklagede 1 har handlet videnskabeligt uredeligt for så vidt angår dette forhold, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1.

Udvalget giver ikke Klager medhold i de øvrige klagepunkter, hvorfor Indklagede 2-4 frifindes.

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 om forskningsrådgivning m.v.

[UDKAST TIL AFGØRELSE – SLUT]

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand for Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Bilag 4a
Advokat, dr.jur.
Eigil Lego Andersen

Ministeriet for Forskning, Innovation og Videregående Uddannelser

Ministry of Science, Innovation and Higher Education

Professor Bente Klarlund Pedersen
Center for Inflammation og Metabolisme (CIM)
Rigshospitalet 7641
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Blegdamsvej 9
2100 København

Sendes pr. e-mail til bente.klarlund.pedersen@rh.regionh.dk

UDKAST - Afgørelse fra Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning i klage af 19. juli 2011 mod Bente Klarlund Pedersen

25. juni 2013

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation
Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fi.dk
CVR-nr. 1991 8440

Indhold

1 INDLEDNING 2
2 AFGØRELSE 3
3 KORT RESUMÉ 5
4 SAGSFREMSTILLING 9
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 10
5.1 GENERELT 10
5.2 ARTIKEL 1 12
5.3 ARTIKEL 2 15
5.4 ARTIKEL 3 19
5.5 ARTIKEL 4 22
5.6 ARTIKEL 5 24
5.7 ARTIKEL 6 27
5.8 ARTIKEL 7 28
5.9 ARTIKEL 8 29
5.10 ARTIKEL 9 31
5.11 ARTIKEL 10 34
5.12 ARTIKEL 11 36
5.13 ARTIKEL 12 39
6 REGELGRUNDLAG 42
7 VURDERING 43
7.1 ARTIKEL 1 43
7.2 ARTIKEL 2 43
7.3 ARTIKEL 3 44
7.4 ARTIKEL 4 47
7.5 ARTIKEL 5 49
7.6 ARTIKEL 6 50
7.7 ARTIKEL 7 51
7.8 ARTIKEL 8 52
7.9 ARTIKEL 9 53
7.10 ARTIKEL 10 55

7.11 ARTIKEL 11 56
7.12 ARTIKEL 12 58
7.13 ANVENDELSE AF DET VIDENSKABELIGE BIOPSIMATERIALE I FLERE VIDENSKABELIGE ARBEJDER 62
7.14 DET GENANVENDTE OG/ELLER MANIPULEREDE BILLEDMATERIALE 66
8 SAMMENFATNING 70
9 KLAGEVEJLEDNING 70

1 Indledning

Ved e-mail af 19. juli 2011 henvendte Henrik Galbo (Klager) sig til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). Klager indklagede Bente Klarlund Pedersen (Indklagede) for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

1. *FASEB Journal, Epub September 4, 2003: Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise* Milena Penkowa, Charlotte Keller, Pernille Keller, Sune Jauffred, and Bente Klarlund Pedersen.
2. *J Physiol. 558: 633-645, 2004: Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle* Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjoberg LB, and Pedersen BK.
3. *J. Physiol, Epub December 23, 2004: Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle/* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen.
4. *Experimental Physiology, Epub January 7, 2005: Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres* Milena Penkowa, Pernille Keller, Charlotte Keller, Juan Hidalgo, Mercedes Giralt, and Bente Klarlund Pedersen.
5. *FASEB Journal, Epub April 18, 2005: Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6* Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen.
6. *Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, and Pedersen BK.
7. *J Appl Physiol 101: 817 – 825, 2006: The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, Leick L, Pedersen BK, Saltin B, and Pilegaard H.
8. *Exp Physiol 92: 233-240, 2007: Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle* Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, Zankari A, Nielsen S, and Pedersen BK.
9. *Lung 185: 161-171, 2007: Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases* Petersen AM, Penkowa, Iversen M, Frydelund-Larsen L, Andersen JL, Mortensen J, Lange P, and Pedersen BK.
10. *J Physiol 584:305-312, 2007: Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition*

Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, Pilegaard H, and Pedersen BK.

11. *Diabetologia 50: 2562-2571, 2007: Asociations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes* Plomgaard P, Nielsen AR, Fischer CP, Mortensen OH, Broholm C, Penkowa M, Krogh-Madsen R, Erikstrup C, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, and Pedersen BK.
12. *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Sagen har været behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelighed uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF). Udkast til afgørelse følger nedenfor.

Vi anmoder om at modtage eventuelle bemærkninger til udkastet inden 15. august 2013.

Nedenstående udkast til afgørelse er samtidig hermed sendt til Klager for eventuelle yderligere bemærkninger.

[UDKAST TIL AFGØRELSE – START]

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9 og 12, jf. § 2 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen)

Udvalget finder, at følgende forhold udgør alvorlige brud på god videnskabelig praksis:

- modstridende oplysninger i angivelsen af IL-18's faktiske plasmakoncentration og urigtige oplysninger om interassay variationen i artikel 9, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1
- modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner i artikel 3 og 4, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1
- anvendelse af samme biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder (artikel 1, 4, 6, 7, 8 og 12) uden at der i de pågældende artikler er redegjort for, at der er tale om genbrug eller er refereret til tidligere anvendelse af samme materiale, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 3
- manipulation med billedmaterialet i artikel 1, 3 og 4, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1

Udvalget finder endvidere, at Indklagede 1 handlede groft uagtsomt, idet hun som ledende seniorforfatter havde et særligt ansvar for de pågældende artikler.

Udvalget orienterer Indklagedes arbejdsgiver, Københavns Universitet og Rigshospitalet, og vedlægger i den forbindelse kopi af denne afgørelse, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 1, nr. 1.

Udvalget henstiller, jf. § 15, stk. 1, nr. 2, i UVVU-bekendtgørelsen, at følgende videnskabelige artikler trækkes tilbage:

Artikel 9 – *Lung 185: 161-171, 2007: Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases* Petersen AM, Penkowa, Iversen M, Frydelund-Larsen L, Andersen JL, Mortensen J, Lange P, and Pedersen BK.

Udvalget henstiller endvidere, jf. § 15, stk. 1, nr. 2, i UVVU-bekendtgørelsen, at følgende videnskabelige artikler trækkes tilbage, eller at oplysningerne i artiklerne berigtiges (eksempelvis ved et erratum):

Artikel 6 – *Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, and Pedersen BK.

Artikel 7 – *J Appl Physiol 101: 817 – 825, 2006: The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, Leick L, Pedersen BK, Saltin B, and Pilegaard H.

Artikel 8 – *Exp Physiol 92: 233-240, 2007: Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle* Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, Zankari A, Nielsen S, and Pedersen BK.

Artikel 12 – *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Udvalget bemærker, at Indklagede har rettet henvendelse til de respektive tidsskrifter for at få trukket artikel 1, 3, og 4 tilbage. Udvalget foretager sig derfor ikke yderligere vedrørende disse artikler.

Udvalget sender kopi af afgørelsen til de respektive tidsskrifter for ovennævnte artikler.

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen og Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Kort resumé

I juli 2011 indsendte en professor ved et dansk universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed under udarbejdelse og afrapportering af forskningsaktiviteter i 12 publicerede artikler, alle udført med deltagelse af en forsker (Indklagede) ansat på en dansk forskningsinstitution.

Der blev klaget over uoplyst genanvendelse af forsøgspersoner, vævsmateriale og data. Klager påstod endvidere, at Indklagede ved sin udvælgelse af histokemiske snit og efterfølgende bearbejdning af figurerne til artiklerne havde genbrugt flere af de samme snit til afrapportering af forskellige forskningsresultater.

Klager hævdede ligeledes, at RNA-data præsenteredes på en måde så RNA-resultaterne og eventuel sammenhæng med udtryk af protein reelt ikke kunne vurderes af læseren.

Klager hævdede slutteligt, at medforfatterne burde have været opmærksomme på disse svagheder og at Indklagede som seniorforfatter af 11 ud af 12[1] artikler havde et særligt ansvar, da Indklagede som følge heraf havde hovedansvar for tilrettelæggelse, gennemførelse og publicering af artiklerne.

UVVU har gennemgået de tolv artikler, e-mailkorrespondancer og høringssvar. Nedenfor følger en sammenfatning af UVVU's konklusioner vedrørende de enkelte artikler i sagen.

Artikel 1

UVVU konstaterede, at Klagers påstande vedr. artikel 1 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

Artikel 2

UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 2 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt endvidere, at en af Klagers påstande vedrørte en fejl i den trykte udgave af artiklen, hvilket falder under UVVU's bagatelgrænse for forhold, der kan vække mistanke om videnskabelig uredelighed.

Derudover fandt UVVU, at data i artiklen blev præsenteret som relative data. UVVU er af den opfattelse, at når der i en artikel præsenteres relative data, er det ønskværdigt, at originaldata samt variationen tillige oplyses. UVVU fandt dog ikke grundlag for at karakterisere præsentationen af relative data som et brud på god videnskabelig praksis, idet der i artiklens metodeafsnit er redegjort for betingelserne for udregning af resultaterne.

Artikel 3

[1] Udvalget bemærker, at Indklagede var co-director og korresponderende forfatter på studiet der dannede grundlag for den ene af de 11 artikler og seniorforfatter af de resterende.

UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 3 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt endvidere ikke grundlag for at karakterisere præsentationen af relative data i artiklen som et brud på god videnskabelig praksis, idet der i artiklens metodeafsnit er redegjort for betingelserne for udregning af resultaterne.

UVVU fandt, at der er usikkerhed omkring det reelle antal forsøgspersoner i artiklen, idet forsøgsgrupperne angives meddivergerende antal personer forskellige steder i artiklen. UVVU fandt, at dette udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, og at dette brud blev foretaget groft uagtsomt af Indklagede i kraft af Indklagedes rolle som ledende seniorforfatter af artiklen.

UVVU fandt således, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklen.

Artikel 4
UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 4 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt, at der er usikkerhed omkring antallet af forsøgspersoner i artiklen, idet forsøgsgrupperne angives som bestående af divergerende antal forskellige steder i artiklen. UVVU fandt, at dette udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, og at dette brud blev foretaget groft uagtsomt af Indklagede i kraft af Indklagedes rolle som ledende seniorforfatter af artiklen.

UVVU fandt således, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklen.

Artikel 5
UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 5 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt, at det etiske aspekt ved indsprøjtningen af rekombinant human IL-6 falder uden for udvalgets kompetenceområde.

UVVU fandt endvidere, at en manglende angivelse af en reference, artiklens beskrivelse af museeksperimentet, samt udeladelse af originaldata og variation ved præsentationen af relative mængder IL-6 mRNA, ikke udgør alvorlige brud på god videnskabelig praksis, idet udvalget lagde vægt på, at variationen alene mangler for tiden 0.

Artikel 6
UVVU konstaterede, at Klagers påstande vedr. artikel 6 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

Artikel 7

UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 7 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt endvidere, at selvom det burde have været bemærket overfor læseren, at visse muskeldata ikke blev inkluderet i artiklen, udgør dette ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Artikel 8
UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 8 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt endvidere, at den anvendte normaliseringsprocedure er tilstrækkeligt beskrevet i artiklen, og at dette således ikke udgør et brud på god videnskabelig praksis.

Artikel 9
UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 9 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt, at der i artiklen er givet modstridende oplysninger om plasmakoncentration af IL-18 og urigtige oplysninger om interassayvariationen, samt at oplysningerne i et erratum ikke ændrer denne vurdering. UVVU fandt, at dette udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, og at dette brud blev foretaget groft uagtsomt af Indklagede i kraft af Indklagedes rolle som ledende seniorforfatter af artiklen.

UVVU fandt således, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklen.

UVVU fandt endvidere, at en manglende angivelse af visse p-værdier ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Artikel 10
UVVU konstaterede, at Klagers påstande vedr. artikel 10 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

Artikel 11
UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 11 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt, at en fejl ved beskrivelsen af den anvendte statistiske metode og det forhold, at valget af *"case-control"*-design kunne være bedre beskrevet i artiklen, ikke er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis.

Artikel 12

UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 12 omhandlede videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3.

UVVU fandt, at hverken præsentationen af relative data eller en manglende angivelse af forudsætningerne for en AUC-beregning udgør alvorlige brud på god videnskabelig praksis.

UVVU fandt endvidere, at artiklen havde væsentlige mangler i den oprindelige metodebeskrivelse, hvilket har konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater og således er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. UVVU konkluderede, at dette brud måtte karakteriseres som foretaget groft uagtsomt af Indklagede i kraft af Indklagedes rolle som ledende seniorforfatter af artiklen. UVVU fandt således, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklen.

Anvendelse af samme biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder
UVVU fandt, at der i en række artikler (1, 4, 6, 7, 8 og 12) er foretaget omfattende genbrug af biopsimateriale uden reference til tidligere anvendelse af materialet eller en klar beskrivelse af, at materialet har været anvendt i andre videnskabelige arbejder.

UVVU fandt endvidere, at der i artikel 12 er blevet forholdt læseren væsentlige oplysninger om, hvilken forsøgsprotokol en gruppe forsøgspersoner har fulgt.

Ved de her nævnte fremgangsmåder unddrages læserne af artiklerne muligheden for at vurdere artiklernes resultater på et oplyst grundlag, og UVVU vurderede, at dette udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. UVVU konkluderede, at dette brud måtte karakteriseres som foretaget groft uagtsomt af Indklagede i kraft af Indklagedes rolle som ledende seniorforfatter af artiklerne.

UVVU fandt således, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklerne.

Billedmanipulation
UVVU konstaterede med henvisning til en tidligere afgørelse vedrørende billedmanipulation i samme artikler, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er sket genbrug af figurer, således at samme figur er anvendt til illustration af noget forskelligt i artiklerne, og at denne genanvendelse er søgt sløret ved brug af billedmanipulation.

UVVU fandt, at dette kan sidestilles med *uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data,* jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1 og derved udgør genbruget af figurer et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

UVVU fandt, at Indklagede havde handlet groft uagtsomt i forbindelse med artikel 1, 3 og 4, idet Indklagede ved en gennemlæsning af disse artikler burde have reageret på billedmanipulation. UVVU lagde ved denne vurdering vægt på Indklagedes rolle som ledende seniorforfatter af de pågældende artikler.

UVVU fandt således, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artikel 1, 3 og 4.

UVVU fandt ikke grundlag for at konkludere grov uagtsomhed i forbindelse med artikel 5, da billedmanipulationen ikke umiddelbart kunne forventes opdaget ud fra en gennemlæsning af artiklen.

4 Sagsfremstilling

Ved e-mail af 19. juli 2011 sendte Klager en klage over Indklagede til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). E-mailen var vedhæftet rapporten *"Re: The Penkowa fraud case"*, som også blev sendt til Københavns Universitet. I rapporten påstår Klager, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler.

Ved e-mail af 9. august 2011 sendte Indklagede uopfordret en svarrapport til UVVU. Rapporten blev tillige sendt til UVVU ved brev af 12. august 2011 vedlagt det relaterede bilagsmateriale på et USB-stik.

Ved e-mail af 16. august 2011 anmodede sekretariatet for UVVU Indklagede om at sende eventuelle yderligere bemærkninger til Klagers rapport.

Ved e-mail af 16. august 2011 oplyste Indklagede, at hun ikke havde bemærkninger udover dem, hun havde fremsat i svarrapporten.

Ved brev af 17. august 2011 sendte Klager et brev til sekretariatet bilagt diverse artikler.

Der var efterfølgende en e-mail korrespondance mellem Indklagede og sekretariatet, idet der på USB-stikket var filer i PZF-format, som ikke kunne læses. Korrespondancen endte med, at Indklagede ved e-mail af 31. august 2011 trak USB-stikket tilbage, idet USB-stikket indeholdt originale humane data, som Indklagede ikke ønskede at sende rundt. Indklagede sendte ved brev af 7. september 2011 et nyt USB-stik med bilagsmateriale til klagen. I dette materiale var førnævnte originale humane data udeladt, men Indklagede fremhævede samtidig, at disse data var til udvalgets rådighed.

Ved brev af 30. september 2011 sendte sekretariatet Indklagedes svarrapport med bilag i høring hos Klager. Ved e-mail af henholdsvis 10. oktober og 7. november blev høringsfristen forlænget.

Ved e-mail af 14. november 2011 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til Indklagedes svarrapport.

Ved e-mail af 18. november 2011 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger i høring hos Indklagede.

Ved e-mail af 22. november 2011 modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger samt bilag.

Ved e-mail af 24. november 2011 sendte sekretariatet Indklagedes bemærkninger til Klager til orientering.

Ved e-mail af 26. november 2011 modtog sekretariatet yderligere bemærkninger fra Indklagede.

Ved e-mail af 8. december 2011 sendte sekretariatet Indklagedes yderligere bemærkninger til Klager til orientering.

5 Parternes påstande og anbringender

5.1 Generelt

5.1.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler. Klager gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Klager gør gældende, at materialet indikerer et omfattende genbrug af forsøgspersonpopulationer, vævsmateriale og data, uden at læseren informeres om dette.

Klager gør endvidere gældende, at genbruget bevidst eller ubevidst skjules for læseren.

Klager påstår, at de histokemiske data tydeligt indikerer bedrag, fx ved at samme farvede snit bruges til at illustrere tilstedeværelsen af forskellige peptider eller samme peptid i forskellige situationer. Ifølge Klager præsenteres messengerRNA-data (mRNA-data) endvidere generelt på en sådan måde, at det faktiske udtryksniveau og dets hævdede overensstemmelse med histokemiske og andre data reelt ikke kan vurderes af læseren, der derved misledes.

Klager påstår, at data gennemgående er blevet behandlet med det formål at promovere egne hypoteser. Klager nævner i den forbindelse følgende eksempler:

- konklusioner finder enten ikke støtte i data eller overdrives
- modstridende data fra gruppen i andre publikationer ignoreres
- der er grundlag for mistanke om, at uønskede resultater er blevet ekskluderet

Klager gør gældende, at svagheder i arbejdet var så tydelige, at alle medforfattere burde have reageret herpå, selv hvis de ikke var involveret direkte i det aktuelle arbejde. Klager påstår i den forbindelse, at Indklagede havde et særligt ansvar, idet Indklagede var seniorforfatter på alle publikationer undtagen én artikel. Indklagede havde således hovedansvaret for tilrettelæggelse, gennemførelse og publicering af studierne og har samtidigt taget mere kredit for arbejdet.

Klager påstår endvidere, at Indklagede i lyset af tydeligheden af de nævnte mangler ved artiklerne valgte at lukke øjnene, hvilket tyder på bevidst bedrag.

5.1.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed. Indklagede gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Indklagede gør gældende, at i forhold til hvor indgribende eksperimenter med mennesker kan være for de individuelt deltagende forsøgspersoner, ville det være uetisk ikke at forsøge at få så meget som muligt ud af de prøver fra humant væv, man allerede har indsamlet. I den forbindelse gør Indklagede endvidere gældende, at nye videnskabelige spørgsmål kan opstå i kølvandet på de indledende publikationer, som studiet blev foretaget i forbindelse med. I sådanne tilfælde, kan man ifølge Indklagede benytte biologisk materiale, der har været opbevaret i en fryser.

Indklagede gør gældende, at det ved brug af samme materiale i flere artikler/studier er sædvanlig praksis at lave en reference til det tidligere publicerede studie i metodeafsnittet eller at give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel.

Indklagede er enig i, at forfatterne har brugt biologisk materiale fra samme testperson i mere end én artikel. Indklagede anfører endvidere, at det er korrekt, at forfatterne har inkluderet samme beskrivelse af muskelfibertyper i 3 artikler, fordi de betragtede sådan information som en beskrivelse af studiepopulationen.

Indklagede gør gældende, at forfatterne i visse tilfælde har forsømt at inkludere en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har refereret til andre artikler med samme materiale i resultat- og diskussionsafsnittene.

Indklagede påstår i denne forbindelse, at adskillige forskere inden for integrativ biologi, inklusiv Klager, har benyttet samme materiale i flere artikler

Indklagede gør gældende, at Klagers gennemgående kritik af manglende overensstemmelse mellem mRNA-niveauer og proteinniveauer bygger på en forældet opfattelse af et centralt dogme i molekylærbiologien: DNA transskriberes til RNA, hvilket omsættes til protein. Indklagede påstår, at der er flere måder, hvorpå udtrykket af protein kan ændre sig uden store ændringer i mRNA.

Ifølge Indklagede er deres metode i forbindelse med interventionsstudier, hvorved præ-træning Ct-værdier normaliseres til 1 og Quantitative Polymerase Chain Reaction-data (qPCR-data) opnået i efterfølgende prøver udtrykkes som *"fold changes"*, almindelig praksis, når man leder efter en effekt af en intervention.

Indklagede anfører, at Klager tilsyneladende tror, at IHC er en kvantitativ teknik, hvilket ifølge Indklagede ikke er tilfældet. Indklagede gør gældende, at IHC ikke *per se* er en kvantitativ teknik, og at farvningsintensitet kan variere alt efter, hvilken procedure der anvendes.

Indklagede henviser til følgende påstand fra Klager: "In the discussion they concluded that it is likely that muscle-derived BDNF works in an autocrine and/or paracrine manner. They did not mention that this view was in conflict with the fact that they did not find any difference in release of BDNF to the medium in contraction-treated versus control C2C12 cells."

Indklagede påstår i denne forbindelse, at Klager er forvirret omkring basale endokrinologiske termer. Ifølge Indklagede er autokrin signalering en form for signalering, hvor en celle udskiller et hormon eller en kemisk budbringer, der binder

til autokrine receptorer på samme celle, hvilket fører til ændringer i cellen. Parakrin signalering er en form for cellesignalering, hvor målcellen er nær den signaludløsende celle. Det faktum, at forfatterne ikke fandt en forøgelse af BDNF i cellemediet eller i dyrenes blodcirkulation, er grunden til, at de konkluderede, at effekterne hverken var parakrine, autokrine eller endokrine.

Ifølge Indklagede overser Klager gennem hele sin klage, at proteiner kan opreguleres i en muskelcelle uden at blive udskilt, eller at de kan udskilles uden at være involveret i en organ-til-organ signalering.

Indklagede gør gældende, at forfatterne, så snart de blev opmærksomme på, at visse IHC-billeder var blevet manipulerede, rapporterede de relevante artikler til UVVU, underrettede tidsskrifterne og trak artiklerne tilbage.

5.2 Artikel 1

5.2.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: "*Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise*"

Klager gør gældende, at Interleukin-6-farvningen (IL-6-farvningen), set efter træning, var overraskende høj i betragtning af den fuldstændige mangel på farvning i hvile, og at det ikke var klart, hvordan snittene blev udvalgt til illustration af resultaterne efter træning. Klager anfører, at billedteksten til den centrale figur 1 nævner trænende forsøgspersoner, men ifølge Klager er det ikke korrekt at medtage snit fra mere end én forsøgsperson, idet der kun vises ét snit for hvert tidspunkt.

Klager anfører, at selvom der ikke blev gjort forsøg på at kvantitere IL-6-farvningen, og selvom det ikke blev eksplicit nævnt, hvor mange snit, der blev evalueret, blev det i både resultatafsnit og figurtekst anført, at IL-6-immunreaktivitet steg væsentligt ved træning. Klager gør gældende, at det ikke fremgik, om mere end én forsker undersøgte snittene, og heller ikke om det blev gjort ved blindet aflæsning.

Klager påstår, at der i IL-6-mRNA blev fundet en 11 gange forøget reaktion fra præ-træning til slutningen af træningen, men at der desværre ikke blev givet værdier for præ-træning. Klager gør hertil gældende, at fraværet af IL-6-protein i muskelfibre i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile kræver en forklaring, og at behovet for en forklaring bliver mere akut, når en tidligere artikel fra gruppen tages i betragtning. I sidstnævnte artikel rapporterede forfatterne ifølge Klager, at IL-6-mRNA ikke kunne påvises i muskel før et maratonløb - og kun i 5 ud af 8 forsøgspersoner efter løbet (Ostrowski et al, J Physiol 508, 949, 1998). Disse fund blev ikke nævnt.

Klager gør gældende, at fundet af et toppunkt i mRNA ved træningens slutning passer godt med et toppunkt i intramyocellular IL-6-protein 3 timer senere, men – igen – at dette fund ikke kunne evalueres ud fra de præsenterede sparsomme

IHC-data. Der er efter Klagers opfattelse mulighed for, at evalueringen af IL-6-farvningerne var påvirket af viden om mRNA-fundene i nuværende eller tidligere undersøgelser.

Klager påstår, at ovennævnte mangler giver anledning til alvorlig tvivl om artiklen som helhed, og at denne tvivl (jf. nedenfor) bekræftes af det faktum, at et af snittene vist i denne artikel (fig. 1, panel H) også blev anvendt til at illustrere en oxidativ stressmarkør (Nitt) i artikel 4 (fig. 3, panel D og F). Desuden har gruppen ifølge Klager efterfølgende offentliggjort modstridende resultater, hvad angår IL-6-proteinudtrykket i hvilende muskelceller og fordelingen mellem forskellige fibertyper (jf. kommentarer til artikel 6 nedenfor).

Klager gør gældende, at selvom de nævnte data havde været korrekte, ville de ikke kunne begrunde konklusionen. Ifølge Klager blev der fundet en akkumulering af IL-6 i muskelceller, hvorimod en udtømning ville være nødvendig for at tage højde for frigivelse af IL-6 fra et trænende ben og den medfølgende stigning i plasma-IL-6-koncentrationer. Desuden burde det ifølge Klager være almindeligt kendt fra endokrinologien, at en endokrin kirtel generelt har hormonlagre, der opbruges hurtigt, når hormonudskillelse stimuleres. Klager gør gældende, at denne viden burde have gjort forfatterne mistænksomme hvad angår data, og – hvis ikke tidligere – kendte de til disse argumenter fra et videnskabeligt møde på Copenhagen Muscle Research Centre (CMRC) den 19. juni 2003, dvs. før artiklen blev godkendt til offentliggørelse.

Klager anfører, at der i artiklen blev anvendt en one-way ANOVA. Henset til, at der var to grupper inkluderet i undersøgelsen, var det ifølge Klager enten ikke en rigtig tilgang (skulle have været en two-way ANOVA), eller også stammer de analyserede data (IL-6-mRNA og plasmakoncentrationer) kun fra gruppen af individer, der har trænet.

5.2.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører til støtte for sin påstand, at IHC i grundforskning bruges til at forstå fordeling og lokalisering af biomarkører og differentielt udtrykte proteiner i forskellige dele af biologisk væv, men at dette ikke er en kvantitativ metode. Indklagede gør hertil gældende, at idet muskelvæv udtrykker en lav mængde IL-6-mRNA i hvile, hvilket øges med træning, var forfatterne ikke overraskede over, at IL-6-protein var lavt/fraværende i hvile og blev forøget ved træning.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Milena Penkowa (i det følgende benævnt Medforfatter 1), der udførte IHC-analysen, evaluering og datapræsentation. Indklagede påstår, at idet IHC ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "signifikant" anvendes i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor.

Indklagede gør endvidere gældende, at det er velkendt, at IHC ikke er en kvantitativ metode i modsætning til qPCR, og at qPCR-teknik blev udviklet til en hidtil

uset følsom metode, som tillod identifikation af små mængder mRNA. Konstateringen af, at forfatterne kunne identificere IL-6-mRNA ved qPCR, mens protein var lav/fraværende, når det blev målt ved IHC, repræsenterer ifølge Indklagede ikke en selvmodsigende konstatering. Indklagede henviser i den forbindelse tillige til sine generelle bemærkninger.

Med hensyn til prætræningsniveauer anfører Indklagede, at Ct-niveauer for IL-6-mRNA i gennemsnit var 34,2, mens niveauerne var 30,7 i posttræningsprøver. Når man ser på de enkelte niveauer, var gennemsnittet ifølge Indklagede 11 gange forhøjet ved maksimal stigning efter træning.

Indklagede anfører, at "*The Ostrowski paper*" er en tidlig qPCR-artikel. Som angivet i metodeafsnittet anvendte forfatterne ifølge Indklagede en semikvantitativ PCR-metode, som er mindre følsom end qPCR. qPCR blev indført som en ny teknik til at måle mRNA efter artiklen af Ostrowski et al. var publiceret. Dette gav ifølge Indklagede et hurtigere og langt mere følsomt system til bestemmelse af mRNA-niveauer, der muliggør påvisning af lav-niveau transkripter. På denne baggrund påstår Indklagede, at det derfor nu er muligt at bestemme prætræningsniveauer af cytokiner. Indklagede anfører, at den første fastlæggelse af, at IL-6-mRNA steg i human skeletmuskulatur målt ved qPCR, blev udført af Mark Febbraio-gruppen og samtidig var katalysator for samarbejdet mellem Indklagede og Mark Febbraio.[2]

Indklagede gør gældende, at kritikken ikke kan accepteres. Da IL-6-mRNA-niveauer ifølge Indklagede indtil dette tidspunkt alene var fundet i muskelvævet, ønskede forfatterne at vurdere, om IL-6-mRNA blev omsat til protein, og om det var til stede i muskelfibrene. Eftersom IHC ifølge Indklagede ikke er en kvantitativ teknik, kan forfatterne kun konstatere, at proteindata passede fint med de IL-6-mRNA-niveauer, der var identificeret i denne artikel og i tidligere artikler.

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret – rapporterede dette til UVVU samt det pågældende videnskabelige tidsskrift, og at de efterfølgende trak artiklerne tilbage.

Vedrørende IHC henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt".

Indklagede påstår, at konstateringen af, at følsomheden i proteinudtryk varierer mellem to uafhængige undersøgelser, ikke er overraskende. Kvaliteten af farvning afhænger ifølge Indklagede af en række faktorer, herunder antistoffortynding, farvereagens, præparation og fiksering af celler og væv og inkubationstiden med antistof og farvereagenser. IHC er ifølge Indklagede ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure.

Indklagede påstår, at det står klart, at Klager demonstrerer en væsentlig mangel på viden med hensyn til den biologiske rolle af muskel-afledt IL-6. Det myokine IL-6 udøver ifølge Indklagede større autokrine og/eller parakrine virkninger inde i selve musklen, og dette er blevet påvist i talrige publikationer ikke mindst med

[2] Starkie RL et al, J. Physiol., 533: 585-591, 2001

hensyn til IL-6's evne til at øge fedtoxidation i skeletmuskel. Kinetikken af træ-nings-induceret IL-6-protein-udtryk i den foreliggende undersøgelse er ifølge Indklagede helt i overensstemmelse med den kendsgerning, at IL-6 er akkumule-ret i muskelceller efter træning og efter toppunktet i IL-6-frigivelse fra musklen.

Indklagede gør gældende, at Indklagede ikke genkalder sig den diskussion, som Klager henviser til i forbindelse med et møde på CMRC.

Indklagede gør endvidere gældende, at der i den indledende publikation kun blev præsenteret IL-6-IHC, idet adskillige publikationer allerede havde demonstreret, at motion inducerer en øgning i IL-6-mRNA. Imidlertid ønskede bedømmerne ifølge Indklagede præsentation af IL-6-mRNA-data for at bekræfte IHC-data vedrørende IL-6-protein, hvorfor forfatterne analyserede IL-6-mRNA på en un-dergruppe af personer med henblik på at bekræfte adskillige tidligere undersøgel-ser. Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke gav nogen data for den hvilende kontrolgruppe, og derfor blev en one-way ANOVA statistisk analyse anvendt.

Indklagede påstår, at selvom der er mistanke om, at IHC-data er behæftet med fejl, ser det ud til, at konklusionen fra den ovennævnte artikel faktisk kan være sund. På samme tid som forfatterne offentliggjorde de første immunoblots af IL-6-protein i skeletmuskelceller efter træning, offentliggjorde Hiscock et al. ifølge Indklagede understøttende IHC og *"in situ hybridization"*, der viste, at IL-6-mRNA-udtrykket steg i muskelcellerne efter motion. Denne undersøgelse er efter Indklagedes opfattelse i overensstemmelse med Indklagedes undersøgelse, og den eneste forskel vedrører de muskelfibre, der udtrykker IL-6.

Indklagede gør gældende, at de vigtigste resultater var, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6-protein som reaktion på sammentrækning. Forskellen med hensyn til muskelfibre mentes ifølge Indklagede at skyldes en forskel i motionsprotokol-ler, fx at de fibre, der blev rekrutteret under træningen, også ville udtrykke IL-6. Den tanke, at IL-6 udtrykkes og produceres af muskelceller, er ifølge Indklagede blevet understøttet af flere efterfølgende undersøgelser.[3]

5.3 Artikel 2

5.3.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrap-portering af forskningsresultater i artiklen: *"Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle"*

Klager gør gældende, at de præsenterede fund er i uoverensstemmelse med "al-mindelig sund fornuft" og gensidigt modstridende i et omfang, som burde have gjort forfatterne forsigtige med hensyn til data og konklusioner, så meget desto mere, fordi de var blevet advaret som beskrevet ovenfor. Klager gør i den forbin-delse følgende gældende:

---

[3] Serrano et al, Cell Metab. 2008 Jan; 7 (1) :33-44, Glund et al Endocrinology. 2009 Feb; 150 (2) :600-6. Epub 2008 Sep 25, Green et al, Diabetes. 2011.

- I løbet af træning viste de histokemiske data ophobning af IL-6 i muskelceller i forsøgspersonerne, mens IL-6 blev frigivet fra benet ind i det venøse blod. Dette er ikke i indlysende overensstemmelse med antagelsen om, at frigjort IL-6 stammede fra muskelceller.
- I løbet af træning var akkumulering af IL-6 i muskelceller ens i de to grupper, selvom IL-6 blev frigivet fra benet i forsøgspersoner men ikke hos vitaminbehandlede personer.
- I løbet af en 3-timers periode efter træning fandt der et tilsvarende markant fald sted i intracellulært IL-6 i muskelceller i begge grupper. Dette blev rent faktisk ledsaget af frigivelse af IL-6 fra benene i begge grupper. Men frigivelse var meget højere i kontrollerne end hos vitaminbehandlede patienter. Forskellen mellem grupperne i forholdet mellem IL-6-forbruget og dets frigivelse i benet blev ikke forklaret nærmere.

Klager påstår, at det formentlig ikke er muligt at forene disse forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion, og at der ikke blev gjort forsøg herpå.

Klager gør hertil gældende, at indsigelserne vedrørende de histokemiske data er de samme, som beskrevet vedrørende artikel 1. Væsentlige stigninger i IL-6-udtrykket i muskelfibre som respons på træning blev ifølge Klager rapporteret, men resultaterne var ikke baseret på kvantitering og statistiske tests. Det blev ifølge Klager ikke beskrevet, hvorledes snit blev vurderet – det burde være sket blindet og helst af mere end blot en forsker. Enkelte snit fra tre tidspunkter opnået fra en person fra hver gruppe blev ifølge Klager præsenteret i en figur, men det blev imidlertid ikke oplyst, om alle prøver, der repræsenterer kontroller eller vitaminbehandlede personer, var fra samme person.

Klager påstår, at baseret på sammenligninger mellem nabosnit farvet for henholdsvis ATPase og IL-6, konkluderede forfatterne (i modsætning til resultaterne i artikel 1), at som reaktion på træning blev IL-6 overvejende akkumuleret, men ikke udelukkende, i type 1-muskelfibre. Det blev ifølge Klager ikke rapporteret, hvor mange fibre der blev evalueret, og der blev ikke gjort forsøg på at give et kvantitativt skøn over fordelingen af IL-6-positive fibre blandt alle fibertyperne.

Ifølge Klager steg IL-6-mRNA ved træning ensartet i de to grupper, og svarene var sammenlignelige med dem, der ses i artikel 1, men der blev igen blot præsenteret såkaldte "fold changes", dvs. resultater uden brug af absolutte værdier - men blot anvendt relative forhold grupperne imellem. Dette gør det ifølge Klager umuligt at vurdere de faktiske mængder i vævet og dermed, om mRNA mest sandsynligt stammer fra muskelceller eller andre og mindre betydende celler. I den foreliggende undersøgelse – i modsætning til den tidligere undersøgelse (artikel 1) – faldt IL-6-mRNA- og proteinniveauer i muskler ifølge Klager parallelt efter træning. Klager påstår, at denne forskel ikke blev nævnt, selvom tiden mellem de to variable blev understreget i artikel 1.

Klager gør endvidere gældende, at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige, og at der tilsvarende ikke blev vist nogen tegn på statistisk forskel i tabel 1 vedrørende BMI (23,5 ± 0,3 (SE), vitamin-gruppen, vs. 25,9 ± 0,3, kontrolgrup-

pe, kg/m2 (enhed forkert angivet)) og maksimal effekt (150 ± 3 vs. 140 ± 3 W). Alligevel synes værdierne ifølge Klager at variere. Klager påstår, at blodgennemstrømningen i benet i overensstemmelse med denne antagelse også syntes at være lavere (20 %) hos kontrolpersonerne under træning ved 50 % af maksimal effekt end hos vitaminbehandlede personer (fig. 1)

5.3.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør til støtte herfor gældende, at qPCR-data (fig. 3) viste, at IL-6-mRNA akkumulerede i sammentrækkende (kontraherende) skeletmuskelvæv, mens gentagne målinger af IL-6-proteinkoncentrationen i arterie- og femoralveneprøver viste, at IL-6 blev frigivet fra det kontraherende ben, men kun under træning i den placebobehandlede kontrolgruppe (fig. 5 i artiklen). Disse resultater er ifølge Indklagede i overensstemmelse med resultaterne i adskillige andre publicerede undersøgelser.[4]

Indklagede gør gældende, at IHC-data (fig. 4) tydede på, at det øgede IL-6-mRNA svarede til et øget proteinindhold i skeletmuskel under træning og restitution. Den iagttagelse, at IL-6-protein akkumulerer i vævet og samtidig frigives til cirkulationen, forekommer ifølge Indklagede ikke at være modstridende. Indklagede påstår således, at de cirkulerende mængder IL-6 for det første kan repræsentere en effekt som følge af overføring af IL-6 til blodbanen, hvor størstedelen af IL-6 tilbageholdes i det kontraherede muskelvæv. Indklagede gør endvidere gældende, at de foreslåede autokrine og parakrine virkninger af IL-6 er i overensstemmelse med denne forklaring. For det andet er det ifølge Indklagede muligt, at farvningerne repræsenterer umodne forstadier af IL-6. For det tredje ville en simpel forsinkelse i frigivelsen ifølge Indklagede medføre et lignende resultat.

Indklagede anfører endvidere, at det forekommer helt usandsynligt, at alt IL-6 som er blevet translateret til protein skulle frigives øjeblikkeligt uden - i det mindste forbigående - intracellulær akkumulering af IL-6-protein, herunder dets forstadier.

Indklagede påstår, at heller ikke den iagttagelse, at translation (af IL-6-mRNA til protein) og translokation (af IL-6 i kredsløbet) er to separate trin, der reguleres separat, synes at være modstridende. Både posttranslatoriske modifikationer (spaltning, fosforylering og glycosylering) og translokation er ifølge Indklagede mest sandsynligt trin, der reguleres af andre mekanismer end dem, der regulerer translation. Indklagede påstår, at in vitro resultater antyder, at antioxidanter - som vitamin C og E - regulerer IL-6-syntese i muskelfibre på transkriptionsniveauet, men at IL-6-mRNA og IHC fra artiklen antydede, at posttranslatoriske mekanismer er involveret. Indklagede bemærker, at de præsenterede IHC-data støtter qPCR-data, men at fortolkningen om, at posttranslatoriske mekanismer er involveret, ikke udelukkende baseres på IHC-data. Indklagede gør hertil gældende, at qPCR og IHC-data begge blot betegner snapshots, hvilket ikke giver information om den faktiske omsætning af hverken IL-6-mRNA eller protein i muskelvæv. Derfor giver det ifølge

[4] For gennemgang og metaanalyse henviser Indklagede til Fischer CP, Exerc Immunol Rev 2006; 12: 6-33

Indklagede ikke megen mening at forsøge at foretage direkte sammenligninger med nettofrigørelsen af IL-6 baseret på gentagne prøver fra den femorale arterie og vene.

Indklagede gør gældende, at flere forklaringer på de observerede resultater er mulige:

- For det første blev en frigivelse af IL-6 faktisk observeret i begge grupper, men især under restitution i den vitaminbehandlede gruppe.
- For det andet kunne intramyocellulær IL-6 blive nedbrudt lokalt uden at blive frigivet.
- For det tredje giver hverken qPCR eller IHC information om omsætningen af IL-6-mRNA eller protein i vævet. Følgelig er det muligt, at både syntese og nedbrydning var svækket i den vitaminbehandlede gruppe. Ændringer i syntese/nedbrydningshastigheden i vævet kunne sandsynligvis producere ens qPCR- og IHC-resultater, men forskellige IL-6-frigivelsesdata, når man sammenligner de to grupper.

Indklagede gør gældende, at de ovennævnte punkter kunne være blevet diskuteret mere detaljeret i artiklen, men at flere aspekter ud over translation/translokation skulle medtages i diskussionen.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Medforfatter 1, der udførte IHC, evaluering og datapræsentation i denne artikel, og idet IHC som ovenfor nævnt ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "*significant*" i forbindelse med IHC blev anvendt i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor. Indklagede bemærker, at der ikke blev gjort forsøg på at skjule det faktum, at IHC-data var kvalitative snarere end kvantitative. Indklagede henviser i denne forbindelse til, at IHC-data (fig. 4) er angivet som "Repræsentative farvninger". Desuden blev det ifølge Indklagede anført i diskussionen, at "vi kunne ikke afgøre, om skeletmuskulaturens IL-6 proteinindhold var højere i behandlingsgruppen end i kontrolgruppen, da intensiteten af farvninger for IL-6-protein ikke blev kvantiteret".

Indklagede anfører, at under skrive- og bedømmelsesprocessen af dette manuskript, fandtes kun to andre studier, der evaluerede IL-6-protein i kontraherende skeletmuskulatur: (Artikel 1 samt Hiscock N et al, FASEB J 2004, 18: 992-4). Selvom begge undersøgelser ifølge Indklagede også fandt, at IL-6-protein kunne påvises i skeletmuskler efter træning, varierede fordelingen af farvningen mellem studierne. Indklagede anfører, at både forfatterne og bedømmerne - udvalgt af tidsskriftet Journal of Physiology - ønskede et punkt i diskussionen om disse tilsyneladende forskelle i IL-6-proteinfordelingen. Mulige forklaringer blev ifølge Indklagede leveret, men der blev ikke draget en endelig konklusion vedrørende den tilsyneladende fibertypespecifikke fordeling. Det blev ifølge Indklagede konkluderet, at "muskelbiopsier opnået under udøvelse af forskellige tilstande og intensiteter ville tilføje nyttig information til de observerede forskelle i fundet af IL-6-proteinudtryk i skeletmuskler i de forskellige undersøgelser på dette tidspunkt".

Indklagede anfører endvidere, at uanset formen for qPCR-dataanalyse giver IL-6-mRNA-data kun snapshots. Der blev ifølge Indklagede ikke leveret oplysninger om syntese- eller nedbrydningsrater med den anvendte metode, og den "sande" mængde af nyligt syntetiseret IL-6 som respons på fysisk aktivitet var derfor ukendt.

Indklagede gør gældende, at δ-δ-Ct-metoden blev betragtet som en standardmetode til vurdering af kvantitative qPCR-data på tidspunktet for den eksperimentelle del af studiet. Ifølge Indklagede anvendte flere andre undersøgelser på tidspunktet således nøjagtig den samme metode til vurdering af kvantitative qPCR-data.

Indklagede påstår, at uoverensstemmelser mellem artikel 1 og 2 - navnlig vedrørende IL-6-protein i skeletmuskler - faktisk blev diskuteret i artikel 2, og det blev konkluderet, at forskelle i modus og intensitet muligvis spillede en rolle.

Indklagede gør gældende, at hverken alder, højde, BMI, eller maksimal effekt (Pmax) afveg statistisk, når man sammenlignede de to grupper. Dette kunne ifølge Indklagede have været anført tydeligere, selvom sammenligninger mellem grupper var tydeliggjort i den nederste del af tabel 1, som indeholder plasmavitaminkoncentrationer. Indklagede anfører, at forfatterne er enige i, at BMI-enheden er forkert angivet (et minus mangler således i den trykte udgave af manuskriptet).

Angående det femorale *"blood flow"* gør Indklagede gældende, at den anvendte two-way ANOVA-test ikke viste statistisk forskel grupperne imellem, men alene indflydelsen af tid. Der blev ifølge Indklagede senere (i ph.d.-afhandlingen ved Fischer CP, 2005) udført supplerende sammenligninger ved hjælp af en *"area under curve"*-metode, men dette viste stadig ikke nogen statistisk signifikant forskel mellem grupperne (p = 0,134). Indklagede påstår, at når der reguleres for arbejdsbyrden, var den tilsyneladende forskel i det femorale *"blood flow"* - når man sammenlignede grupperne - endnu mindre (P = 0,360).

5.4 Artikel 3

5.4.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"*

Vedrørende studiepopulationen gør Klager gældende, at det ikke er klart, om der i studie 1 deltog elleve, tolv eller måske atten forsøgspersoner, selvom det i metodeafsnittet blev præciseret, at antallet var elleve. Ifølge Klager fremgår det af billedteksten til figur 1 og 3, at seks individer blev inkluderet i hver af de to grupper (trænende eller hvilende). Ifølge Klager opstår der herved mistanke om, at en forsøgsperson kan have været udelukket, uden at det er blevet omtalt, fordi det ville være naturligt at have lige mange forsøgspersoner i de to grupper.

Klager gør endvidere gældende, at i artiklerne 1 og 4 gennemførte 18 forsøgspersoner (12 trænende og 6 hvilende) en protokol identisk med den, der anvendtes i den foreliggende undersøgelse (træning og gentagne biopsier i 24 timer). Karakte-

ristika for personerne i de tre artikler var ifølge Klager bemærkelsesværdigt ens (alder, højde, vægt og maksimale iltoptagelse) – et forhold, der fører til spørgsmålet om, hvorvidt personerne (og følgelig vævsprøverne) anvendt i den foreliggende undersøgelse var en undergruppe af de personer, der deltog i artikel 1 og 4. Klager påstår, at materialet undersøgt i de tre artikler dybest set er identisk.

Klager gør hertil gældende, at mistanken om, at de tre undersøgelser repræsenterede det samme materiale, er yderligere understøttet af, at det i den foreliggende artikel (s. 511) ifølge Klager blev anført, at "IL-8-protein ikke blev udtrykt i muskelvæv før træning (n = 12) ", hvilket indikerer, at træningsgruppen samlet omfattede 12 personer. Klager påstår, at det fremgår af metodeafsnittet, at der i artikel 4 deltog 12 forsøgspersoner i træning, mens 6 personer hvilede. Billedteksten til figur 1 angiver ifølge Klager 6 trænende og 5 hvilende personer svarende til det antal, der er angivet i metodeafsnittet i artikel 3.

Vedrørende IHC anfører Klager, at data blev illustreret ved et snit farvet for IL-8-protein fra hvert af de seks tidspunkter, hvor en muskelbiopsi blev udtaget (fig. 2). Hertil blev to snit 2-4 gange forstørret, og et snit farvet for forskellige fibertyper vist. Klager gør gældende, at det ikke blev angivet, hvorledes snittene blev udvalgt, dvs. fra en eller flere personer, eller vurderet (af én undersøger? blindet?). Klager påstår endvidere, at snittene alle var af ringe kvalitet og ikke bekræftede teksten, hvori det angives, at IL-8 blev udtrykt i cytoplasma, membraner (hvilke?), cellekerner, og periodisk (betydning?) i endotelet.

Klager påstår, at det i teksten (s. 511) blev oplyst, at der 21 timer[5] efter træning var en stærk immunreaktion for IL-8, mens det i teksten til figur 2 blev oplyst, at farvningen var let øget på dette tidspunkt. Klager gør endvidere gældende, at snittet, der repræsenterer tidspunktet 21 timer[6], synes at være det samme som det, der repræsenterer 0 timer (prætræning) tidspunktet. Og dette snit blev ifølge Klager også anvendt i artikel 5, hvor det i figur 3D blev benyttet til at illustrere tilstedeværelsen af IL-6-receptorprotein i muskelfibermembraner.

Klager påstår, at det fremgik af diskussionsafsnittet (s. 513) og af konklusionen (s. 514), at træning inducerede en markant stigning i IL-8-mRNA i muskelfibrene. Men den anvendte qPCR-analyse tillader ifølge Klager ikke lokalisering af den målte mRNA.

Klager gør endvidere gældende, at der desuden kun blev rapporteret antal gange øgning i mRNA i forhold til prætræningsværdier. Klager påstår, at den kritiske tærskelværdi/antal kredsløb, der er nødvendige for at nå detektion (Ct-værdier) med analysen, skulle have været rapporteret, for at læseren kunne vurdere, hvor stor en cellepopulation, der kunne bidrage til mRNA-målinger. Endvidere kræver fravær af IL-8-protein (ifølge histokemi) i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile en nærmere forklaring ifølge Klager.

---

[5] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer.

[6] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer.

Vedrørende beregning af IL-8-frigørelse fra benet gør Klager gældende, at forskelle i "Femorale veno-arterielle plasmakoncentration" (i fig. 5 med den forkerte enhed:. ng / min) fejlagtigt blev multipliceret med blodgennemstrømning i benet i stedet for med plasmastrøm. Klager finder det i øvrigt overraskende, at den tilsvarende beregning for IL-6 frigivelse blev korrekt udført i den foregående artikel med samme seniorforfatter (artikel 2).

Klager påstår, at der midtvejs i træningsperioden er fundet en signifikant stigning i IL-8 frigivelse over basalniveauer, men at IL-8 tenderer til at blive optaget i benet snarere end at blive frigivet til blodbanen før og efter dette tidspunkt, ved hvile og under træning og restitution. Dette mønster er ifølge Klager ganske usædvanligt, men forfatterne har ikke kommenteret det.

Klager gør gældende, at forfatternes konklusion om, at muskelafledt IL-8 kan "udøve sin virkning enten endokrint eller parakrint" (s. 514), ikke kan begrundes i deres resultater, selvom denne konklusion er tentativ.

5.4.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" (og tabel 1) med hensyn til studiepopulation.

Indklagede gør gældende, at den del af IHC-undersøgelsen, der klages over, blev udført af Medforfatter 1.

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne - som nævnt ovenfor – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og derefter trak artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne gjorde den antagelse i diskussionen, at stigningen i muskulær IL-8-mRNA svarede til, at IHC-billedet viste en stigning i muskulær IL-8-protein.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-niveauer. Indklagede gør endvidere gældende, at IL-8 Ct-niveauer gik fra 36 (præ) til 31 (post) i forbindelse med træningsundersøgelse og fra 34 (præ) til 27 (post) i den 2-benede knæ-extensor-træningsmodel.

Indklagede anfører, at Ct-niveauer før træning kun ville udgøre <10 mRNA-kopier pr. celle, selvom proteinniveauet ville forventes at være lavt.

Indklagede påstår, at Klager er forvirret, når han sammenblander måling af netto IL-6-frigivelse og netto IL-8-frigivelse (og den respektive anvendelse af plasma og blodgennemstrømning). Hvad angår IL-6 har en undersøgelse ifølge Indklagede antydet, at dette cytokin ikke interagerer med de røde blodlegemer (Castell 1988,

Eur J Biochem 177: 357-361). Indklagede gør gældende, at det er derfor, forfatterne bruger plasma flow til at beregne IL-6-nettofrigivelse fra et arbejdende ben.

Indklagede anfører, at IL-8 på den anden side er kendt for at interagere tæt med de røde blodlegemer (Van der Laken 1998, Rennen 2003). Derfor er det ifølge Indklagede mest hensigtsmæssigt at benytte blodgennemstrømning ved beregningen af netto IL-8-frigivelse, og hvis plasmastrøm var blevet anvendt, ville nettofrigivelse være blevet undervurderet med en faktor omkring 2.

Indklagede gør gældende, at det er korrekt, at en lille nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben kun blev observeret efter 1,5 timers træning, og at det også er korrekt, at forfatterne brugte blodgennemstrømningen og ikke plasmastrømning ved beregningen af nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, hvilket ifølge Indklagede er den korrekte måde at udføre målingen på.

Indklagede påstår, at der ikke var en signifikant frigivelse eller optagelse af IL-8 på tværs af benet på noget tidspunkt - bortset fra ved 1,5 timers træning. Indklagede gør gældende, at Klagers bemærkning om, at figur 5D kan antyde, at IL-8 blev optaget i musklen på andre tidspunkter, ikke blev støttet af statistikken (som også nævnt i artiklen på side 513), og forfatterne fandt ikke nogen grund til at diskutere dette yderligere (en observation, som forfatterne mener, repræsenterer analytisk varians).

Indklagede gør gældende, at forfatterne klart konkluderede, at IL-8 synes at udøve sin virkning lokalt i det arbejdende ben (p. 514), og at det er korrekt, at de skriver endokrin eller parakrin måde blot 17 linjer over denne konklusion - det burde selvfølgelig have været autokrin eller parakrin måde (hvilket ifølge Indklagede ville være indlysende for de fleste uvildige læsere). Den kendsgerning, at forfatterne ikke så nogen systemiske stigninger i plasma-IL-8 (som også observeret af andre grupper) og kun en forbigående og mindre nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, blev ifølge Indklagede drøftet indgående i artiklen og i den samlede konklusion af undersøgelsen (sidste fire linjer s. 514).

Indklagede anfører, at selvom der er en overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i den foreliggende undersøgelse, har forfatterne en mistanke om, at IHC-data kan være fejlbehæftede, og derfor har de trukket artiklen tilbage.

Indklagede gør gældende, at IHC-data ikke var afgørende for artiklens konklusion.

Indklagede fastholder, at IL-8-data blev fremlagt og diskuteret på en afbalanceret måde i betragtning af tilgængelig litteratur, og at konklusionerne i artiklen er fuldt berettigede.

5.5 Artikel 4

5.5.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrap-

portering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres"*

Klager anfører, at de histokemiske resultater blev præsenteret i figur 2 og figur 3 som henholdsvis Metallothionein-udtryk (MT-udtryk) og udtryk af den oxidative stressmarkør Nitrotyrosine (NITT). Ifølge Klager illustrerede figurerne et tidsforløb ved at vise et snit af en muskelbiopsi fra hvert tidspunkt, men i figur 3 var snittet, der repræsenterede musklen efter 3 timers træning (fig. 3D) det samme som det, der viste musklen 3 timer efter træning (fig. 3F), og det samme snit blev anvendt i artikel 1 til illustration af IL-6-udtryk i muskler 21 timer efter træning (fig. 1H).

Klager gør gældende, at det ikke er klart, hvordan de fremlagte snit blev udvalgt og bedømt. Der blev ifølge Klager ikke lavet forsøg på at kvantitere farvning, men alligevel blev udtrykket "ubetydelig immunreaktivitet" anvendt. Klager påstår, at det ikke på nabosnit blev undersøgt, om den observerede variation i metallothioneinindhold mellem fibre blev ledsaget af variation i NITT, selv om konstateringen af anstrengelsesudløst MT-udtryk blev tilskrevet oxidativt stress.

Klager påstår, at der som nævnt ovenfor (se artikel 3 "subject population") er en uoverensstemmelse mellem antallet af deltagere angivet i metodeafsnittet (12 trænende og 6 hvilende = 18) og forklaringen til figur 1 om MT-mRNA (6 trænende og 5 hvilende = 11). Desuden påstår Klager, at der er mistanke om, at personer og muskelbiopsier var identiske med de i artikel 1 og 3 nævnte - og også overlappende med dem i artikel 5 (se nedenfor). Persondata præsenteret i de tre artikler er således ifølge Klager forenelige med denne mistanke.

Ifølge Klager blev det nævnt på s. 480, at mRNA-niveauer næppe var påviselige, dvs. at de grundlæggende ikke kunne kvantiteres i hvile, men ikke desto mindre blev antal gange øgning ved motion beregnet, og Ct-værdier burde ifølge Klager have været medtaget. Klager gør gældende, at konklusionen i abstrakt og i begyndelsen og slutningen af diskussionsafsnittet om, at MT-mRNA udtrykkes i både type 1 og 2 muskelfibre efter træning, ikke retfærdiggøres af resultaterne, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført.

5.5.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke har nogen bemærkninger til IHC, idet dette arbejde i sin helhed blev udført af Medforfatter 1. Forfatterne har ikke selv ekspertise i IHC, hvilket er grunden til, at de samarbejdede med Medforfatter 1 vedrørende dette element.

I forhold til studiepopulation henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1. Ifølge Indklagede informerede forfatterne læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Indklagede gør gældende, at MTII-mRNA-data i figur 1 er beregnet og præsenteret som MTII/Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-ratioer (GAPDH-ratioer), idet prætræningsniveauerne næppe var påviselige. Men for at lette forståelsen for læseren blev en omtrentlig antal gange øgning ifølge Indklagede præsenteret i resultatafsnittet. Indklagede gør gældende, at læseren fuldt ud var i stand til, ud fra ratioer vist i figur 1, selvstændigt at bedømme antal gange øgning, og der var således ingen form for vildledning af læseren.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsierne opnået fra musculus quadriceps, som repræsenterer en blanding af type 1- og type 2-fibre. Indklagede gør gældende, at da MT-proteinet syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel mellem fibertypernes evne til at udtrykke MT.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men at de ikke i første omgang fandt nogen grund til at mistænke Medforfatter 1's data. Der var ifølge Indklagede overensstemmelse mellem qPCR- og IHC-data i artiklen.

5.6 Artikel 5

5.6.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6"*

Klager påstår i forbindelse med studiepopulationen, at der i en af de humane undersøgelser anvendes den samme ergometerøvelsesprotokol og den samme tidsplan for blodprøve og vastusmuskel-biopsitagning, som er anvendt i artiklerne 1, 3 og 4. Dette er ifølge Klager desuden foreneligt med nogle af de antal af undersøgte, der er anført i artiklerne 3 og 4. Ifølge Klager trænede seks forsøgspersoner, mens kun fem forsøgspersoner hvilede i forsøgsperioden i denne protokol. Klager gør gældende, at de præsenterede persondata tyder på, at studiepopulationer og vævsmateriale var identiske i de fire undersøgelser.

Klager påstår, at det af diskussionsafsnittet fremgår, at de opnåede IL-6-plasmaniveauer var højere i infusionssystemforsøg (se nedenfor) end i træningseksperimenter, selvom målinger af plasmakoncentration ikke var blevet nævnt tidligere i artiklen. De målinger, der henvises til, er således ifølge Klager muligvis de målinger, der præsenteres i artikel 1.

Hvis materialet til de 4 artikler kom fra den samme eksperimentelle undersøgelse, blev dette ifølge Klager ikke nævnt i artikel 5, og artiklerne 3 og 4 blev ikke cite-

ret, mens henvisningen til artikel 1 ikke nævner et tæt forhold til den nærværende undersøgelse.

Klager påstår, at recombinant humant IL-6 eller saltvand blev indsprøjtet i arteria femoralis i det andet studie, hvilket ifølge Klager synes at være en uetisk fremgangsmåde, hvis det ikke er begrundet i et andet formål end det i den nærværende undersøgelse. Det blev ikke nævnt, hvorfra blodprøverne blev taget. Klager henviser til en forudgående undersøgelse af *"FFA kinetics"* fra Indklagedes laboratorium, hvor arteria femoralis blev anvendt til infusioner identiske med dem i den foreliggende undersøgelse, mens blod blev udtaget fra den anden arteria femoralis, (van Hal et al, J Clin Endocrinol Metab 88: 3005-3010, 2003). Ifølge Klager synes personkarakteristika og plasma-IL-6-koncentrationer at være identiske i de to undersøgelser. Klager påstår, at der er mistanke om, at de to artikler var baseret på samme undersøgelse, selv om det ikke nævnes i artiklerne.

Klager gør gældende, at det snit, som anvendes til at illustrere IL-6-receptor tilstedeværelsen 21 timer efter IL-6-infusion (fig. 3D)[7], er det samme snit, der anvendes i artikel 3 for at illustrere tilstedeværelsen af IL-8 i muskel før (fig. 2A) og 21 timer efter (fig. 2G) træning. Det blev ifølge Klager ikke anført, hvordan snittene blev udvalgt til illustration (fx om de repræsenterer den samme person på alle tidspunkter?) og heller ikke, hvordan de blev evalueret (fx "blindet", af mere end en undersøger?).

Klager gør gældende, at det i diskussionsafsnittet blev oplyst, at IL-6-receptoren blev udtrykt ensartet i både type 1 og type 2 muskelfibre, men at der ikke blev præsenteret dokumentation for dette, og i metodeafsnittet blev farvning for fibertyper ikke nævnt. Mens en meget langvarig stigning i IL-6-receptor-mRNA efter træning blev modsvaret af en forøgelse i farvningen af receptoren i plasmamembranen, blev en forøgelse i receptorfarvning som respons på IL-6-infusion ikke fulgt af en forøgelse i mRNA.

Klager påstår, at Western blot af IL-6-protein ville have været hensigtsmæssigt for at understøtte de histokemiske fund.

I forbindelse med IL-6-receptor-mRNA gør Klager gældende, at evaluering af data i de humane forsøg er vanskeliggjort af, at værdier blev rapporteret som "fold-changes" fra ikke-rapporterede basisniveauer. Klager påstår, at Ct-værdier skulle have været præsenteret.

Klager gør gældende, at hvis museeksperimentet skulle være reproducerbart for andre, burde svømmebetingelserne have været bedre beskrevet (dvs. vanddybde, antallet af svømmende mus samtidigt pr. vandoverfladeareal). Klager gør endvidere gældende, at fordi skeletmuskulatur varierer, skal den præcise muskel, hvorfra prøver blev udtaget, oplyses.

---

[7] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer.

Klager gør i forhold til konklusionen i artiklen gældende, at motion ikke fremkalder et fald i IL-6-niveauer.

5.6.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser vedrørende studiepopulationen til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1.

Indklagede gør gældende, at for at undgå dobbelt-offentliggørelse af data, rapporterede forfatterne (men viste ikke) plasma-IL-6-niveauer fra den oprindelige undersøgelse, og de anførte den korrekte reference.

Indklagede anfører vedrørende Klagers bemærkning om fig. 3D, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere humant studie for at undersøge et nyt videnskabeligt spørgsmål. Ifølge Indklagede inkluderede forfatterne referencen fra denne undersøgelse i diskussionen (ref. 38), men de nævnte ikke den oprindelige undersøgelse i metodeafsnittet.

I forhold til Klagers påstand om uetisk udførelse af undersøgelsen gør Indklagede gældende, at undersøgelsen er blevet godkendt af den etiske komité.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsier opnået fra musculus quadriceps, der repræsenterer en blanding af type 1 og type 2 fibre. Indklagede gør gældende, at idet IL-6-receptorprotein syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel i fibertypeudtryk.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende Ct-værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at Ct-værdien for IL-6-receptor-mRNA i gennemsnit er 33,5 før træning, mens den er 31,3 5 timer efter træning, hvilket ifølge Indklagede viser en klar stigning i mængden af IL-6-receptor-mRNA.

Indklagede påstår i forbindelse med beskrivelsen af museeksperimentet, at detaljeringsgraden er en vurderingssag.

Indklagede anfører, at forfatterne i begyndelsen af diskussionen skrev følgende "Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. 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). Expression of the IL-6 receptor may therefore be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse". Det er Indklagedes opfattelse, at dette afsnit er selvforklarende.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men den konklusion, at udøvelsen regulerer IL-6-receptor-mRNA-udtryk, er solid.

Indklagede bemærker, at forfatterne har ikke-publicerede data, der viser, at humane muskelbiopsier og humane primære muskelcellekulturer udtrykker IL-6-receptorprotein målt ved Western blot (Scheele et al, ikke-publicerede data).

5.7 Artikel 6

5.7.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles"*

Klager påstår, at der i modsætning til artikel 1 i den foreliggende undersøgelse blev fundet IL-6 i hvilende muskelfibre, og at denne væsentlige forskel mellem fund i den foreliggende og tidligere undersøgelse ikke blev nævnt af forfatterne, og at der derfor ikke blev gjort forsøg på forklaring heraf.

Klager gør gældende, at der i titel, abstrakt og i slutningen af diskussionsafsnittet lægges vægt på specificiteten af cytokinudtrykket i forskellige muskelfibertyper, mens budskabet i starten af diskussionsafsnittet er mere tvetydigt. Klager påstår, at det ikke er muligt for læseren at evaluere de underliggende beviser, da det ikke fremgår, hvordan snit blev evalueret (antal fibre per snit - og om det skete af mere end én undersøger), og forsøg på at kvantitere fundene blev ej heller forsøgt.

Diskrepansen mellem indholdet af cytokin-mRNA og protein blev ifølge Klager foreslået at bero på en posttranskriptorisk regulering, men Klager påstår, at for at retfærdiggøre hovedkonklusionen om cytokinudtrykkets fibertypespecificitet samt for at belyse diskrepansen i cytokinprotein og mRNA burde in situ hybridisering være foretaget og sammenlignet med fibertypesammensætningen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at Myosin Heavy Chain1-mRNA-niveauet (MHC1-mRNA-niveauet) afspejlede det tilsvarende proteinniveau vurderet ud fra fibertyper. Klager påstår, at dette ikke er helt korrekt, idet indholdet af dette protein var betydeligt højere i soleus sammenlignet med vastus lateralis-musklen, mens det tilsvarende ikke var tilfældet for mRNA-indholdet.

Klager henviser til kommentaren til artikel 7 og 10 vedrørende genbrug af materiale og data.

5.7.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede anfører, at som tidligere påpeget antager Klager, at IHC-teknikken er kvantitativ, hvilket ifølge Indklagede er forkert. Indklagede påstår, at styrken ved

brug af IHC er, at den tilvejebringer information om lokaliseringen af et givent protein.

Indklagede gør tillige gældende, at optimal farvning afhænger af en række faktorer, herunder antistoffortyndingen, farvestoffer, præparation og/eller fiksering af celler/væv, samt inkubationstiden ved antistof/reagensfarvning. Ifølge Indklagede er IHC ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure. Om et lav-udtryk er synlig i billedet eller ej afhænger ifølge Indklagede af forskellige tekniske forhold, samt hvordan fotografering og den følgende billedredigering udføres. Indklagede gør gældende, at den omstændighed, at et protein vurderet ved en kvalitativ metode er synlig i et studie udført i 2005 og ikke i et andet studie gennemført i 2002, ikke er et oplagt emne til diskussion.

Indklagede gør gældende, at parallelle snit blev bedømt, og at forfatterne ikke gjorde forsøg på at kvantitere, hvor mange muskelfibre der ville udtrykke et givet cytokin.

Indklagede henviser til egne bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at brug af *"in situ hybridisering"* ville have muliggjort bestemmelse af, om muskelfibre i sig selv producerede/udtrykte cytokinprotein, hvorimod denne teknik ikke ville tillade forfatterne at konkludere noget omkring den posttranslatoriske modifikation.

Indklagede gør gældende, at forfatterne har vist, at triceps-, quadriceps-, og soleus- musklerne er forskellige med hensyn til den relative fordeling af type 1 og 2 fibre. Hvad angår MHC2-mRNA, fandt forfatterne ifølge Indklagede den forventede fordeling, hvorimod de havde forventet at finde et lidt højere niveau af MHC1-mRNA i soleus-musklen. Indklagede gør gældende, at en sådan biologisk variation ikke er sjælden, og at man kunne argumentere for, at det ville være ude af proportioner at drøfte dette i detaljer.

Indklagede gør gældende, at da det var CIM-personale, der udførte alle eksperimenter, finder Indklagede det usandsynligt, at Medforfatter 1 har kunnet påvirke konklusionen fra dette studie.

5.8 Artikel 7

5.8.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscle"*.

Klager gør gældende, at forsøgspersonerne, eksperimentelle protokoller og materialet, der anvendes i artiklen, er det samme, som anvendes i artikel 6 (og artikel 10) og at samme data var inkluderet i begge (alle tre) artikler. Dette genbrug er ifølge Klager ikke rapporteret i nogen af artiklerne.

Ifølge Klager baserer artiklen sig i vid udstrækning på en sammenhængsanalyse (correlation analysis) mellem på den ene side mRNA-indholdet i forskellige metaboliske gener bestemt ved muskelbiopsier og på den anden side % type 1 fibre i biopsierne. Klager påstår, at målinger fra alle forsøgspersoner og de tre muskler var inkluderet i hver analyse. Klager gør gældende, at dette ikke er den korrekte statistiske tilgang, da hvert individ kun kan bidrage med et par målinger til analysen.

Klager gør endvidere gældende, at artiklens konklusion om, at visse metaboliske gener er fibertypespecifikke, ikke er understøttet af sammenhængsanalysen. Til støtte for sin påstand anfører Klager, at man i artiklen fandt signifikante sammenhænge mellem mRNA og % type 1 fibre, fordi % type 1 fibrene varierede meget, selvom det tydeligt fremgår af dataplottene, at en sådan sammenhæng ikke fandtes i de individuelle muskler.

Klager påstår endvidere, at data fra soleus-musklen hos en af de syv forsøgspersoner ikke blev inkluderet i sammenhængsanalysen, og at begrundelsen herfor ikke blev fremført i artiklen.

5.8.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og at forfatterne ikke havde til hensigt at skjule dette.

Indklagede gør endvidere gældende, at bestemmelsen af MHC-fibertypefordeling i de tre muskler ikke var et nyt fund i nogen af artiklerne og blot blev brugt som bekræftende information for at demonstrere, at de aktuelle prøver kunne benyttes som en model for undersøgelse af MHC-fibertypefordelingens betydning for indholdet af mRNA for udvalgte metaboliske proteiner.

Indklagede erklærer sig enig i, at der er mange måder, hvorpå data fra forskellige subgrupper kan visualiseres. I den forbindelse gør Indklagede gældende, at præsentationen af data i artiklen er meget gennemsigtig, idet hvert individuelt datasæt er vist.

5.9 Artikel 8

5.9.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle"*.

Ifølge Klager fremgår det af beskrivelsen i metodeafsnittet, at farvning af IL-8-receptoren og efterfølgende undersøgelse og registrering følger samme procedurer, som anvendtes i de forudgående artikler: "primary antibody against receptor, detection by secondary biotinylated antibody and streptavidin-biotin-peroxidase complex; examination by light microscopy".

Klager påstår, at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet.

Ifølge Klager blev resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden tidligere var blevet beskrevet.

Klager gør således gældende, at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet.

Klager gør endvidere gældende, at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (eksempelvis af mere end en person eller blindet)

Ifølge Klager burde Western blot af receptorproteinet være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile.

Klager anfører, at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel. Klager gør gældende, at dette er i modstrid med figur 2, hvoraf det ifølge Klager fremgår, at receptoren primært var begrænset til sarcolemma (membran der omgiver muskelfibrene) eller det tilstødende cytoplasma.

Klager anfører endvidere, at artiklen konkluderer, at 21 timer efter træning[8] var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til niveauet før træning. Dette er ifølge Klager i modstrid med figur 2.

Klager gør gældende, at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lavt udtrykt eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter (s. 236 i artiklen), er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne.

Ifølge Klager var en anden konklusion i artiklen, at "*exercise induces CXCR2 mRNA and protein expression in the vascular endothelial cells of the muscle fibers (cf. Abstract)*". Klager påstår i den forbindelse, at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi in situ hybridisering ikke blev udført.

Ifølge Klager fremgår det af diskussionsafsnittet, at de foreliggende fund af forøgelse af IL-8-receptor-mRNA og protein i muskel er forbundet med fundet i artikel 3 af en udledning af IL-8 fra muskel, og det foreslås, at IL-8 har en lokal rolle i muskel ("*local role of IL-8 in muscle*"). Klager gør i den forbindelse gældende, at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun blev fundet i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel først fandtes efter træning.

---

[8] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer.

Klager påstår, at implikationen af fortolkning af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret. Klager gør endvidere gældende, at det lave CXCR2-RNA-niveau ikke var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1. Dette kan ifølge Klager ikke vise ratioer mellem målinger i absolutte mål, men er formentlig i stedet udtryk for brugen af en form for normaliseringsprocedure, der ikke er nærmere beskrevet.

Klager gør gældende, at data blev præsenteret som geometrisk middelværdi ± S.E.M. (*standard error of the mean*), men ifølge Klager er spredningen i figur 1 symmetrisk omkring middelværdierne.

5.9.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede påstår sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende studiepopulationer.

Indklagede gør gældende, at IHC-undersøgelsen af skeletmuskelsnit for CXCR2 som vist i figur 2 blev foretaget af Medforfatter 1. Indklagede anfører i den forbindelse, at der kunne være anført flere detaljer i metodeafsnittet.

I forhold til Klagers påstand om, at Western blot burde være foretaget, gør Indklagede gældende, at deres laboratorium ikke kunne udføre Western blot på daværende tidspunkt.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-udtryk.

Indklagede gør gældende, at det tydeligt fremgår af figur 1, at spredningen ikke er symmetrisk. Dette stemmer ifølge Indklagede overens med det faktum, at når data udtrykkes som geometriske middelværdier, er spredningen ikke symmetrisk.

Indklagede påstår, at der er overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i studiet. Indklagede anfører dog, at det usikkert, hvorvidt man kan stole på IHC, da denne blev foretaget af Medforfatter 1.

Indklagede gør gældende, at forfatterne er overbeviste om, at træning opregulerer udtrykket af CXCR2-mRNA-niveauer, da de har reproduceret disse resultater i museeksperimenter, hvor der demonstreres en robust forøgelse af CXCR2 i skeletmuskelen (Pedersen L et al, data not published).

5.10 Artikel 9

5.10.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases"*.

Klager påstår, at det i artiklen gentagne gange anføres, at kontroller blev matchet med patienter efter alder, køn og BMI. Ifølge Klager, indikerer udsagnet i metodeafsnittet, om at kontrolprøver blev ekskluderet som følge af højere BMI end 30, dog, at en ægte ("genuine") matchningsprocedure ikke blev foretaget. Klager påstår endvidere, at kontrolindividerne ikke blev tilfældigt udvalgt, og derfor er den statistiske analyse for forskelle i alder, køn og BMI mellem patienter og kontrolprøver ikke korrekt.

Klager gør gældende, at rationalet i artiklen for at inkludere rygere i kontrolgruppen, selvom et inklusionskriterium for patienter var ikke-rygning i mindst 2 måneder, er uklart, og at data ikke blev diskuteret vedrørende påvirkningen af vedvarende rygning.

I forhold til at fire patienter ifølge Klager var i behandling med perorale steroider, gør Klager gældende, at det ikke blev rapporteret, hvorvidt cytokinforekomst var forskellige for disse og andre patienter.

Klager gør gældende, at det er forvirrende, at ATPase-farvning for fibertypeidentifikation beskrives i to forskellige dele af artiklen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at muskelsnit blev farvet for IL-8 (s. 164). I den forbindelse gør Klager gældende, at det er overraskende, at IL-8-resultater, i modsætning til IL-18-resultater, ikke blev rapporteret og sammenlignet med gruppens tidligere IL-8-fund.

Klager påstår, at der er en diskrepans mellem figur 3 og figur 4. Ifølge Klager illustrerer figur 3, at IL-18- og Caspase-1-niveauer var meget lave eller fraværende i muskelfibre fra raske forsøgspersoner, hvorimod der var et forøget udtryk af disse peptider i patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (COPD), hovedsagligt forekommende i type 2 fibre. Ifølge Klager illustrerer figur 4, at TNF-α og IL-6-indhold også var meget lavt i kontrolprøverne, hvorimod en forøgelse af TNF-α blev fundet i patienter, hovedsagligt lokaliseret i type 2 fibre. Ifølge Klager anføres det, at IL-1-β næsten ikke udtrykkes i nogen af grupperne, hvilket er overraskende, idet det anføres, at IL-1-β og IL-18 er nært forbundne, og begge aktiveres af Caspase-1, hvilket var forøget i COPD-patienter.

Ifølge Klager var IL-18-mRNA-niveauer i muskel – vist i figur 2 uden enheder – også højere i patienter end i kontrolprøverne. Klager gør gældende, at i modsætning til denne overensstemmelse mellem mRNA og protein blev en signifikant forskel af lignende størrelsesorden i IL-18-mRNA mellem rygende og ikke-rygende kontrolprøver (fig. 2) ikke ledsaget af en forskel mellem disse grupper i histokemisk påvist IL-18-protein (fig. 3). Dette fund blev ifølge Klager ikke diskuteret.

Ifølge Klager blev der også observeret manglende overensstemmelse mellem mRNA- og proteinudtryk for TNF-α, hvor mRNA-niveauer i muskel var mindst lige så høje i kontrolprøverne som i patienterne (fig. 2). Ifølge Klager blev det antydet, at dette muligvis reflekterede en negativ *feedback* af forhøjet TNF-protein på TNF-α-transskription, men efter Klagers opfattelse ville en sådan mekanisme ikke være i stand til at inhibere en initial øgning i mRNA.

Klager gør gældende, at der også var mangel på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund, for så vidt angår IL-6, hvilket forfatterne tilsyneladende ikke opdagede. Klager påstår således, at IL-6-mRNA var identisk mellem grupperne (fig. 2), hvorimod histokemisk påvist IL-6-protein blev beskrevet som meget lavt i kontrolprøverne og som reduceret til under kontrolniveau for COPD-patienter. Ifølge Klager kræver de skildrede fund en grundigere beskrivelse af evalueringen af de IHC-data. Endvidere gør Klager gældende, at Western blot skulle være foretaget for at bekræfte de histokemiske fund.

Klager påstår, at de præsenterede værdier for plasmaniveauerne af IL-8[9] er 2-4 gange højere i abstraktet end i figur 1.

Klager gør endvidere gældende, at fordi forøget skeletmuskeludtryk af IL-18 blev fundet i COPD-patienter med normal vægt, blev det konkluderet (jf. abstrakt), at IL-18 potentielt er involveret i COPD-forbundet muskelforfald. Ifølge Klager synes den modsatte konklusion mere oplagt. Klager påstår således, at på trods af forøget IL-18-udtryk var der ikke sket forfald, selv ikke hos to patienter, der modtog oxygen terapi, og seks patienter, der ventede på lungetransplantation. I den sammenhæng er det ifølge Klager overraskende, at en sammenligning mellem de observerede ændringer i forskellige cytokinmålinger og muskelhistologi og de kliniske forhold for patienter ikke blev foretaget.

Klager gør gældende, at der udover manglende enheder for mRNA (figur 2) også mangler enheder for BMI og BMD (tabel 1) og for fiberstørrelse (tabel 2). Herudover gives der ifølge Klager ikke P-værdier i tabel 1.

5.10.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at forfatterne valgte at ekskludere overvægtige patienter. Indklagede påstår, forfatterne besluttede at matche grupperne for BMI med det formål at ekskludere alvorlig slut-stadie COPD.

Indklagede anfører, at forfatterne finder det meget oplagt, at fortsat rygning er et problem/spørgsmål inden for COPD's patofysiologi.

Indklagede påstår, at ekskluderingen af de fire patienter ikke havde indflydelse på nogen inflammationstegn.

Indklagede gør gældende, at selvom forfatterne ikke inkluderede data fra fedtvæv, valgte de at informere læserne om, at der også blev isoleret RNA fra dette væv.

Indklagede erklærer sig enig med Klager i, at informationen vedrørende IL-8-farvning er irrelevant.

---

[9] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Det er således udvalgets opfattelse, at der skal stå "IL-18" i stedet for "IL-8".

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende manglen på sammenhæng mellem mRNA og protein.

Indklagede påstår, at plasma-IL-8 ikke blev målt i dette studie.

Indklagede erkender, at IL-18-niveauerne i abstraktet og figur 1 ikke stemmer overens. Indklagede anfører, at forfatterne er meget bekymrede og undskyldende overfor det faktum, at de ikke opdagede denne fejl noget før. Indklagede påstår, at forfatterne af artiklen lavede to analyser af plasma-IL-18, fordi der pga. tekniske fejl manglede værdier i den første analyse. Indklagede gør gældende, at de må have blandet de to analyser sammen ved en fejl, således at resultaterne fra analyse nr. to optræder i abstraktet og analyse nr. 1 optræder i figur 1. Indklagede anfører, at forfatterne vil skrive et erratum til tidsskriftet. [10]

Indklagede gør gældende, at ovenstående er en utilsigtet fejl og ikke repræsenterer aktiv manipulation.

Indklagede påstår, at konklusionen er underbygget og balanceret i forhold til formålet med artiklen. Indklagede gør gældende, at man kunne argumentere for, at det ville have været ukorrekt at foretage en analyse af en association mellem IL-18 og fx kapillarisation, idet forfatterne ikke havde opstillet en hypotese herfor.

Indklagede påstår, at P-værdier fremgår af resultatafsnittet.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke fuldt ud kan udelukke, at IHC-data er fejlagtige, idet Medforfatter 1 delvist foretog dette arbejde.

Indklagede påstår, at der i studiet er overensstemmelse mellem qPCR og IHC for IL-18. Indklagede gør endvidere gældende, at artiklens resultater stemmer overens med et andet studie (Plomgaard et al, Diabetologia, 2007 Dec;50(12):2562-71. Epub 2007 Oct 10.), hvor man fandt, at TNF-α-proteinudtryk er øget i muskelbiopsier fra patienter med type 2 diabetes, men at TNF-α-mRNA ikke var øget.

5.11 Artikel 10

5.11.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition"*.

Klager påstår, at muskelbiopsier og data fra et tidligere studie (artikel 6 og 7) tilsyneladende er blevet genbrugt i denne artikel, uden at der oplyses herom. Til

[10] Udvalget bemærker, at der er blevet udstedt et erratum til artiklen. Dette erratum er publiceret online den 13. november 2011.

støtte herfor anfører Klager, at protokollen i studie 1 var den samme som i artikel 6 og 7. Klager gør gældende, at det tilsyneladende fremgår af billedteksten til figur 2 og afsnittet vedrørende fibertypesammensætning under resultatafsnittet (s. 310), at den histokemiske undersøgelse kun blev foretaget på 7 forsøgspersoner ligesom i artikel 6 og 7, selv om det i metodeafsnittet anføres, at 14 forsøgspersoner deltog i studiet. Klager gør endvidere gældende, at forekomsten af type 1 fibre i hver af de tre muskler, der blev undersøgt (s. 310), var præcis den samme som i artikel 7.

Klager gør gældende, at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (s. 310). Ifølge Klager rapporteres samme fund i artikel 7, og Medforfatter 1 leverede kun fibertype- og ikke MHC-data. Klager påstår således, at det er uklart, om den oprindelige gruppe fra artikel 6 og 7 bestående af syv forsøgspersoner blev suppleret med syv nye forsøgspersoner, eller om 14 nye forsøgspersoner ikke bidrog til histokemien.

Klager påstår, at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2).

Klager gør således gældende, at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt.

Klager påstår, at det anføres i artiklen, at nabosnit blev farvet for fibertype og identiske fibre henholdsvist farvet for IL-15 og fibertype, angiveligt markeret med stjerne. Ifølge Klager stemmer dette ikke overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske.

Ifølge Klager blev der i figuren (fig. 2) foretaget en sammenligning mellem et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit. Klager gør gældende, at disse snit burde have været nabosnit, hvilket de tydeligvis ikke var. Klager gør endvidere gældende, at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (fx antal af vurderede fibre? mere end en undersøger?).

Klager påstår, at IL-15-mRNA i studie 1 var betydeligt højere i triceps end i soleus-muskel, og at værdier i vastus lå mellem disse, men ifølge Klager viser Western blot og IHC, at IL-15-proteinniveauerne ikke var forskellige for de tre muskler.

Ifølge Klager fandt forfatterne i studie 2 en forøgelse af IL-15-mRNA ved 24 timer, hvorimod man ikke fandt en ændring i IL-15-protein bestemt ved Western blot (histokemi blev ikke foretaget). Klager gør gældende, at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus.

Ifølge Klager blev manglen på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter tilskrevet forekomsten af transskription uden translation, hvilket efter Klagers opfattelse er en meget utilfredsstillende forklaring.

5.11.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at forfatterne inkluderede muskelbiopsier fra 14 individer, som det fremgår af metodeafsnittet. Syv af disse individer var ifølge Indklagede også inkluderet i artikel 6. Indklagede påstår, at der ikke gives reference til artikel 6 i metodeafsnittet, fordi antallet af forsøgspersoner (n) var dobbelt så højt i nærværende studie, og derfor var persondata ikke ens i de to artikler. Indklagede hævder, at forfatterne tydeligt angiver, at støttedata vedrørende fibertypefordeling og IHC relaterer sig til analyser udført på n=7.

Indklagede medgiver, at muskelfibrene i figur 2C er en smule ude af position sammenlignet med figur 2D. Indklagede gør dog gældende, at dette ikke influerer på konklusionen om, at det lader til, at IL-15 udtrykkes ens af fibertyper og i forskellige muskelgrupper.

Ifølge Indklagede har Klager misforstået figur 2. Indklagede gør således gældende, at figurerne er medtaget for at vise et billede med og uden IL-15-farvning (Ba, Bb, Bc)

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret heri.

5.12 Artikel 11

5.12.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes"*.

Klager påstår, at denne artikels resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen. Klager gør således gældende, at en hovedkonklusion i artikel 6 var, at i det basale stadie udtrykkes TNF-α i skeletmuskel, dog kun i type 2 fibre, hvorimod det tilsyneladende fremgår af figur 3, at der ikke kunne demonstreres en TNF-α-farvning ved studie af kontrolpersoner i det basale stadie.

Ifølge Klager konkluderes det i artiklen, at TNF-α er forøget i skeletmuskel fra type 2 diabetikere, særligt i en udefineret undergruppe af type 2 fibre. I forhold til konklusionen i artikel 6 finder Klager det overraskende, at forfatterne fremhæver forekomsten af TNF-α i type 2 fibre frem for det faktum, at tilstedeværelsen af TNF-α i type 1 fibre hos type 2 diabetikerne var i modstrid med deres tidligere fund af, at disse fibre ikke indeholdt TNF-α i raske forsøgspersoner.

Klager gør endvidere gældende, at den markante forskel i TNF-α-farvning af muskelfibre mellem diabetikerne og kontrolpersonerne som vist i figur 3 er i modstrid med de præsenterede Western blot-data, ifølge hvilke TNF-α-proteinindholdet i muskel i gennemsnit var højst dobbelt så højt i diabetikere som i kontrolpersonerne (fig. 2). Klager påstår, at dette faktum ikke blev bemærket.

Klager gør gældende, at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (antal fibre pr. snit, procent af type 2 fibre med forøget TNF-α i diabetikere, mere end een undersøger, og om vævssnittene var kodede for undersøgeren eller ej).

Klager gør endvidere gældende, at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum, der anvendes til at blokere potentielt ikke-specifikke bindinger af de primære og sekundære antistoffer.

Ifølge Klager fandt man i artiklen en 'kløvet' form af TNF-α-protein i muskel i tillæg til membranbundet proTNF-α, og ifølge teksten og de viste blots (fig. 2) var mængderne af proTNF større end dem i den kløvede form. Klager påstår, at dette er i modstrid med figur 2, B og C, hvor værdier blev udtrykt i forhold til β-actin-protein, og hvor den omvendte relation ser ud til at gælde. Klager gør endvidere gældende, at det fremgår af resultat- og diskussionsafsnittet, at niveauer for begge former var højere hos diabetikere end hos kontrolpersoner, og at TNF-α var forhøjet i diabetikeres muskler sammenlignet med kontrolpersoner uafhængigt af omfanget af overvægt. Dog fremgår det ifølge Klager af figur 2B og resultatafsnittet, at forskellen ikke var signifikant for proTNF i ikke-overvægtige forsøgspersoner. Klager påstår, at billedteksten til figuren fastslår, at en one-way ANOVA blev benyttet, men at dette står i kontrast til resultatet beskrevet i billedteksten og i statistikafsnittet.

Klager gør gældende, at diskrepansen mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer i artiklen forsøgsvist blev tilskrevet posttransskriptorisk regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback hæmning af mRNA.

Ifølge Klager fremgår det af indledningen og metodeafsnittet, at et "case-control" design blev anvendt. Klager gør gældende, at dette ikke er korrekt, idet kontrolpersonerne blev behandlet som en gruppe og ikke blev individuelt matchet med patienterne.

Klager gør gældende, at VO2 max- og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variable ikke.

Klager gør gældende, at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af, at denne sammenhæng ikke var signifikant for kontrolpersonerne. Klager påstår endvidere i den forbindelse, at sammenhængskoefficienten for diabetikere kun var 0,3, og bedømt ud fra de præsenterede p-værdier skønnes denne værdi meget lav, når der justeres for diverse confounders.

Klager gør gældende, at spredningen på estimatet for adskillige variable var meget lille. Klager påstår således, at det i lyset af de små spredninger er overrasken-

de, at det var muligt at etablere signifikante sammenhænge, fx var 95 % "confidence interval" for sTNFR2 mindre end 2 % i raske forsøgspersoner, og alligevel blev denne variabel signifikant korreleret med HOMA2-IR.

5.12.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at der i studiet er inkluderet klinisk studiemateriale bestående af i alt 199 deltagere (patienter og kontrolpersoner). Ifølge Indklagede fremstår det klart, at mRNA fra muskelbiopsier er opnået fra 84 kontrolpersoner og 83 diabetiske patienter. Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne foretog yderligere analyser (Western blot og IHC) i en sub-gruppe af individer (n=8 i hver af fire grupper), og at denne information videregives til læseren.

Indklagede påstår, at IHC-billedet blev inkluderet for at give et indtryk af, hvorvidt muskelceller udtrykte TNF-protein. Ifølge Indklagede inkluderede fokus for diskussionen ikke IHC-data pga. de mange andre resultater, der fremkom i dette store studiemateriale.

Indklagede gør gældende, at IHC-teknikken ikke er kvantitativ, og derfor er det ikke korrekt at diskutere afvigelser mellem fund opnået ved den kvantitative Western blot-metode og fund opnået ved IHC.

Indklagede anfører, at formålet med artiklen ikke var at beskrive, hvor mange fibre der udtrykker cytokinet, men derimod at få et indtryk af, om cytokiner blev udtrykt af muskelceller. Ifølge Indklagede repræsenterer IHC-figuren støttedata.

Indklagede gør gældende, at pladsmangel gjorde, at forfatterne ikke kunne give dybdegående beskrivelser af de sub-grupper, der undergik yderligere analyse.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke gav alle detaljer ved opsummeringen af data i begyndelsen af diskussionsafsnittet, men at figur 2 ifølge Indklagede giver læseren et klart overblik herom.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende sammenhængen mellem mRNA- og proteinniveauer.

Indklagede anfører, at der blev anvendt et *"case-control"*-design i studiet.

Indklagede gør gældende, at en multivariatanalyse blev foretaget, og at fem forskellige modeller blev præsenteret. Indklagede påstår, at plasma-TNF er signifikant sammenhængende med insulinsensitivitet i alle modellerne. Ifølge Indklagede inkluderede kontrolgruppen ikke individer med forringet glukosetolerancetest og repræsenterer derved en homogen gruppe i forhold til insulinsensitivitet. Ifølge Indklagede medfører dette, at en korrelation mellem plasma-TNF og insulinsensitivitet ikke kan forventes.

Indklagede anfører, at data udtrykkes som middelværdier og SEM.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret.

5.13 Artikel 12

5.13.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to concentration and enhances fat oxidation vis activation of AMP-activated protein kinase"*.

Klager gør gældende, at metodeafsnittet ikke nævner kontrolpersoner i hvile, men at sådanne kontrolpersoner nævnes i resultatafsnittet og i billedteksten til figur 1 og 2. Klager påstår, at analysen af hvilekohorten præsenteres, men at oprindelsen og sammensætningen af kohorten ikke beskrives.

Klager påstår endvidere, at usikkerheden vedrørende oprindelsen af studiepopulationen understøttes af, at blodpladetallene i figur 2 ikke gives i absolutte tal - men som en procentdel af baseline-værdierne. Klager gør gældende, at antallet af forsøgspersoner i figur 2 var ti og i figur 1 var otte, hvilket betyder at antallet af forsøgspersoner i figur 2 er højere end antallet beskrevet i metodeafsnittet. Ifølge Klager er det bemærkelsesværdigt, at alder, vægt og højde for de otte forsøgspersoner i artiklen er de samme som de 15 personer i artikel 8.

Klager gør gældende, at det er overraskende i forhold til fundene i artiklen vedrørende Brain-derived neurotrophic factor-protein (BDNF-protein) efter 24 timers træning, at BDNF-protein i trænende forsøgspersoner ikke blev målt hyppigere før og efter 24 timer-punktet, og at det ikke blev målt i hvilende kontrolpersoner.

Klager tvivler på, hvorvidt den observerede 1,5 (-3) gange forøgelse af BDNF-mRNA kan sammenkædes med 50 % forøgelsen af BDNF-protein, fordi tidligere studier af rottemuskulatur ifølge Klager viser, at en 5 gange forøgelse af BDNF-mRNA ikke blev fulgt af en forøgelse af protein. Ifølge Klager styrker det immunoblot, der illustrerer disse fund, ikke tiltroen til målingerne, idet β-actin-indhold og billedkontrast varierer betydeligt mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne.

I forbindelse med at C2C12 "myotubes" blev elektrisk stimuleret til sammentrækning in vitro i timer, påstår Klager, at forfatterne ikke diskuterede den observerede forskel mellem "myotubes" og menneskelig muskel i forhold til fundet af en 70 % forøgelse af både BDNF-mRNA og protein i den afsluttende fase af sammentrækningerne. Ifølge Klager konkluderes det, at det er sandsynligt, at muskelafledt BDNF "works in an autocrine and/or paracrine manner". Klager påstår, at forfatterne ikke nævner, at dette er i modstrid med, at de ikke fandt en forskel i udledningen af BDNF til mediet i sammentrækningsbehandlet versus kontrol C2C12-celler. Klager gør gældende, at fordi data ikke blev vist, kan det ikke vurderes, hvorvidt en udledning overhovedet fandt sted.

Klager påstår, at det i forbindelse med IHC for BDNF-protein ikke rapporteres, hvordan snittene blev udvalgt, hvor mange fibre de repræsenterede, og hvordan de blev vurderet. Ifølge Klager ser farvningen for 24 timer efter træning mærkelig ud og overskrider tilsyneladende 50 % forøgelsen af BDNF fundet ved Western blot. Klager gør gældende, at dette ikke kommenteres af forfatterne.

Klager påstår, at det faktum, at BDNF-mRNA-niveauer i vastus-muskel i studiet formentlig var meget lave, ikke fremgår klart for læseren, fordi niveauerne præsenteres efter en form for normaliseringsprocedure, der ikke bliver beskrevet.

Ifølge Klager kunne en signifikant forøgelse i mRNA-niveau demonstreres ved AUC (*"area under curve"*), men beregningsproceduren og de beregnede antal blev ikke rapporteret.

Klager påstår, at den i bedste fald lave numeriske forøgelse af BDNF-mRNA, bedømt ud fra figur 1, der kun ligger lige over meget lave grundniveauer, ikke kan redegøre for den udbredte forøgelse i intramyocellulær BDNF som indikeret ved IHC-fundene.

I forhold til den ifølge Klager signifikante forøgelse af fedtoksideringen i L6-myotubes stimuleret med BDNF (figur 4) gør Klager gældende, at illustreringen af forøgelsen var misvisende, fordi y-aksen ikke begynder ved nul. Endvidere påstår Klager, at spredningerne var overraskende lave og varierede mellem lignende eksperimenter (SEM var omkring 1,4 % i panel e og op til 4,3 % i panel d).

Ifølge Klager foreslår forfatterne, at BDNF forøger fedtoksidering ved stimulering af skiftevis AMPK og ACC, selv om L6-myotubes-ACC blev fosforyleret ved en lavere dosis BDNF end AMPK (figur 4), hvorimod ACC i isoleret rottemuskel blev fosforyleret tidligere end AMPK ved behandling med BDNF (figur 5).

5.13.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede accepterer Klagers kritik af, at den første del af metodeafsnittet ikke indeholder en præcis beskrivelse af studiematerialet. Indklagede gør gældende, at forfatterne i forbindelse med en tilpasning i forhold til pladskrav ved en fejl udelod beskrivelsen af det ene af to studier. Indklagede påstår, at et studie blev foretaget kun til brug for nærværende artikel, og at dette studie ikke er anvendt i andre publikationer. Studiet inkluderede ifølge Indklagede 10 forsøgspersoner, der trænede, og 10 forsøgspersoner der hvilede. Ifølge Indklagede blev der udtaget muskelbiopsiprøver fra vastus lateralis på tidspunkterne 0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h. Dette materiale ledte ifølge Indklagede til de data, der fremgår af figur 1A, 1B, 1D og figur 2.

Indklagede anfører, at forfatterne vil gøre det pågældende tidsskrift opmærksom på ovenstående.[11]

Indklagede påstår, at forfatterne pga. utilstrækkeligt muskelprotein (pga. nedbrud af fryser) inkluderede materiale fra et tidligere studie (n=8, kun træning) til brug for Western blot. Beskrivelsen i metodeafsnittet i den oprindeligt publicerede artikel refererer ifølge Indklagede til det sidstnævnte materiale.

Indklagede gør gældende, at forskelle i størrelsen af ændringer mellem mRNA- og proteinniveauer er almindelige, idet proteinudtryk involverer en balance mellem translatorisk effektivitet/virkningsgrad og proteinomsætning og stabilitet.

Indklagede påstår, at forfatterne præsenterer data, som de er og uden overfortolkning. Ifølge Indklagede anvendte de AUC efter råd fra deres statistiker.

Indklagede anfører, at det er uklart, hvad Klager mener med "billedkontrast" i forhold til sit klagepunkt om variation mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne vedrørende β-actin-indhold og billedkontrast, idet det repræsentative blot er det originale og ikke sammensat af resultater fra forskellige eksperimenter. Indklagede gør således gældende, at der er tale om et enkelt billede, og derfor kan hver bane ikke være manipuleret i forhold til andre baner.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende autokrin og parakrin signalering. Indklagede gør gældende, at data fra celleforsøgene ikke blev fremlagt, fordi forfatterne ikke fandt nogen ændringer i BDNF i mediet.

Indklagede påstår, at IHC kun blev foretaget for at opnå en indikation af, om BDNF-udtryk kunne være forøget i muskelfibre. Indklagede påstår, at forfatterne valgte at vise IHC-billedet fra den person, der havde det mest påfaldende mRNA-respons. Ifølge Indklagede havde denne person tilsyneladende også det mest udtalte BDNF-proteinrespons. Indklagede gør således gældende, at forfatterne viste det IHC-billede, der bedst underbyggede opfattelsen af, at forøgelsen i BDNF-udtryk 24 timer efter træning rent faktisk var intramyocellulær (figur 1D).

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende reguleringen af mRNA og protein og vedrørende præsentation af mRNA-niveauer som normaliserede værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at synspunktet om, at en Ct-værdi på 37 er en kritisk værditærskel, ikke deles af alle molekylærbiologer. Indklagede gør gældende, at forfatterne beskriver deres data uden overfortolkning.

Indklagede påstår, at der i litteraturen er mange indikationer på, at skeletmuskel i gnavere udtrykker BDNF, og at kontraktioner stimulerer en opregulering af dette udtryk. Indklagede anfører, at forfatterne finder det højest sandsynligt, at menneskelig skeletmuskel responderer på lignende vis, og derfor konkluderer forfatterne, at deres data er konsistente med den publicerede litteratur.

---

[11] Udvalget konstaterer, at der den 10. januar 2012 er udstedt et erratum til artiklens metodeafsnit.

Indklagede gør gældende, at der intet misledende er ved, at y-aksen i figur 4 ikke starter ved 0. Indklagede påstår, at forfatterne ikke forsøgte at skjule, at aksen omfattede fra 2-2,6 mg/protein/pr. time, hvilket klart indikeres i figuren. Ifølge Indklagede er målingen udtryk for en 'rate' og ikke en akkumulering, hvilket antyder, at ændringerne er hårfine men konsistente og statistisk relevante.

Ifølge Indklagede udførtes der ét eksperiment i en rotte-fuldmuskel ex vivo og ét eksperiment i en muskelcellelinje in vitro. Det faktum, at responskinetikken i to vidt forskellige modelsystemer er noget forskellig, bør ifølge Indklagede ikke være overraskende.

Indklagede gør gældende, at det vigtige er, at AMPK/ACC blev fosforyleret, når enten muskelceller eller hele muskelstykker stimuleredes af BDNF, og at fedtoksideringen ("palmitate oxidation") var forøget i begge uafhængige modelsystemer. Indklagede gør endvidere gældende, at effekten af BDNF på fedtforbrændingen blev elimineret, når AMPK blev blokeret af to meget forskellige interventioner (farmakologisk blokade og genetisk adenovirus). Indklagede påstår således, at de kombinerede data klart indikerer, at BDNF øger fedtforbrændingen i muskelceller via aktivering af AMPK.

6 Regelgrundlag

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 med tilhørende bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen).

Definitionen af videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af UVVU-bekendtgørelsens § 2:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:
1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

UVVU's kompetenceområde er blandt andet beskrevet i UVVU-bekendtgørelsen, §§ 3 og 6:

"§ 3. Udvalgene kan ikke behandle sager, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed eller sager, der vedrører forskningskvaliteten af et videnskabeligt produkt.

[...]

§ 6. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan behandle sager, hvor der klages over et skriftligt videnskabeligt produkt efter den indklagedes frivillige afgivelse deraf, jf. § 1, stk. 4.
Stk. 2. Udvalgene kan også behandle sager, hvor der klages over en ansøgning, der er indgivet med henblik på at søge tilskud fra offentlige forskningsbevillinger."

7 Vurdering

7.1 Artikel 1

I artiklen *"Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise"* påviser forfatterne, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6 i forbindelse med muskelaktivitet.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med den IHC-proceduren til påvisning af IL-6 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om forskningsgruppens offentliggjorte modstridende resultater mht. IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at IL-6-mRNA-ændringen ved træning ikke kunne evalueres ud fra de foreliggende data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne ikke kan begrunde konklusionen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om den anvendte statistiske analyse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.2 Artikel 2

I artiklen, " *Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle"*, undersøger forfatterne, hvordan oral tilførsel af vitamin C og E influerer på frigørelsen af IL-6 i arbejdende skeletmuskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forsk-

ningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om ophobning af IL-6 i muskelceller versus venøst blod under træning og i kontrolgruppe (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om akkumulering af IL-6 i muskelceller hos personer med og uden vitaminbehandling (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om en 3-timers periode efter træning med fald af intracellulært IL-6 i muskelceller (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke er muligt at forene forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende relation til muskelfibertype ved sammenligninger mellem nabosnit farvede for henholdsvis ATPase og IL-6 (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Indklagede har oplyst, at BMI-enheden er forkert angivet, idet der mangler et minus i den trykte udgave af manuskriptet.

Udvalget finder, at det på baggrund af det af Indklagede oplyste kan konstateres, at der er sket en tryk-/skrivefejl i forbindelse med den trykte udgave af artiklen.

Udvalget finder, at en sådan tryk-/skrivefejl ligger under UVVU's bagatelgrænse for forhold, der kan vække mistanke om videnskabelig uredelighed.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6 mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til 'O' anfører Indklagede, at δ-δ-Ct-metoden til udregning af mRNA-udtryk var standard metode for præsentation af data som i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, er det ønskværdigt, at originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen har redegjort tilstrækkeligt for betingelserne for udregningerne af mRNA-resultaterne, og i figur 3 er der angivet variation for alle observationstider. Det er således udvalgets opfattelse, at artiklens læsere har mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

7.3 Artikel 3

I artiklen *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"* påviser forfatterne, at muskler producerer cytokinet interleukin-8 (IL-8) ved træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af IL-8 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om det manglende grundlag for at udtale sig om IL-8-mRNA i muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-8-mRNA og IL-8-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om udregningen af IL-8-frigivelsen fra benet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-8-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til prætræningsværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1, således som forfatterne har gjort i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, er det ønskværdigt, at originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen detaljeret har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i figur 1. Udvalget finder desuden, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0', men at variation er angivet for data fra de øvrige observationstider. Udvalget bemærker hertil, at IL-8-udtrykket er lavt ved tiden '0'.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0' har mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner i studie 1.

Den trænende gruppe er i abstraktet beskrevet som bestående af 6 personer (n = 6), mens den hvilende gruppe samme sted er beskrevet som bestående af 5 perso-

ner (n = 5). Det samlede antal forsøgspersoner i studie 1 beskrives i metodeafsnittet som bestående af 11 personer.

Resultatafsnittet indeholder følgende beskrivelse af forsøgspersoner:

"The IL-8 protein was not expressed in muscle tissue before exercise (n = 12, Fig. 2A), and repetitive muscle samples at rest did not show induction of IL-8 expression (n=6, data not shown)."

Endvidere angives den hvilende gruppe som bestående af 6 personer (n = 6) i figur 1 og 3 i artiklen.

Udvalget finder på denne baggrund, at der er usikkerhed om, hvor mange forsøgspersoner, der reelt er indgået i studie 1 i artiklen, og at det er uklart, hvor mange personer henholdsvis den trænende og hvilende gruppe har bestået af.

Udvalget er af den opfattelse, at antallet af forsøgspersoner har væsentlig betydning for validiteten af studiet og artiklens resultater.

Udvalget finder således, at den usikkerhed, der optræder i artiklen vedrørende antallet af forsøgspersoner, medfører, at læseren af artiklen ikke gives et tilstrækkeligt oplyst grundlag til at vurdere artiklens resultater. Udvalget har i den forbindelse lagt vægt på, at der er modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner flere steder i artiklen, hvilket efter udvalgets opfattelse er udtryk for, at der ikke blot er sket en undskyldelig skrivefejl.

Udvalget konstaterer på baggrund af ovenstående, at artiklens modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget bemærker indledningsvist, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et vist medansvar for artiklens samlede indhold, herunder medansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Det følger af god videnskabelig praksis og fremgår af talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis[12], af European Code of Conduct for Research Integrity[13] samt af de såkaldte Vancouver-regler[14], der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

Af European Code of Conduct fremgår bl.a. følgende:
" All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication."

Af Vancouver-reglerne fremgår lignende vedrørende forfatterskab:

---

[12] http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab, p. 31 ff.
[13] http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html, p. 7.
[14] Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010, pkt. II.A.1, p. 3.

"Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3."

Det er endvidere udvalgets opfattelse, at den ledende seniorforfatter af en videnskabelig artikel har et overordnet ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Seniorforfatteres overordnede ansvar følger af god videnskabelig praksis og fremgår bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis.[15]

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artiklen og endvidere er korresponderende forfatter. Herudover var Indklagede leder af CIM, hvor dele af den forskning, der ligger til grund for artiklen, fandt sted.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede må betragtes som ledende seniorforfatter i forhold til artiklen og dermed har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklen.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på de modstridende oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu som må forventes af en ledende seniorforfatter ved udarbejdelse og redigering af artiklen.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklen.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.4 Artikel 4

I artiklen *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibre"* påviser forfatterne, at træning medfører udtryk af metallothionein i humane muskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

---

[15] http://fivu.dk/publikationer/2009/filer-2009/uvvu-vejledninger-gvp-2009.pdf, p. 33.

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af metallothionein og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendige for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det rapporterede udtryk af metallothionein-mRNA i type 1 og 2 muskelfibre efter træning ikke var retfærdiggjort af resultaterne (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antal forsøgspersoner.

Det samlede antal forsøgspersoner i artiklen beskrives i metodeafsnittet som bestående af 18 personer, hvoraf den trænende gruppe udgør 12 personer (n = 12) og den hvilende gruppe udgør 6 personer (n = 6). I figur 1 i resultatafsnittet er den trænende gruppe angivet at bestå af 6 personer (n = 6) og den hvilende gruppe af 5 personer (n = 5), dvs. at det samlede antal forsøgspersoner i artiklen i henhold til beskrivelsen i figur 1 angives til 11 personer.

Udvalget er af den opfattelse, at antallet af forsøgspersoner har væsentlig betydning for validiteten af studiets resultater.

Udvalget finder således, at den usikkerhed, der optræder i artiklen vedrørende antallet af forsøgspersoner, medfører, at læseren af artiklen ikke gives et tilstrækkeligt oplyst grundlag til at vurdere artiklens resultater. Udvalget har i den forbindelse lagt vægt på, at de modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner, der optræder i artiklen, medfører, at det ikke ud fra en læsning af artiklen fremgår, om der er indgået 18 eller 11 forsøgspersoner i studie. En så stor diskrepans i angivelsen af antallet af forsøgspersoner er efter udvalgets opfattelse udtryk for, at der ikke blot er sket en undskyldelig skrivefejl.

Udvalget konstaterer på baggrund af ovenstående, at artiklens modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Indklagede har vedrørende antallet af indgåede forsøgspersoner/biopsier anført, at forfatterne informerede læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Udvalget finder dog ikke, at en sådan oplysning om mRNA-målingerne fremgår af artiklen.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artiklen og tillige er korresponderende forfatter. Herudover var Indklagede leder af CIM, hvor dele af den forskning, der ligger til grund for artiklen, fandt sted.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede må betragtes som ledende seniorforfatter i forhold til artiklen og dermed har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklen.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på de modstridende oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu som må forventes af en ledende seniorforfatter ved udarbejdelse og redigering af artiklen.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklen.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.5 Artikel 5

I artiklen "*Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6*" indgår to humane studier og et studie i mus. Forfatterne undersøger samspillet mellem cytokinet IL-6 og dets receptor i muskelvæv under træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af tilstedeværelsen af IL-6-receptor og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om behovet for at understøtte de histokemiske fund ved Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende dokumentation for det i diskussionen nævnte ensartede udtryk af IL-6-receptoren i type 1 og 2 muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendig for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand vedr. IL-6-plasmadata fra træningseksperimenter, som nævnt i artiklens diskussion, angav forfatterne ifølge Indklagede reference til det arbejde, hvorfra disse data var indhentet.

Udvalget finder, at der i den del af diskussionsafsnittet, der vedrører IL-6-plasmadata fra træningseksperimenter, ikke er anført en reference til de forsøg, hvorfra disse data stammer. Udvalget finder derfor, at denne del af diskussionen hviler på et uklart grundlag.

Udvalget finder, at den manglende angivelse af reference ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men at dette forhold imidlertid ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, da det ikke har afgørende betydning for læserens opfattelse af artiklens resultater og konklusioner.

I forhold til Klagers påstand vedrørende det etiske aspekt af indsprøjtningen af rekombinant human IL-6 i arteria femoralis er det i artiklen angivet, at der er indhentet tilladelse til projektet fra den videnskabsetiske komite. Udvalget bemærker i den forbindelse, at sådanne etiske spørgsmål generelt falder uden for udvalgets kompetenceområde.

Angående beskrivelsen af museeksperimentet bemærker udvalget, at kravene til omfanget af sådanne beskrivelser altid er en vurderingssag, der må afgøres under inddragelse af tidsskriftets krav om sidebegrænsning i forhold til den mulige fortolkning af de opnåede resultater.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af detaljer ikke indebærer en så alvorlig mangel i beskrivelsen, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6R-mRNA i vævet fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til basisværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, er det ønskværdigt, at originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 5 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0-h', men at variationen er angivet for data fra de øvrige observationstider.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0-h' har mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.6 Artikel 6

I artiklen *"Fiber type specific expression of TNF-α, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne cytokinprofilen fra forskellige typer skeletmuskelfibre.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om væsentlige forskelle mellem fund i den foreliggende og en tidligere undersøgelse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om specificitet af cytokinudtryk i forskellige muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at in situ hybridisering burde være foretaget (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om cytokin-mRNA og MHC1-mRNA-niveau i forskellige muskelfibertyper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.7 Artikel 7

I artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne en eventuel sammenhæng mellem muskelfibertyper i form af isoformer af myosins tunge kæder (MHC) og mRNA-profilen af metaboliske gener og funktion.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens konklusion om sammenhænge mellem mRNA-udtryk for visse metaboliske gener ikke understøttes af resultaterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at der er anvendt en forkert tilgang til den statistiske analyse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Klager gør gældende, at data fra den ene muskel ikke er inkluderet, og at der ikke er redegjort for dette. Indklagede har ikke kommenteret dette punkt.

Udvalget finder, at det burde have været bemærket over for læserne, at data fra den ene muskel ikke var inkluderet.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af denne detalje ikke indebærer en så alvorlig mangel i den pågældende beskrivelse, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.8 Artikel 8

I artiklen "*Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle*" undersøger forfatterne, hvorvidt muskelderiveret IL-8 kan stimulere angiogenese ved muskelarbejde.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer blev præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden var blevet beskrevet tidligere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at Western blot af receptorproteinet burde være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen, om at 21[16] timer efter træning var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til samme niveau som før træning, var i modstrid med figur 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lav eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter, er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

[16] Udvalget lægger til grund, at det snit klager refererer til må være 24-timers snittet, idet der ikke er foretaget biopsier ved 21 timer.

- Klager påstand om at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi in situ hybridisering ikke blev udført (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun sås i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel ikke sås før efter træning (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fejlagtigt blev præsenteret som geometrisk middelværdi +/- S.E.M. (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Vedrørende Klagers påstand om, at fortolkningen af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret, finder udvalget, at det lave CXCR2-mRNA-niveau ikke uden videre var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1.

Udvalget finder, at denne fremgangsmåde viser ratioer mellem målinger i absolutte mål (CXCR2-RNA/GAPDH), og at der er brugt en form for normaliseringsprocedure, der i detaljer er beskrevet for læseren i afsnittet om materialer og metoder.

Udvalget finder således, at der ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis, da læseren på et oplyst grundlag er i stand til at vurdere artiklens resultater.

7.9 Artikel 9

I artiklen "*Elevated levels of IL-18 in Plasma and Skeletal Muscle in Chronic Obstructive Pulmonary diseases*" påviser forfatterne, at proteinet interleukin-18 (IL-18) kan spille en rolle i de processer, der fører til muskeltab hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at der ikke er foretaget en ægte matching mellem kontroller og forsøgspersoner og påstand om, at kontrollerne ikke er tilfældigt udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der kan sættes spørgsmålstegn ved hensigtsmæssigheden i at inkludere rygere i kontrolgruppen og i sammenhæng hermed påstanden om, at effekten af rygning ikke blev diskuteret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fra fire ekskluderede steroidbehandlede patienter ikke blev publiceret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at ATPase-farvning beskrives i to forskellige afsnit i den publicerede artikel (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det beskrives, at man immunfarver muskelvævet for IL-8, men at data ikke rapporteres (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-1-β og IL-18-udtrykket (vedrører spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-18-mRNA-niveauer og IL-18-protein i udvalgte grupper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem TNF-α-mRNA og TNF-α-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen er uholdbar (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Vedrørende Klagers påstand om at information vedrørende IL-18-niveauer i plasma i abstraktet ikke harmonerer med data i figur 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at IL-18-data i abstraktet er højere end værdierne gengivet i figur 1. Udvalget finder endvidere, at enheden for spændvidde i abstraktet ("range") (pg/pl) ikke harmonerer med de givne IL-18-niveauer i de to undersøgte grupper (pg/ml) i figur 1.

Ifølge Indklagede skyldes dette, at der pga. en teknisk fejl manglede værdier for enkelte prøver i den første analyse, og derfor udførte forfatterne to analyser af plasma-IL-18. Indklagede gør således gældende, at forfatterne ved en fejl har blandet disse to analyser sammen så den første analyses resultater fremtræder i figur 1, mens den anden analyses resultater fremtræder i abstraktet.

Udvalget bemærker, at der er udstedt et erratum til artiklen, og at det i erratum er anført, at værdierne for IL-18 i abstraktet er korrekte, hvilket er i overensstemmelse med Indklagedes oplysninger.

Udvalget konstaterer herefter, at forskellen i målte IL-18-koncentrationer i den første analyse vurderet ud fra søjlediagrammet i figur 1 (COPD: ca. 100 pg/ml, healthy controls: ca. 40 pg/ml) og den anden analyse som angivet i abstraktet (COPD: 221,2 pg/ml, healthy controls: 164.8 pg/ml) er større end de 5 % (COPD: 53 % og healthy controls: 88 %), der er angivet i materiale- og metodeafsnittet (side 163, højre spalte, linje 4 foroven) som den registrerede variation, når samme prøve analyseres i samme type IL-18-assay på to forskellige tidspunkter (CV = SD/mean*100).

Udvalget har noteret Indklagedes oplysning om, at der var en mindre diskrepans i antallet af undersøgte prøver. Udvalget finder dog, at mindre forskelle i antallet af undersøgte prøver ikke kan forklare den konstaterede forskel i variationen af de to analyseresultater.

Udvalget finder således, at der i artiklen er givet modstridende oplysninger om IL-18's faktiske plasmakoncentration og urigtige oplysninger om interassayvariationen i artiklen. Udvalget bemærker, at oplysningerne i erratum ikke ændrer herpå.

Udvalget finder, at ovenstående modstridende og urigtige oplysninger er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der i artiklen er givet oplysninger, der ikke alle kan være sande. Urigtige oplysninger om IL-18-metodens

faktiske analysevariation i det pågældende laboratorium har stor betydning for tolkningen af resultaterne, stiller spørgsmålstegn ved validiteten af konklusionerne og har således væsentlig betydning for fortolkningen af artiklens resultater.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artiklen og endvidere er korresponderende forfatter. Herudover var Indklagede leder af CIM, hvor dele af den forskning, der ligger til grund for artiklen, fandt sted.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede må betragtes som ledende seniorforfatter i forhold til artiklen og dermed har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklen.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på de modstridende oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu som må forventes af en ledende seniorforfatter ved udarbejdelse og redigering af artiklen.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artiklen.

Vedrørende Klagers påstand om manglende p-værdier i relation til resultater i tabel 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at p-værdier ikke er angivet i tabel 1, men flere af p-værdierne står i teksten i resultatsektionen ('Patient Characteristics').

Udvalget bemærker endvidere, at p-værdier ikke er angivet for indikatorer for lungefunktion (FEV, FEV1/FVC, RV, TLC, diffusion capacity, $PaCO_2$, PaO_2, saturation og leukocyte count).

I det konkrete tilfælde finder Udvalget, at det ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis ikke at angive p-værdierne, på trods af, at nogle af værdierne ikke viser overlapning. Udvalget finder dog, at den manglende angivelse af p-værdier i artiklen ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet de relevante data er tilgængelige i artiklen (mean ± SD og antal personer i hver gruppe).

7.10 Artikel 10

I artiklen *"Expresssion of Interleukin-15 in human skeletal muscle effect on exercise and muscle fiber composition"* påviser forfatterne, at cytokinet interleukin-15 (IL-15) forekommer i type 2 muskelceller, og at mængden øges yderligere ved fysisk aktivitet under modstand.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

- Klagers påstand om at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2) (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at tilstødende snit farvet for fibertype og identiske fibre farvet for IL-15 og fibertype angiveligt blev markeret med stjerne, og at dette ikke stemmer overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der i figuren (fig. 2) er foretaget en sammenligning af et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit, og at disse snit burde have været tilstødende, hvilket de tydeligvis ikke var (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 1 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at manglen på parallellitet mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter blev tilskrevet eksistensen af transskription uden translation (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.11 Artikel 11

I artiklen *" Associations between insulin resistance and TNF-a in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes"* påviser forfatterne, at der er sammenhæng mellem plasma-TNF-α og insulinresistens, men at der ingen sammenhæng er mellem indholdet af TNF-α i fedt- og muskelvæv og graden af insulinresistens.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

- Klagers påstand om den manglende sammenhæng mellem TNF-α-farvning og TNF-α-Western blot af muskelfibre fra diabetikerne og kontrolpersonerne (fig. 3) (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der er diskrepans mellem figur 2B og C (teksten og de viste blots), hvad angår mængderne af membranbundet proTNF-αog en kløvet form af TNF-α (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at diskrepans mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer tilskrives posttransskriptionel regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback inhibition af mRNA (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at VO2 max og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variabler ikke (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af resultaterne for kontroller og diabetikere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at spredningen på estimatet for adskillige variabler var meget lille (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalget bemærker, at det fremgår af artiklens statistiske afsnit, at der er anvendt two-way ANOVA for at analysere forskellen på mean/gennemsnitlige ratioer mellem pro-TNF-α og β-actin og kløvet TNF-α og β-actin, mens det fremgår af figurteksten (fig. 2), at der er anvendt one-way ANOVA.

Baseret på, at der er tale om gennemsnit i flere patientgrupper men ikke gentagne målinger i de samme grupper, finder udvalget, at en anvendelse af one-way ANOVA er den korrekte videnskabelige fremgangsmåde, og at der derfor må være tale om en skrivefejl i metodeafsnittet.

Udvalget finder, at en sådan skrivefejl ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet udvalget har lagt vægt på, at det væsentligste må være, at data er analyseret korrekt, og at dette fremgår af artiklen. Udvalget finder således, at det fremgår tilstrækkelig klart af artiklen, hvordan data er blevet analyseret, og at data endvidere er analyseret korrekt i artiklen.

Vedrørende forfatternes valg af *"case-control"*-designet bemærker udvalget, at *"case-control"*-studier kan analyseres med både matchede og ikke-matchede statistiske tests.

I det konkrete tilfælde har forfatterne valgt at analysere med ikke-matchede tests, selv om det i artiklens indledning peges på, at man valgte at matche cases og kontrolpersoner. På den anden side er der også i det endelige materiale et ulige antal cases og kontrolpersoner, hvorfor ikke-matchede tests giver bedre mulighed for at udnytte alle data.

Udvalget finder, at baggrunden for valget af *"case-control"*-designet kunne have været tydeligere forklaret i artiklen, men finder ikke, at den manglende forklaring er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet det fremgår tilstrækkeligt klart af artiklen, hvorledes data er analyseret.

7.12 Artikel 12

I artiklen " *Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase*" påviser forfatterne, at BDNF induceres i skeletmuskulatur under sammentrækning og øger lipidoxidering via aktivering af AMPK.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om valg af tidspunkter for indsamling af prøvemateriale til måling af BDNF-protein (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand omkring manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved Western blot (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende diskussion af divergerende fund i BDNF-mRNA-udtryk i C2C12-'myotubes' versus human muskel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om mangelfuld metodebeskrivelse af den udførte IHC samt dårlig sammenhæng mellem BDNF-protein detekteret med IHC versus Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved IHC (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om placering af 0-punkt på Y-aksen ved præsentation af BDNF-induceret fedtoxidering (figur 4) og den lave spredning på data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om at der drages forkerte konklusioner vedrørende de intra-cellulære signalveje for den observerede BDNF-inducerede stigning af fedtoxideringen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder BDNF-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til '0'/prætræningsværdier vedhjælp af en ubeskrevet normaliseringsprocedure, henviser Indklagede til sine generelle bemærkninger om den almindelige praksis vedrørende præsentation af mRNA-udtryk.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, er det ønskværdigt, at originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede ikke i metodeafsnittet har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i artiklen. Udvalget bemærker, at der i den forbindelse i artiklen henvises til reference #34 (Chan et al 2004), men også i denne artikel er beskrivelsen af udregningerne udeladt, og der henvises til en yderligere reference.

Udvalget bemærker endvidere, at der i figur 1a er angivet variation af data ved alle observationer ('0', 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h).

UVVU vurderer, at læserne af artikel 12 pga. manglende beskrivelse af fremkomst af data, der ligger til grund for figur 1a, ikke er i stand til at vurdere de præsenterede datas validitet fuldt ud.

Udvalget finder således, at den i artiklen anvendte fremgangsmåde ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis og dermed videnskabelig uredelighed, da den manglende angivelse af udregningerne af mRNA-data efter udvalgets opfattelse nærmere er et spørgsmål om forskningskvaliteten i det pågældende videnskabelige produkt.

Vedrørende Klagers påstand om mangelfuld beskrivelse af udregningen af AUC, bemærker udvalget, at der i det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og at mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at anvende en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning af AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at det havde været ønskværdigt, at forudsætningerne for beregning af AUC var blevet angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Vedrørende Klagers påstand om diskrepans i beskrivelsen af de involverede forsøgspersoner bemærker udvalget, at forfatterne har udstedt et erratum til artiklen, som blev publiceret online den 10. januar 2012.

Udvalget er af den opfattelse, at den rejste kritik delvist er opstået på grund af en mangelfuld beskrivelse af forsøgspersonerne i den oprindelige artikel. Den fulde beskrivelse er nu tilføjet i det udstedte erratum.

Udvalget har i en tidligere afgørelse angående dette kritikpunkt udtalt følgende vedrørende den oprindelige metodebeskrivelse i artiklen, jf. afgørelse af [x/x-2013] James Timmons mod Bente Klarlund Pedersen, Matthew Laye, Camilla Scheele og Søren Nielsen:

"Udvalget bemærker, at den fulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet er tilføjet i erratum. Det fremgår nu, at kontrolgruppen og aktivgruppen

udgøres af forskellige personer, og derfor er det korrekt at anvende en u-parret analyse i stedet for en parret.

I det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at bruge en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning for AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at det havde været ønskværdigt, at forudsætningerne for beregning af AUC var blevet angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Udvalget bemærker, at valget af statistisk metode var forkert i forhold til den oprindelige beskrivelse i artiklen af forsøgspersonerne, idet denne var mangelfuld.

Udvalget finder videre, at angivelserne i artiklen vedrørende antallet af personer/kontroller (n-værdier) fremstår uklare. I det oprindelige metodeafsnit er der angivet n = 8. I artiklens figur 1 er der ligeledes angivet n = 8, men det er efter udvalgets opfattelse ikke klart, om der er tale om 4 personer i hver gruppe (2 x 4 = 8) eller 8 personer i hver gruppe. I den oprindelige metodebeskrivelse er der ikke angivet en kontrolgruppe, og det fremstår umiddelbart, som om alle 8 forsøgspersoner har udført cykelforsøget. I artiklens figur 2 er der angivet n = 10, men udvalget finder, at det er uklart, om der er tale om 10 personer (2 x 5 = 10) eller 20 personer (2 x 10 = 20).

Udvalget finder på denne baggrund, at det ikke fremgår klart af det oprindelige metodeafsnit, at der indgår to forsøgsgrupper i artiklen og hvor mange forsøgspersoner/kontroller, der er i grupperne. Efter udvalgets opfattelse fremgår det således ikke umiddelbart i artiklen, at der er tale om to forskellige forsøgsgrupper. Udvalget bemærker i den forbindelse, at det forekommer naturligt, hvis dette udover metodeafsnittet var blevet nævnt eksempelvis i resultatafsnittet, hvor figur 1b og 1c står sammen i én parentes eller i figurteksten til figur 1.

Udvalget finder således, at det ikke er muligt at bedømme relevansen af effekten vist figur 1b og 1c, når det ikke nævnes i den oprindelige artikel, at det er forskellige forsøgspersoners data, der indgår i de to figurer, og at disse forsøgspersoner har udført forsøget på forskellige tidspunkter. Det fremgår således først af erratum, at det er to forskellige forsøgsgrupper, der indgår i disse to figurer.

Udvalget finder videre, at der i erratum til metodebeskrivelsen er flyttet rundt på de enkelte sætninger i den oprindelige metodebeskrivelse, sådan at der ved erratum er indføjet ny tekst forskellige steder i den oprindelige tekst i metodebeskrivelsen.

Indklagede 1 påstår, at forfatterne på baggrund af pladsbegrænsninger ved en fejl kom til at udelade beskrivelsen af den ene forsøgsgruppe i den oprindelige metodebeskrivelse.

Da forfatterne i erratum til metodebeskrivelsen har været nødsaget til at foretage væsentlig redigering af teksten i metodeafsnittet, finder udvalget, at der ikke blot er tale om en mindre forglemmelse, hvorved et afsnit ved en fejl er faldet ud i den oprindelige metodebeskrivelse.

Et af de væsentligste krav til videnskabeligt arbejde af den aktuelle type er gennemsigtighed i metodevalg og -beskrivelse for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og vurdering af deres troværdighed.

Udvalget finder, at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne. Som beskrevet ovenfor har den mangelfulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater.

Udvalget finder ikke, at erratum med en revideret metodebeskrivelse medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen.

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 er anført som co-director af studiet, som artiklen er baseret på, og at Indklagede 1 endvidere er 'corresponding author' af artiklen, sammen med sidsteforfatteren. Herudover var Indklagede 1 leder af CIM, hvor dele af den forskning, der ligger til grund for artiklen, blev udført.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede 1 må betragtes som en af de ledende seniorforfattere i forhold til artiklen.

Det er udvalgets opfattelse, at en ledende seniorforfatter af en videnskabelig artikel har et overordnet ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Seniorforfatteres overordnede ansvar følger af god videnskabelig praksis og fremgår bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis.[17]

På baggrund af ovenstående finder udvalget, at Indklagede 1 har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklen som følge af Indklagede 1's rolle som ledende seniorforfatter af artiklen.

Udvalget finder, at Indklagede 1 ved den mangelfulde beskrivelse har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede 1 ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget så væsentlige mangler ved metodebeskrivelsen, hvis Indklagede 1 havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen.

---

[17] http://fivu.dk/publikationer/2009/filer-2009/uvvu-vejledninger-gvp-2009.pdf, p. 33.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af en artikel med så væsentlige mangler i metodebeskrivelsen, at det har konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1."

Udvalget har således i afgørelsen angående dette kritikpunkt fundet, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med det her anførte forhold vedrørende den oprindelige metodebeskrivelse i artiklen, jf. afgørelse af [x/x-2013] James Timmons mod Bente Klarlund Pedersen, Matthew Laye, Camilla Scheele og Søren Nielsen. På denne baggrund foretager udvalget sig ikke yderligere i forhold til denne påstand i nærværende afgørelse.

Spørgsmålet om anvendelsen af det videnskabelige biopsimateriale i flere undersøgelser og videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.13 Anvendelse af det videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder

Klager har gjort gældende, at der i flere af de videnskabelige arbejder, der klages over, er sket genbrug af materiale, uden at dette anføres i de pågældende artikler. Klager anfører således:

- at artikel 1,3 og 4 repræsenterer det samme materiale, dvs. de samme forsøgspersoner og dermed de samme vævsprøver, og endvidere er der sammenfald af materialet i de tre artikler og materialet i artikel 5,
- at forsøgspersoner, eksperimentelle protokoller og materiale i artikel 6, 7 og 10 er de/det samme, og
- at der i artikel 8 og 12 er sammenfald med en gruppe af forsøgspersonerne og dermed biopsimateriale

Indklagede har anført, at det ville være uetisk ikke at udnytte det indsamlede materiale optimalt pga. prøvetagningens indgribende karakter, og at man derfor kan anvende tidligere indsamlet materiale, hvis der opstår nye videnskabelige spørgsmål i kølvandet på tidligere publikationer.

Indklagede har i den forbindelse anført, at det er sædvanlig praksis at lave en reference hertil i metodeafsnittet eller give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel.

Indklagede anfører, at forfatterne i de indklagede artikler i visse tilfælde har forsømt at give en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har givet reference i resultat- og diskussionsafsnittet.

I forhold til artiklerne 6, 7 og 10 har Indklagede endvidere gjort gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og forfatterne har ikke forsøgt at skjule dette.

Udvalget bemærker indledningsvist, at det kan forekomme, at materiale fra forsøg udført på mennesker anvendes i flere undersøgelser og videnskabelige artikler, og at det i den forbindelse er sædvanlig praksis, at der i materiale- og metodeafsnit gives reference til det tidligere publicerede arbejde. Undlades dette, vild-

ledes læseren til at betragte det enkelte arbejdes materiale som originalt indsamlet, og læseren unddrages viden om genbrug af materiale, hvilket har betydning for vurderingen af resultaterne.

Udvalget finder således, at det ikke som anført af Indklagede er tilstrækkeligt at give en grundig beskrivelse af design og procedure i hver enkelt artikel. Udvalget er af den opfattelse, at hvis det pågældende materiale har været anvendt i tidligere videnskabelige arbejder, skal den enkelte artikel indeholde eksplicit reference hertil. Det er vigtigt, at der oplyses om, at der laves gentagne analyser af det samme materiale, og om at materialet kan være opsamlet over tid og sammensat fra forskellige protokoller, således at læseren kan forholde sig til en række væsentlige forhold i artiklerne, herunder:

- Mulighed for massesignifikans, idet udvalget dog bemærker, at det er omstridt i den epidemiologiske litteratur, om man bør korrigere for risikoen for massesignifikans, men læseren bør i alle tilfælde være vidende om, at denne risiko er til stede.
- Sammenhænge i undersøgelsesresultater.
- Længden og betydningen af eventuel variation i opbevaringstiden, hvilket kan have indflydelse på de målte faktorers fortsatte tilstedeværelse i prøvematerialet.

7.13.1 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 1, 3, 4 og 5
Udvalget finder, at der i artiklerne 1 og 4 er anvendt samme biopsimateriale, idet materiale- og metodeafsnittene i de to artikler er identiske bortset fra enkelte formuleringer. Udvalget er således af den opfattelse, at antallet af forsøgspersoner og beskrivelsen af disse, samt forsøgsprotokollen er så ens, at det er det samme studie, de samme forsøgspersoner og det samme biopsimateriale, der indgår i begge artikler.

Udvalget finder endvidere, at forsøgsprotokollen i artikel 3 og 5 er identisk med protokollen i artikel 1 og 4 bortset fra enkelte formuleringer og målresultater i forhold til maksimal iltoptagelse. Udvalget finder dog, at beskrivelsen og antallet af forsøgspersoner i artikel 3 og 5 afviger fra antal og beskrivelse af forsøgspersoner i artikel 1 og 4. Det kan således efter udvalgets opfattelse ikke udelukkes, at Indklagede i artikel 3 og 5 har anvendt samme forsøgsprotokol som i artikel 1 og 4, men på en anden gruppe af forsøgspersoner. På denne baggrund finder udvalget ikke grundlag for at konkludere, at der i artikel 3 og 5 er sket anvendelse af samme biopsimateriale som i artikel 1 og 4.

Udvalget konstaterer, at der i artikel 1 og 4 ikke optræder gensidige referencer eller på anden vis i artiklerne oplyses om, at biopsimaterialet har været anvendt i andre artikler.

7.13.2 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 6, 7 og 10
Udvalget finder, at der i artiklerne 6 og7 er anvendt samme biopsimateriale, idet materiale- og metodeafsnittene i de to artikler er identiske bortset fra enkelte formuleringer. Udvalget er således af den opfattelse, at antallet af forsøgspersoner og beskrivelsen af disse, samt forsøgsprotokollen er så ens, at det er det samme studie, de samme forsøgssubjekter og det samme biopsimateriale, der indgår i begge artikler.

Udvalget finder endvidere, at forsøgsprotokollen i artikel 10 er identisk med protokollen i artikel 6 og 7 bortset fra enkelte formuleringer. Udvalget finder dog, at beskrivelsen og antallet af forsøgspersoner i artikel 10 afviger fra antal og beskrivelse af forsøgspersoner i artikel 6 og 7. Udvalget bemærker i den forbindelse, at Indklagede har anført, at det er de samme forsøgspersoner, der er anvendt i artikel 6, 7 og 10, men udvalget finder ikke, at der umiddelbart er belæg for at konkludere dette, da beskrivelse og antal varierer, jf. ovenfor. Det kan således efter udvalgets opfattelse ikke udelukkes, at Indklagede i artikel 10 har anvendt samme forsøgsprotokol som i artikel 6 og 7, men på en anden gruppe af forsøgspersoner. På denne baggrund finder udvalget ikke grundlag for at konkludere, at der i artikel 10 er sket anvendelse af samme biopsimateriale som anvendes i artikel 6 og 7.

Udvalget konstaterer, at der i artikel 6 og 7 ikke optræder gensidige referencer eller på anden vis i artiklerne oplyses om, at biopsimaterialet har været anvendt i andre artikler.

7.13.3 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 8 og 12
Udvalget finder, at der i artiklerne 8 og 12 optræder forsøgspersoner med identiske beskrivelser.

I artikel 8 er der 15 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 24.9 ± 4 years, height 180.9 ± 1 cm, weight 82.0 ± 8 kg, BMI 24.9 ± 2kg m^{-2}

De 15 forsøgspersoner i artikel 8 inddeles i artiklen i to grupper - 8 trænende personer og 7 hvilende personer, og det angives i artiklen, er der ikke er nogen forskel mellem de to grupper for så vidt angår alder, vægt, højde og BMI.

I artikel 12 er der 8 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 25 ± 4 years, weight 82.0 ± 8 kg, height 181 ± 1 cm, , BMI 25 ± 2kg m^{-2}

De 8 personer i artikel 12 er alle trænende.

Udvalget lægger på baggrund af ovenstående til grund, at de 8 personer, der optræder i artikel 12, er de 8 trænende personer fra artikel 8, idet beskrivelserne for forsøgsgrupperne i de to artikler er identiske, bortset fra at værdierne vedrørende alder, højde og BMI i artikel 12 tilsyneladende er afrundede værdier af dem, der forekommer i artikel 8, og da antallet af trænende forsøgspersoner er det samme i de to artikler.

Udvalget konstaterer, at der i artikel 8 og 12 ikke optræder gensidige referencer eller på anden vis i artiklerne oplyses om, at biopsimaterialet har været anvendt i andre artikler.

Udvalget konstaterer, at de 8 trænende forsøgspersoner i artikel 8 udførte en forsøgsprotokol, hvorefter de cyklede i 3 timer efterfulgt af 6 timers hvile.

Udvalget konstaterer endvidere, at det af den oprindelige metodebeskrivelse (dvs. inden erratum forelå) i artikel 12 fremgik, at de 8 trænende forsøgspersoner i artiklen udførte en forsøgsprotokol, hvorefter de cyklede 2 timer (120 min) efterfulgt af 6 timers hvile. Af det til artiklen udstedte erratum fremgår det ikke direkte, hvilken forsøgsprotokol de 8 trænende forsøgspersoner har fulgt, da disse personer nævnes som inkluderet på grund af mangel på materiale. Det fremgår dog intet sted i artiklen eller erratum, at disse 8 personer skulle have udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i erratum for så vidt angår de 10 trænende forsøgspersoner, hvilket er den samme protokol som den, der optrådte i den oprindelige metodebeskrivelse. På denne baggrund kunne læseren af artiklen få den opfattelse, at de 8 trænende forsøgspersoner har udført samme forsøgsprotokol som de 10 trænende forsøgspersoner.

Udvalget finder på denne baggrund, at læseren er blevet forholdt oplysninger vedrørende forsøgspersonerne i artikel 12, dels ved at det ikke oplyses i artiklen, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra en tidligere artikel, dels ved at det ikke fremgår af artiklen, at disse 8 personer har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit.

7.13.4 Sammenfattende vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler

Udvalget finder således, at der som grundlag for undersøgelserne i en række artikler (1, 4, 6, 7, 8 og 12) er foretaget omfattende genbrug af biopsimateriale, uden at dette klart fremgår af materiale- og metodeafsnittene i de pågældende artikler, ligesom de mulige konsekvenser heraf for undersøgelsernes resultater ikke er diskuteret i artiklerne. Endvidere forholdes læseren væsentlige oplysninger om forsøgsprotokollen for en gruppe forsøgspersoner i artikel 12.

Herved unddrages læseren i de pågældende artikler muligheden for at vurdere det undersøgte materiales baggrund og det omfattende genbrug, der har betydning for vurderingen af artiklens resultater, herunder de statistiske beregninger.

Udvalget vurderer på denne baggrund, at den manglende beskrivelse af biopsimaterialets genbrug i artikel 1, 4, 6, 7, 8 og 12 og den manglende beskrivelse af forsøgsprotokollen for de 8 personer i artikel 12 er et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artikel 1, 4, 6 og 8, som medforfatter af artikel 7 og som co-director af artikel 12. Indklagede er endvidere korresponderende forfatter af artikel 1 og 8. Herudover var Indklagede leder af Center for Inflammation og Metabolisme, hvor dele af den forskning, der ligger til grund for artiklerne, fandt sted.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede må betragtes som ledende seniorforfatter i forhold til de pågældende artikler og dermed har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklerne.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede burde have opdaget, at der i ovennævnte artikler ikke er redegjort tilstrækkeligt for genbruget af biopsimateriale, ikke er refereret til tidligere anvendelse af

samme materiale og er forholdt læseren væsentlige oplysninger om forsøgsprotokollen for en gruppe forsøgspersoner. Udvalget er af den opfattelse, at Indklagede burde have reageret herpå, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af en række artikler (artikel 1, 4, 6, 7, 8 og 12), hvor læseren ikke gives de nødvendige forudsætninger for fortolkningen af artiklernes resultater.

7.14 Det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale

Klager har gjort gældende, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er anvendt samme figurer som illustration for noget forskelligt. Det drejer sig om figur 1H i artikel 1, figurerne 2A og 2G i artikel 3, figurerne 3D og 3F i artikel 4 og figur 3D i artikel 5.

Udvalget har i en tidligere afgørelse angående dette kritikpunkt, jf. afgørelse af x/x-2013 Bente Klarlund Pedersen mod Milena Penkowa, konstateret, at der i ovennævnte artikler er sket genbrug af figurer, således at samme figur er anvendt til illustration af noget forskelligt i artiklerne, og at denne genanvendelse er søgt sløret ved brug af billedmanipulation, hvilket sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget finder således med henvisning til den tidligere afgørelse, at genbruget af figurer i artikel 1, 3, 4 og 5 udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis

Indklagede har anført, at IHC-undersøgelsen i forbindelse med ovennævnte figurer i artikel 1, 3, 4 og 5 er foretaget af Medforfatter 1, og at Indklagede indbragte disse artikler for UVVU, da Indklagede blev opmærksom på, at der muligvis var noget galt med figurerne.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artikel 1, 3, 4, 5 og endvidere er korresponderende forfatter af artikel 1 og 3. Herudover var Indklagede leder af Center for Inflammation og Metabolisme, hvor dele af den forskning, der ligger til grund for artiklerne, fandt sted.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede må betragtes som ledende seniorforfatter i forhold til de pågældende artikler.

Det er udvalgets opfattelse, at den/de ledende seniorforfatter(e) af en videnskabelig artikel har et overordnet ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Seniorforfatteres overordnede ansvar følger af god videnskabelig praksis og fremgår bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis.[18]

[18] http://fivu.dk/publikationer/2009/filer-2009/uvvu-vejledninger-gvp-2009.pdf, p. 33.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklerne.

Udvalget finder, at genanvendelsen af billedmaterialet i artikel 1, 3, 4 og 5 er af en sådan karakter, at Indklagede ikke umiddelbart ud fra den gennemlæsning, der følger af Indklagedes overordnede seniorforfatteransvar, kunne eller burde have indset, at billedmaterialet havde været anvendt i en tidligere artikel. Udvalget har ved denne vurdering tillagt det vægt, at billedmaterialet tilsyneladende er blevet manipuleret (roteret, ændret i farve og kontrast, mv.).

Udvalget finder dog, at det individuelle billedmateriale i hver enkelt artikel må vurderes særskilt for at klarlægge, om Indklagede ud fra en gennemlæsning af den enkelte artikel burde have opdaget, at der var sket billedmanipulation.

7.14.1 Billedmaterialet i artikel 1

Udvalget bemærker, at figur 1 i artiklen viser 8 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6 ved IHC.

Udvalget konstaterer, at farvningen af snittene i det væsentlige fremstår som strukturelle gengivelser uden de karakteristika, der normalt lægges til grund for specifik farvning af et givet antigen. Udvalget finder endvidere, at figurens udsnit A-C fremstår svagere farvet end udsnittene D-H, der er ensartet mørkere i farveintensitet.

Indklagede har i sagen gentagne gange fremhævet, at IHC-farvemetoden alene er en kvalitativ metode til bestemmelse af lokalisationen af et givet protein, om end der kan ses forskel i farveintensitet. Udvalget finder derfor, at figurtekstens omtale af kvantitative forskelle burde give Indklagede anledning til at reagere og rejse indsigelse herimod.

Udvalget bemærker, at udsnittene C-H angiveligt viser udsnit af biopsier udtaget sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i de enkelte udsnit, at udsnit E og D må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit E's overkant er en fortsættelse af strukturerne i overkanten af D (udsnit E er roteret 180° i forhold til udsnit D). Udvalget finder endvidere, at udsnit G og F tilsvarende må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit G's overkant er en fortsættelse af strukturerne i udsnit F's overkant (udsnit G er roteret 180° i forhold til udsnit F). Udvalget finder, at dette betyder, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget er af den opfattelse, at identifikation af de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende seniorforfatter i forbindelse med artiklen og dermed overordnet ansvarlig for projektet, burde have undret sig over arten af farvereaktion og dens beskrivelse i figurteksten og over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på billedmanipulationen. Indklagede har således efter udvalgets opfattelse ikke udvist den fornødne omhu, der kræves af ledende seniorforfattere i forbindelse med gennemlæsning og redigering af endelige manuskripter inden disse sendes ind til tidsskrifter.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet udvalget ved denne vurdering har lagt vægt på, at Indklagede er underlagt en skærpet ansvarsvurdering som den ledende seniorforfatter af artiklen.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af denne artikel.

7.14.2 Billedmaterialet i artikel 3

Udvalget bemærker, at figur 2 i artiklen viser 9 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, hvoraf de 8 angiveligt er farvet for IL-8 ved IHC. Udsnittene A, B, C, E, F og G stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 4, 5, 6, 9 og 24 timer efter træning.

Udvalget finder, at figurteksten til figur 2 omtaler kvantitative forskelle i IL-8-udtrykket i de forskellige udsnit, hvilket efter udvalgets opfattelse er i modstrid med Indklagedes gentagne udsagn i sagen om, at den anvendte metode ikke er kvantitativ. Udvalget finder således, at Indklagede burde have reageret på omtalen af kvantitative forskelle og undersøgt dette forhold nærmere.

Ved en sammenligning af udsnit A (før træning) og G (24 timer efter træning) konstaterer udvalget, at der foreligger udtalte sammenfald af strukturelle elementer, der indebærer, at de to udsnit efter udvalgets opfattelse må stamme fra tætliggende snit i samme biopsi, formentlig nabosnit. Udvalget finder derfor, at udsnittene ikke kan repræsentere forskellige tidspunkter, som det angives i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende seniorforfatter i forbindelse med artiklen og dermed overordnet ansvarlig for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på billedmanipulationen. Indklagede har således efter udvalgets opfattelse ikke udvist den fornødne omhu, der kræves af seniorforfattere i forbindelse med gennemlæsning og redigering af endelige manuskripter inden disse sendes ind til tidsskrifter.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet udvalget ved denne vurdering har lagt vægt på, at Indklagede er underlagt en skærpet ansvarsvurdering som den ledende seniorforfatter af artiklen.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af denne artikel.

7.14.3 Billedmaterialet i artikel 4

Udvalget bemærker, at figur 3 viser udsnit af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet ved IHC for den oksidative stress-markør NITT svarende til forskellige tidspunkter efter træning.

I den pågældende figurtekst nævnes kvantitative forskelle i IHC-farveudtryk, hvilket er i modstrid med Indklagedes bemærkninger om, at IHC-farvning udelukkende er en kvalitativ metode. Udvalget finder således, at Indklagede burde have reageret på omtalen af kvantitative forskelle og undersøgt dette forhold nærmere.

Udsnittene D og F repræsenterer muskulaturen henholdsvis 3 og 6 timer efter træning. Ved nærmere inspektion af de to udsnit finder udvalget, at vævsstrukturerne i underkanten af udsnit D fortsætter i overkanten af udsnit F, hvilket indebærer, at de to udsnit stammer fra samme vævssnit og dermed ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter, som det er angivet i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende seniorforfatter i forbindelse med artiklen og dermed overordnet ansvarlig for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på billedmanipulationen. Indklagede har således efter udvalgets opfattelse ikke udvist den fornødne omhu, der kræves af seniorforfattere i forbindelse med gennemlæsning og redigering af endelige manuskripter inden disse sendes ind til tidsskrifter.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet udvalget ved denne vurdering har lagt vægt på, at Indklagede er underlagt en skærpet ansvarsvurdering som den ledende seniorforfatter af artiklen.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af denne artikel.

7.14.4 Billedmaterialet i artikel 5

I figurteksterne til figur 2 og 3 omtales igen kvantitative forskelle i IHC-udtrykket, hvilket er i modstrid med Indklagedes udsagn i sagen om, at farvemetoden ikke er en metode til at vurdere kvantitative men udelukkende kvalitative forskelle. Udvalget finder således, at Indklagede burde have reageret på omtalen af kvantitative forskelle og undersøgt dette forhold nærmere.

Udvalget finder dog, at dette ikke i sig selv er nok, til at Indklagede burde have opdaget, at billedmaterialet i artiklen var manipuleret.

Udvalget finder således ikke tilstrækkeligt grundlag for at fastslå, at Indklagede i forbindelse med gennemlæsning og redigering af denne artikel har handlet groft uagtsomt.

8 Sammenfatning

Udvalget konkluderer, at der i forbindelse med følgende fire forhold er sket alvorlige brud på god videnskabelig praksis:

- modstridende oplysninger i angivelsen af IL-18's faktiske plasmakoncentration og urigtige oplysninger om interassay variationen i artikel 9, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1
- modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner i artikel 3 og 4, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1
- anvendelse af samme biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder (artikel 1, 4, 6, 7, 8 og 12) uden at der i de pågældende artikler er redegjort for, at der er tale om genbrug eller er refereret til tidligere anvendelse af samme materiale, hvilket må sidestilles 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1
- manipulation med billedmaterialet i artikel 1, 3 og 4, hvilket må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1

Udvalget konkluderer endvidere, at Indklagede pga. sin rolle som ledende seniorforfatter af artikel 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9 og 12 har haft et særligt overordnet ansvar for det samlede indhold i artiklerne. Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, stk. 1.

Udvalget finder således samlet, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af resultater i artikel 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9 og 12, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, stk. 1.

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 om forskningsrådgivning m.v.

[UDKAST TIL AFGØRELSE – SLUT]

Med venlig hilsen

Henrik Gutst Andersen
Formand
Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed

Bilag 41
Advokat, dr.jur.
Elgil Lego Andersen

Ministeriet for Forskning, Innovation og Videregående Uddannelser

Ministry of Science, Innovation and Higher Education

Milena Penkowa
Sommerstedsgade 13, 2. th.
1718 København V
Danmark

Sendt både pr. post og pr. e-mail til milenapenkowa@gmail.com
1302 København K.

Udkast til afgørelse i to klager fra Bente Klarlund Pedersen mod Milena Penkowa

25. juni 2013

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation
Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fi.dk
CVR-nr. 1991 8440

Sagsnr. 13/015519 (tidl. 11-108616 og 11-108619)
Side 1/26

Indhold

1 INDLEDNING 1
2 AFGØRELSE 2
3 RESUMÉ 3
4 SAGENS FORLØB 4
4.1 KLAGE 1 4
4.2 KLAGE 2 4
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 9
5.1 KLAGERENS PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 9
5.2 INDKLAGEDES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 14
6 REGELGRUNDLAGET 21
7 UDVALGETS VURDERING AF SAGEN 21
7.1 SAGENS GRUNDLAG OG GENSTAND 21
7.2 ANALYSE 22
7.3 KONKLUSION 24
8 ANDET 25
8.1 INDKLAGEDES MAIL AF 5. DECEMBER 2011 25
8.2 INDKLAGEDES MAIL AF 6. MARTS 2012 25
9 KLAGEVEJLEDNING 26

1 Indledning

Ved e-mails af 2. og 3. april 2011 til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU) fremsendte Bente Klarlund Pedersen to klager mod dig på bag-

grund af sin mistanke om videnskabelig uredelighed vedrørende genbrug og billedmanipulation af figurer i fire artikler.

Sagerne har været behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF). Udkast til udvalgets afgørelse følger nedenfor.

Vi vedlægger til orientering kopi af ny korrespondance mellem sekretariatet for UVVU og de involverede tidsskrifter (FASEB Journal, Experimental Journal og Journal of Physiology) vedrørende de forfattererklæringer, som blev indsendt til tidsskrifterne i forbindelse med indsendelsen af de fire manuskripter til offentliggørelse.

Vi anmoder om dine eventuelle bemærkninger til udkastet inden **15. august 2013.**

Klager modtager samtidig hermed kopi af dette afgørelsesudkast.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

[UDKAST TIL AFGØRELSE – START]

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede, Milena Penkowa, ved sin deltagelse som medforfatter til fire artikler, som nævnt nedenfor i kapitel 4, har begået videnskabelig uredelighed, jf. § 2, nr. 1, i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012.

Udvalget henstiller, jf. § 15, stk. 1, nr. 2 i bekendtgørelsen, at følgende artikler trækkes tilbage:

Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.
Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK.
FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4.

Og

Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6.
Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK.
FASEB J. 2005 Jul;19(9):1181-3. Epub 2005 April 18.

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen, Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Resumé

I april 2011 indsendte en professor ved et universitet (Klager) to klager til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed over forskning foretaget af en forsker (Indklagede) i fire nærmere anførte artikler. Forskningen i de fire artikler drejede sig om forekomsten af forskellige proteiner og enzymer i muskelvæv og deres regulering under muskelaktivitet. Klager gjorde gældende, at Indklagede ved sin udvælgelse af immunfarvede snit og efterfølgende bearbejdning af figurerne til artiklerne havde genbrugt de samme snit og de samme figurer til afrapportering af forskellige forskningsresultater.

Klager var selv medforfatter (seniorforfatter) på de fire artikler. Klager blev efter det oplyste på et tidspunkt opmærksom på, at der tilsyneladende var genbrugt figurer i artiklerne og valgte at indberette dem til UVVU. Klager redegjorde i den forbindelse nærmere for, hvorledes hun mente, at genbruget var sket – herunder hvilke figurer der gik igen i de nævnte artikler.

Klager anførte, at der var tale om figurer, der var udarbejdet af Indklagede, og som illustrerede resultater fra den del af projekterne, som Indklagede havde ansvaret for. Klager anførte endvidere, at Indklagede selvstændigt havde forestået optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne. Endvidere havde Indklagede ifølge Klager forestået metodebeskrivelse for immunohistokemien samt figurtekster.

Indklagede påstod sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed. Indklagede bestred bl.a., at hun alene havde varetaget farvninger og udvælgelsen af snit og fotos til artiklerne.

Indklagede anførte vedrørende samarbejdet med Klager bl.a., at det hele skulle gå meget hurtigt, hvorfor der nemmere kunne ske fejl mv., ligesom ingen brugte tid på at eftertjekke detaljer, inden artiklerne blevindsendt til tidsskrifterne. Indklagede anførte endvidere, at der ingen tvivl er om, at der i forbindelse med samarbejdet mellem Klager og Indklagede er sket nogle fejl, men at hun aldrig har lavet bevidste eller overlagte fejl, endsige lavet bevidst eller overlagt svindel. Indklagede anførte i den forbindelse tillige, at der ud over Klager og Indklagede også var en række andre personer, der var forfattere på de nævnte artikler, og at disse – ligesom Klager og Indklagede – burde have opdaget fejlene.

Vedrørende de to artikler i den første sag konstaterede UVVU, at der var sket genbrug af figurer.

Vedrørende de to artikler i den anden sag konstaterede UVVU, at der var tale om de samme snit, idet der forekom identiske vævsstrukturer og samme artefakter. UVVU lagde endvidere til grund, at figurerne kun kunne være frembragt ved bevidst manipulation med ændring af udsnit og farve.

UVVU konkluderede, at der i begge sager var tale om uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data, jf. bekendtgørelsen om UVVU § 2, nr. 1, og at dette var et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. UVVU fandt, at den konstaterede uoplyste konstruktion af data eller substitution med fiktive data på baggrund af de foreliggende oplysninger ikke med sikkerhed kunne henføres til Indklagede. UVVU fandt imidlertid, at Indklagede ved sin rolle som medforfatter med særligt ansvar for billedmaterialet burde have opdaget billedmanipulationen, senest i forbindelse med færdiggørelse af manuskripterne med henblik på indsendelse til de respektive tidsskrifter. Udvalget lagde derfor efter en samlet vurdering til grund, at Indklagede havde handlet i det mindste groft uagtsomt som medforfatter på de fire artikler. Udvalget konkluderede sammenfattende, at Indklagede havde begået videnskabelig uredelighed som defineret i UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget forholdt sig under sagen alene til den indbragte klage over Indklagede. Udvalget fandt således ikke at have kompetence til af egen drift at udvide klagen til at omfatte andre end Indklagede.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Det var af Klager oplyst, at hun den 4. april 2011 informerede de involverede forfattere, herunder Indklagede, samt relevante tidsskrifter om sagen, at artikel C og artikel B er blevet trukket tilbage af de respektive tidsskrifter, og at de publicerende tidsskrifter af Klager er anmodet om at trække artiklerne A og D tilbage. UVVU henstillede til Indklagede at trække også artiklerne A og D tilbage.

4 Sagens forløb

4.1 Klage 1

Ved e-mail af 2. april 2011 indklagede Bente Klarlund Pedersen (Klager) Milena Penkowa (Indklagede)for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.
Penkowa M, Keller C[1], Keller P[2], Jauffred S[3], Pedersen BK.
FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4.[4]

og

Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres.
Penkowa M, Keller C, Keller P, Hidalgo J[5], Giralt M[6], Pedersen BK.
Exp Physiol. 2005 Jul;90(4):477-86. Epub 2005 Jan 7.[7]

Klagen var vedhæftet 3 bilag.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

4.2 Klage 2

Ved e-mail af 3. april 2011 indklagede Klager endvidere Indklagede for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:
Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle.
Akerstrom T[8], Steensberg A[9], Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK.
J. Physiol. 2005 Mar 1;563 (Pt 2): 507-16. Epub 2004 Dec 23.[10]

og

Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6.
Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP[11], Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK.

---

[1] I det følgende benævnt medforfatter 1
[2] I det følgende benævnt medforfatter 2
[3] I det følgende benævnt medforfatter 3
[4] I det følgende benævnt artikel A
[5] I det følgende benævnt medforfatter 4
[6] I det følgende benævnt medforfatter 5
[7] I det følgende benævnt artikel B
[8] I det følgende benævnt medforfatter 6
[9] I det følgende benævnt medforfatter 7
[10] I det følgende benævnt artikel C

FASEB J. 2005 Jul;19(9):1181-3. Epub 2005 April 18.[12]

Klagen var vedhæftet 4 bilag.

Senere den 3. april 2011 indsendte Klager en korrigeret e-mail, idet den første e-mail indeholdt en fejl vedrørende årstal.

Ved e-mail af 5. april 2011 videresendte Klager en e-mail af samme dato fra Kristine Færch (MSc PhD, Senior Scientist) til Klager og anmodede om, at e-mailen blev vedlagt sagen (klage 1).

Ved e-mail af 17. august 2011 sendte sekretariatet for UVVU Klagers henvendelser i høring hos Indklagede via dennes advokat.

Ved e-mail af 27. september 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Indklagedes advokat bemærkninger med bilag 1-2 til begge sager samlet i et brev. Indklagede opfordrede endvidere UVVU til at rekvirere alt materialet inklusiv råfotos og oplyste, at det ligger i en database på en fælles computer i fotomikroskopirummet på Panum Instituttet.[13]

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved e-mail af 3. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU Indklagedes bemærkninger af 27. september 2011 med bilag i høring hos Klager.

Ved e-mail af 27. oktober 2011 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger med bilag G_1 til G_18.

Ved e-mail af 28. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU Klagers bemærkninger af 27. oktober 2011 i høring hos Indklagede via dennes advokat.

Ved e-mail af 17. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Indklagedes advokat Indklagedes afsluttende bemærkninger. Indklagede anmodede endvidere om at få fremlagt alle *"Author Declarations"*, der eksisterer i relation til de her omtalte arbejder. Hun anmodede endvidere om, at UVVU bad Klager om at oplyse hvilke af de anmeldte artikler, der indgår i hvilke personers videnskabelige afhandlinger. Særligt anførte Indklagede, at det er relevant at få udleveret *"Author Declarations"* i relation til artikel C – både i forbindelse med publiceringen og især i forbindelse med artiklens inddragelse i videnskabelige afhandlinger.

Indklagedes bemærkninger blev ved e-mail af 22. november 2011 sendt til Klager til orientering.

Sekretariatet for UVVU modtog efterfølgende den 24. november 2011 en e-mail fra Klager med anmodning om, at en vedhæftet e-mail af 24. november 2011 blev bilagt sagen. Den nævnte e-mail af samme dato var fra førsteforfatteren til artikel C, medforfatter 6, og drejede sig om figur 2 (artikel C).

---

[11] I det følgende benævnt medforfatter 8

[12] I det følgende benævnt artikel D

[13] I det følgende benævnt Universitetslaboratoriet

I forlængelse heraf modtog sekretariatet for UVVU den 25. november 2011 en e-mail, hvor figuren var vedhæftet i jgp.fil. Figuren blev endvidere sendt pr. bud til sekretariatet på en CD-rom i tiff format.

Sekretariatet for UVVU anmodede ved e-mail af 25. november 2011 om Indklagedes eventuelle bemærkninger hertil.

Ved e-mail af 5. december 2011 sendte Indklagede sine bemærkninger hertil.

Indklagede fremsatte her endvidere bemærkninger vedrørende "Separate forhold i sagen" og "Ny oplysning i sagen" og anmodede UVVU om særskilt behandling heraf, ligesom hun ønskede UVVU's vurdering af, om Klager i den angivne forbindelse har handlet forsvarligt eller acceptabelt.

Indklagede anmodede endvidere på ny om at få fremlagt alle "Author Declarations", der eksisterer i relation til de her omtalte arbejder m.v., jf. tillige ovenfor.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Ved e-mail af 13. december 2011 anmodede sekretariatet for UVVU om Klagers bemærkninger hertil.

Den 20. december 2011 sendte Klager sin respons til Indklagedes bemærkninger – herunder vedrørende de "Separate forhold i sagen" og "Ny oplysning i sagen", jf. ovenfor. Klager vedlagde endvidere erklæringer fra medforfatter 2 (af 15. december 2011) og medforfatter 6 (17. december 2011) vedrørende samarbejdet med Indklagede vedrørende fremstilling af de immunhistokemiske figurer.

Ved e-mail af 9. januar 2012 anmodede sekretariatet for UVVU om Indklagedes bemærkninger hertil.

Den 20. januar 2012 sendte Indklagede sine bemærkninger hertil og anmodede på ny om fremlæggelse af *"Author Declarations"*.

Samtlige medforfattere til de 4 artikler blev ved e-mail af 21. februar 2012 fra UVVU anmodet om at oplyse, hvilke bidrag eller dele af artiklerne, som de hver især har bistået med. Endvidere anmodede UVVU dem om at hjælpe med at få oplyst, hvem der har udarbejdet og bearbejdet artiklens øvrige data, herunder billedmaterialet.

Medforfatter 1 indsendte ved e-mail af 11. marts 2012 medforfattererklæringer vedrørende alle fire artikler.

Medforfatter 2 indsendte ved e-mail af 11. marts 2012 medforfattererklæringer vedrørende alle fire artikler.

Medforfatter 3 indsendte ved e-mail af 25. februar 2012 medforfattererklæring vedrørende artikel A.

Medforfatter 4 indsendte ved e-mail af 22. februar 2012 medforfattererklæringer på egne vegne og på vegne af medforfatter 5 vedrørende artiklerne B og D.

Medforfatter 6 oplyste i e-mail af 23. februar 2012, at han ikke har noget at tilføje til sin erklæring af 17. december 2011 (indsendt af Klager, jf. ovenfor).

Medforfatter 7 indsendte ved e-mail af 29. februar 2012 medforfattererklæringer vedrørende artiklerne C og D.

Klager indsendte ved e-mail af 25. april 2012 egne medforfattererklæringer samt forfattererklæringer vedrørende alle artiklerne.

Medforfatter 8 indsendte ved e-mail af 17. juni 2012 medforfattererklæring vedrørende artikel D.

Medforfatter 3 har i sin erklæring oplyst, at han ikke har haft nogen indflydelse på den redaktionelle del af tilblivelsen af artikel A, og at han derfor ikke har nogen viden om, hvordan og med hvilke bidrag, artiklen er blevet til.

De indsendte medforfattererklæringer beskriver overordnet, at Indklagede forestod immunhistokemien, bidrog med data, udvalgte repræsentative snit, producerede billedmateriale og figurtekster.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Af erklæring fra medforfatterne 4 og 5 fremgår endvidere vedrørende artikel B bl.a.:

"...
As far as I know, but I cannot demonstrate it, the muscle samples were coming from B.K. Pedersen laboratory; she together with P. Keller and C. Keller were the ones doing the experiment regarding design of the study, recruitment of volunteers, maximal oxygen uptake test, muscle collection, PCR analysis (Figure 1), and input to the manuscript.

Our contribution was very minor: we provided the polyclonal MT+1&2 antibody (raised in my lab) and input to the manuscript.

In my opinion, MP received the human samples from B.K. Pedersen lab, and she prepared the sections and carried out the histochemistry and immunohistochemistry (Figs 2 and 3). MP analyzed the stainings, prepared the figures and wrote the first draft of the paper. Mercedes and I never looked at the original stainings, and we do not know if anyone from Pedersen's lab did. Rather, we got from MP Figs 2 and 3 and believed that they represented the mean result of all the samples of those stainings.
..."

Og vedrørende artikel D bl.a.:

"In this manuscript there is data produced in humans and data produced in mice (comparison of IL-6 KO mice with wild-type mice). The mouse experiments were carried out in my lab; P. Keller and C. Keller came several times to my lab and were also involved in the mouse experiments and in the RT-PCR analyses of their muscles described in the paper (Fig 4). Besides, we provided input to the manuscript once we got the draft. All the human data come from B.K. Pedersen lab (recruitment of volunteers, study design, exercise, IL-6 infusion, ELISA and RT-PCR), and in this case they were the ones responsible for the writing of the paper. The role of MP here was again to receive muscle biopsies from those experiments, prepare sections, and doing stainings: presumably MP did the stainings of IL-6r shown in the paper (Figs 2 and 3). I believe MP analyzed the stainings obtained and decided which ones were representative of all the samples. Mercedes and I never looked at the original stainings, and we do not know if anyone from Pedersen's lab did.

This paper was also reported to DCSD, because apparently MP again used the same tissue sections in two different papers: it looks like that Figure 3.D of this paper is identical to Figure 2.A in a paper where I was not a coauthor (Akerstrom et al. J Physiol. 563, 507 (2005). Again, a very stupid thing to do, and I would not rule out that MP rather committed a mistake when picking up

the photo. But since she did not provide any information to any of us, it was the logical step to denounce the papers to DCSD and to inform the journals. The second paper has been retracted, while the decision of Faseb J is still pending."

Af erklæring fra medforfatter 8 fremgår endvidere bl.a. vedrørende artikel D:

"...2. My knowledge about contribution by the other authors

According to my knowledge, the other authors of the article contributed in the following way:

Pernille Keller: Helped with Study 1 and was deeply involved in carrying out the experimental part of Study 3. Analysed and prepared the presentation of the data (except plasma IL-6 levels, Table 1, and immunohistochemistry, Figure 2 and 3), wrote the manuscript draft, coordinated implementation of revisions suggested by the coauthors and, finally, submitted the final manuscript.

Milena Penkowa: Responsible for the immunohistochemistry (IHC) presented in Figure 2 and 3, including the preparation of the images, writing the method section regarding IHC and writing the result section about the IHC data.

Charlotte Keller: Helped with Study 1 and was deeply involved in Study 3. Involved in the revision of the manuscript before submission.

Adam Steensberg: Deeply involved in running Study 2. Involved in the revision of the manuscript before submission.

Mercedes Giralt: Involved in Study 3. Involved in the revision of the manuscript.

Juan Hidalgo: Provided the animals (wildtype and IL-6 knockout mice) and animal facilities used in Study 3. Involved in designing Study 3. Involved in the revision of the manuscript.

Bente Klarlund Pedersen: Responsible for the overall concept regarding IL-6 presented in the manuscript. Involved in the overall design of the 3 studies included in the article. Involved in establishing collaboration with Milena Penkowa, Mercedes Giralt and Juan Hidalgo. Involved in the interpretation of the presented data and involved in the revision of the manuscript before submission.
..."

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Yderligere

Ved e-mail af 6. marts 2012 anmodede Indklagedes advokat om svar på følgende spørgsmål:

"...

1. Har UVVU valgt at se bort fra – eller indhente svar på – min klients opfordring af 27. september 2011 om undersøgelse af råfotos i den fælles computer i fotomikroskopirummet på Universitetslaboratoriet? (side 3, 1. afsnit).
2. Har UVVU valgt at se bort fra – eller indhente svar på – min klients opfordring af 17. november 2011 om indhentelse af "Author Declarations"? (side 4, 3. afsnit). Opfordringen er gentaget i min klients svar af 5. december 2011 (side 2, afsnit 5) og i min klients bemærkninger af 20. januar 2012 (side 1, afsnit 2-6).
3. Har UVVU taget initiativ til at spørge andre relevante medarbejdere, der var involveret i samarbejdet mellem Klager og Indklagede, herunder eksempelvis Dan Sonne Pedersen og Remi Mounier?
4. Hvilke initiativer har UVVU taget i relation til de personer, der selvstændigt har anvendt de data, som min klient nu beskyldes for bevidst at have forfejlet – herunder i forhold til disse personers skriftlige tilkendegivelse af selv at kunne stå inde for indholdet?"

Sekretariatet for UVVU oplyste (ad spørgsmål 2 ovenfor) ved e-mail af 13. april 2012 præciserende:

"...at UVVU på nuværende tidspunkt alene har indhentet de nævnte udtalelser fra medforfatterne vedrørende deres indsats i forbindelse med udarbejdelsen af de nævnte artikler. UVVU har således på nuværende tidspunkt ikke taget stilling til de øvrige initiativer eller til de spørgsmål, som du stiller i din e-mail af 6. marts 2012. Spørgsmålene vil senest blive besvaret i forbindelse med UVVU's afgørelse.

..."

På baggrund af Indklagedes opfordring af 6. marts 2012 om undersøgelse af råfotos i den fælles computer i fotomikroskopirummet på Universitetslaboratoriet anmodede UVVU efterfølgende (ad spørgsmål 1 ovenfor) ved e-mail af 14. juni 2012 til Indklagedes advokat om at få tilsendt data, der kunne medvirke til at identificere de nævnte fotofiler. UVVU oplyste nærmere, at det drejede sig om:

Fig. 1H i artikel A

Fig. 3D og Fig. 3F i artikel B

Fig. 2A og Fig 2G. i artikel C

Fig. 3D i artikel D

UVVU har ikke modtaget svar på denne henvendelse.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

I forbindelse med UVVU's afsluttende undersøgelser tilskrev sekretariatet ved mails af 22. februar 2013 de involverede forlag og anmodede dem om i overensstemmelse med Indklagedes opfordring som anført ovenfor at få tilsendt kopi af de forfattererklæringer (*"Author Declarations"*), som blev indsendt i forbindelse med offentliggørelsen af de fire artikler.

Fra FASEB Journal modtog sekretariatet ved mail af 4. marts 2013 dels kopier af *"Copyright Transfer & Dual Publication Statement"* underskrevet af de deltagende forfattere for henholdsvis artikel A og for artikel D, dels kopi af mail vedrørende Indklagedes proof-reading af artikel A. FASEB Journal har i den forbindelse tilkendegivet ikke at være i besiddelse af andre former for forfattererklæringer.

Fra Experimental Physiology modtog sekretariatet ved mail af 1. marts 2013 kopi af *"Copyright Assignment Form"* underskrevet af Indklagede som førsteforfatter for artikel B. Experimental Physiology tilkendegav at ville se efter evt. yderligere dokumentation, men er ikke siden vendt tilbage.

Fra Journal of Physiology (artikel C) modtog sekretariatet ved mail af 21. marts 2013 kopi af *"Copyright Assignment Form"* underskrevet af medforfatter 6, som var førsteforfatter af artiklen.

Kopi af korrespondancen med forlagene er tilsendt sagens parter til orientering i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse.

Udvalget har taget stilling til de ovenfor anførte spørgsmål 3 og 4 nedenfor under afgørelsens kapitel 8.

5 Parternes påstande og anbringender

5.1 Klagerens påstande og anbringender

Klage 1

Artiklerne A og B

Klager har under sagen påstået, at der er begået videnskabelig uredelighed, idet Indklagede har genbrugt figurer og foretaget billedmanipulation i de nævnte artikler.

Klager har gjort gældende, at immunhistokemiske billeder fra figur 1 i artikel A er genbrugt i figur 3 i artikel B, at figur 1, panel H fra artikel A (mikrografier af IL-6 i muskelbiopsier) lader til at være genbrugt i artikel B som figur 3 (mikrografier af NITT i muskelbiopsier), panel D og Panel F (roteret 90 grader og delt i to, så det nu udgør 2 paneler), og at i artikel A er figur 1, panel H = 24h post exercise, og i artikel B er figur 3, panel D = 3h post exercise og figur 3, panel F = 6h post exercise.

Klager har anført, at hun endvidere er blevet gjort opmærksom på, at figur 3 i artikel B panel E (4.5h) og G (9h) kunne se ud til at stamme fra samme snit, delt i to og rykket samt roteret en smule i forhold til hinanden, og at hun er enig i, at meget tyder på, at den samme illustration er brugt i to forskellige videnskabelige artikler og publiceret i henholdsvis 2003 og 2005.

Klager har endvidere til støtte for sin påstand indsendt en e-mail af 5. april 2011 fra Kristine Færch, MSc PhD, til Klager, hvoraf bl.a. fremgår:

"...
Jeg ved ikke, om du og UVVU har opdaget at Milena Penkowa allerede manipulerede med billederne i FASEB artiklen fra 2003.
Vi er et par stykker, der har kigget nærmere på billederne fra artiklen, og det viser sig at 6 af billederne i Figur 1 passer sammen 2 og 2 hvis man vender det ene billede på hovedet (billede A+B, D+E og F+G) – se eksempel nedenfor.
Dette vidner om snyd helt tilbage i 2003 og ikke blot genbrug af billeder i 2005.
...
I Exp. Physiol. artiklen fra 2005 har hun brugt samme metode. Her passer billede B+C og billede D+F tydeligt sammen.

Hvis du og UVVU allerede er klar over disse forhold kan du blot se bort fra denne mail. Hvis ikke, bør det vel indberettes til UVVU.
..."

Klager har anført, at der er tale om figurer, der er udarbejdet af Indklagede, og som illustrerer resultater fra en del af projektet, som Indklagede har haft ansvaret for. Klager har anført, at den del af projektgruppen, der var lokaliseret på Rigshospitalet, udførte forsøg på Rigshospitalet[14], hvor de udtog muskelbiopsier, og at disse er analyseret af Indklagede på Universitetslaboratoriet, fordi den aktuelle analysemetode ikke findes i Klagers afdeling.

Klager har endvidere anført, at Indklagede i en e-mail af 21. februar 2003 (Indklagedes bilag 1) skrev til Klager, at hun ville tage fotos af vævene og forelægge dem for Klager, at Klager responderede den 22. februar 2003 (bilag G_4), og at det fremgår heraf, at Indklagede ville medtage "Præsentations-sæt af resultaterne, de færdige figurer, klar til publikation (på fotopapir og på CD), metode- og resultat- og figurtextafsnittene til manuscriptet (papir og CD)". Klager har anført, at Indklagede på forespørgsel fra Klager bekræftede, at hun har skåret alle biopsier, men at

[14] I det følgende benævnt Universitetshospitalet

Klager aldrig så dokumentationen for, at alle biopsier var analyserede, og heller ikke så dokumentation for, at Indklagede valgte repræsentative snit til publikationen.

Klager har videre anført, at selve fibertype-farvningen blev udført i hendes laboratorium, jf. bilag G_5, at hun modtog de endelige IL-6 fotos fra Indklagede (bilagene G_6 og G_7), og at Klager var corresponding author, mens Indklagede tog hele korrespondancen i forbindelse med proof-reading af artikel A (bilag G_8).

Klager har anført, at det fremgår af korrespondancen, at der blev farvet parallelt for IL-6 og metallothionein (MT), at de og andre allerede havde publiceret flere artikler om exercise-induceret IL-6 produktion, at Klager foreslog, at de forsøgte en "fast track" til FASEB Journal, dvs. en ultrakort artikel vedrørende IL-6 data ifølge Klager, at de valgte at publicere MT-data separat, at det fund, at muskler udtrykker MT, var en helt ny historie, der krævede flere data for at kunne publiceres, og at artikel B således først blev publiceret i 2005 i en form, der inkluderede forsøg udført af medforfatter 4 og medforfatter 5.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Klager har endelig anført, at det ved udarbejdelsen af artikel B alene var Indklagede, der forestod det immunhistokemiske arbejde, inklusiv udvælgelse af snit og fremstilling af figur til publikation uden involvering af personer fra Klagers laboratorium (bilag G_17). Indklagede var førsteforfatter og corresponding author for artikel B (bilag G_18).

Klage 2

Artiklerne C og D

Klager har under sagen påstået, at der er begået videnskabelig uredelighed, idet Indklagede har genbrugt figurer og foretaget billedmanipulation i de nævnte artikler.

Klager har vedrørende artikel C gjort gældende, at figur 2A (før start af fysisk aktivitet) og figur 2G (efter 24 timer) repræsenterer samme vævsprøve, men de viste snit er flyttet en smule. Klager har endvidere anført, at da snittenes farve er forskellig, og da fotografierne af snittene er en smule forskellige, er det vanskeligt at få øje på overlappet, medmindre man leder efter det. Klager har anført, at vedrørende artikel C og D er det opfattelsen, at figur 2A (før fysisk aktivitet) i artikel C er identisk med Figur 3D (24 H efter fysisk aktivitet) i artikel D. Det er anført, at der er vedhæftet to jpg filer med forstørrelse af billederne, som de omtaler, og at det overlappende vævssnit i artikel C er indrammet med en rød boks.

Klager har tillige vedrørende disse artikler anført, at der er tale om figurer, der er udarbejdet af Indklagede, og som illustrerer resultater fra en del af projektet, som Indklagede har haft ansvaret for, at de udførte forsøg på Universitetshospitalet, hvor de udtog muskelbiopsier, og at disse blev analyseret af Indklagede på Universitetslaboratoriet, fordi den aktuelle analysemetode ikke fandtes i Klagers afdeling.

Vedrørende artikel C har Klager særligt anført, at det fremgår af mailkorrespondancen, at Indklagede udførte analysearbejdet og udformning af figur samt figurtekst til artiklen og sendte den endelige figur direkte til medforfatter 6 og Klager (bilagene G_9 og G_10).

Vedrørende artikel D har Klager særligt anført, at det ligeledes fremgår af mailkorrespondancen, at Indklagede udførte analysearbejdet og udvalgte de snit, der skulle indgå i den figur, der præsenteres i artiklen (bilagene G_11, G_12, G_13 og G_14).

Ovenstående dokumentation viser efter Klagers opfattelse klart, at Indklagede fremsendte de endelige figurer til Klager og hendes samarbejdspartnere.

Begge klager

Hvad angår begge klager, har Klager bl.a. anført, at når man ser på artiklerne hver for sig, giver det ikke umiddelbart anledning til mistanke om svindel, men forelagt figurerne er der efter Klagers opfattelse næppe tvivl.

Klager har gjort gældende, at samarbejdet med Indklagede er beskrevet i Klagers bilag G_1, og at det heraf fremgår, at Indklagede og Klager var ligeværdige seniorforskere, og at Klager ikke på noget tidspunkt har haft en mentor-funktion i forhold til Indklagede. Klager er derfor uenig i Indklagedes formulering om, at Klager havde "bestemmelsesretten og beslutningstagningen alene og suverænt".

Klager har anført, at Indklagede vedrørende de fire artikler, der er indberettet til UVVU på mistanke om billedmanipulation, selvstændigt forestod optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne, og at Indklagede endvidere forestod metodebeskrivelse for immunhistokemien samt figurtekster.

Klager har endvidere anført, at da de i Klagers forskningsgruppe blev opmærksomme på fejl vedrørende deres artikler, informerede hun i første omgang sin dekan og foreslog, at det uafhængige panel, der skulle nedsættes af Det Frie Forskningsråd med henblik på at undersøge Indklagedes forskning, blev informeret om ovenstående. Klager har anført, at da sagen blev præsenteret i BT og omtalt i den øvrige del af pressen (2. april og 3. april 2011), besluttede hun i samråd med sin dekan at indberette artiklerne til UVVU, at deres forskningsgruppe i den forbindelse gennemgik alle de artikler, som Indklagede er medforfatter på med henblik på at finde andre eventuelle fejl eller manipulationer, at de med hjælp udefra identificerede fejl vedrørende endnu to artikler, og at de bad en ekstern konsulent (en erfaren patolog) gå alle billeder igennem, men patologen fandt ikke tegn på anden billedmanipulation end det, der blev indberettet til UVVU den 3. og 4. april 2011[15].

Klager har oplyst, at hun den 4. april 2011 informerede de involverede forfattere, inklusiv Indklagede, samt relevante tidsskrifter om sagen (bilag G_15), at artiklerne C og B er blevet trukket tilbage, og at FASEB Journal er anmodet om at trække artiklerne A og D tilbage (bilag G_16).

Klager har anført, at det er højst beklageligt, at de ikke tidligere erkendte, at der i de aktuelle artikler er foretaget billedmanipulation og/eller alvorlige fejl, som anført i henvendelserne til UVVU. Klager har gjort gældende, at der imidlertid ingen tvivl er om, at Indklagede alene forestod optimering af antistoffer, farvninger, foto-

[15] De to klager i denne sag blev modtaget i sekretariatet for UVVU den 2. og 3. april 2011.

grafering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af de endelige figurer og figurtekster til de videnskabelige tidsskrifter.

Yderligere bemærkninger m.v.

Klager har ved indsendelsen den 24. og 25. november 2011 af figur 2 (artikel C) i jpg.fil og i tiff format på CD-rom bl.a. videresendt en e-mail af 24. november 2011 fra medforfatter 6. Det fremgår bl.a. af denne, at:

"Jeg er den førsteforfatter, som [Indklagede] omtaler i forbindelse med [artikel C] [Indklagede] var den der udformede figur 2 [artikel C]. [Indklagede] gav mig figuren på en CD-rom. Denne CD-rom indsendes af [Klager] til UVVU. Den udgave af figuren som vi brugte til artiklen er på CD-rom "Ny revideret figur 22-11-04" som [Indklagede] har brændt på en CD til mig. Jeg fik efterfølgende tilsendt teksten til figuren via e-mail (se bilag G.9-2). Jeg har ikke spillet nogen rolle i udformningen af figur 2. Det er en figur som jeg har fået i færdig format af [Indklagede]."

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Klager har efterfølgende ved e-mail af 20. december 2011 indsendt yderligere bemærkninger (svar på Indklagedes bemærkninger, se nedenfor, til den nævnte fremsendelse af CD-rom). Klager har bl.a. anført, at Indklagedes bemærkninger primært vedrører artiklerne C og D, hvor medforfatter 6 og medforfatter 2 er førsteforfattere.

Klager vedlagde som ovenfor nævnt erklæringer fra medforfatter 2 (G_19) og medforfatter 6 (G_20), der beskriver samarbejdet med Indklagede vedrørende fremstilling af de immunhistokemiske figurer.

Klager har hertil anført, at medforfatter 2's artikel (artikel D) indgik i medforfatter 2's PhD-afhandling, mens medforfatter 6 (førsteforfatter på artikel C) ikke inddrog ovenstående artikel i sin PhD-afhandling. Klager har henvist til, at medforfatter 2 (førsteforfatter på artikel D) skriver, at Indklagedes IHC data ifølge medforfatter 2's opfattelse udgjorde ca. 30 % af artikel D, og at medforfatter 2 derfor beskrev sit bidrag med henblik på udførelse af forsøg og bearbejdning af data til artikel D med et B, hvilket svarer til et eget bidrag på 34-66 % (G_19).

Klager har endvidere anført, at de i hendes forskningsgruppe udførte fibertypefarvningerne (ATPase) i regi af Center for Muskelforskning på Universitetshospitalet eller via bioanalytiker Ruth Rousing, (ansat hos Klager), som enten udførte farvningerne hos Klager eller i Indklagedes laboratorium. Klager har gjort gældende, at hvad angår de nævnte artikler har de i hendes forskningsgruppe ikke foretaget fotografering, udvælgelse eller fremstilling af figurer, ej heller figurer, der indeholder ATPase farvede slides. Hun har anført, at Indklagede fik de ATPase farvede slides, så hun kunne sammenholde disse med parallelle snit, farvet for f.eks. IL-6 eller IL-8, udført i hendes laboratorium, og at dette var fremgangsformen for ovenstående artikel med medforfatter 6 som 1. forfatter (G_20). Klager har henvist til, at det fremgår af medforfatter 6's erklæring, at hverken han eller deres laboratorium var involveret i fremstilling af den endelige figur. Hun har videre anført, at der ikke var ATPase-farvninger i medforfatter 2's artikel (artikel D).

For så vidt angår de to artikler, hvor Indklagede er førsteforfatter (artikel A og B), har Klager bl.a. anført, at der er en ATPase farvning i artikel A. Denne indgår ikke i figur 1, hvor der er påvist fejl/uredelighed. ATPase-farvningen indgår kun i figur

2. Den færdige figur, som indeholder en ATPase-farvning og en IL-6 farvning blev fremsendt af Indklagede til Klager (G_6). Der er ingen ATPase-farvninger i artikel B.

5.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagerne om videnskabelig uredelighed.

Indklagedes generelle bemærkninger

Indklagede har til støtte for sin påstand bl.a. generelt anført, at klagerne relaterer sig til et formelt samarbejde imellem Klager og Indklagede, som bestod i, at Indklagede leverede en immunhistokemisk farvning, som Klageren kunne råde over og lade indgå i sine muskelstudier. Indklagede har gjort gældende, at hun intet havde med det videre forløb at gøre, og at hun heller ikke deltog yderligere i muskelstudierne.

Indklagede har for så vidt angår måden, samarbejdet foregik på, henvist til sit bilag 1, der er en e-mail af 21. februar 2003 fra Indklagede til Klager.

Af dette fremgår bl.a.:

"...
Jeg har nu set en IL-6 farvning og farvning for MT-I+II (metallothionein isoform I og II) i alle dine muskelbiopsier. Det er meget interessant fordi både IL-6 og MT-I+II er signifikant øget i forbindelse med exercise. I muskler fra "rest"-grupperne er der næsten intet af hverken IL-6 eller MT-I+II.
Det er logisk at de begge er øget, idet de også i hjernen og i andre væv "følges ad" ved patologi / stress.
De er her (i hjernen og også i milt og lever og knoglemarv) begge tilstede akut ved inflammation / patologi og de er også begge tilstede og vigtige ved regeneration.

IL-6 er en overordnet inducer af MT-I+II, så det er meget sandsynligt, at både IL-6 inducerer det øgede MT-I+II i dine muskler, men idet MT-I+II også er potente antioxidanter og faktorer involveret kraftigt i og induceret af inflammation /patologi, vil selve exercisen garanteret også inducere MT-I+II i sig selv. Jeg går ud fra exercise medfører et stress på vævet og fremkalder frie radikaler, ikk ?

Det næste jeg vil gøre er, at tage fotos af vævene og forelægge dig dem, så du kan se det selv.
Lige et spørgsmål, de forskellige tidsangivelser der er ved exercise grupperne (-1/2; 3; 41/2; 6; 9; 24) er det tiden før /efter exercise? Lige et andet spørgsmål, skal vi ikke lave andre farvninger på vævene (fx kunne disse være relevante/interessante: TNF-alfa, TNF-alfa-receptor, IL-1, farvninger for forskellige andre antioxidanter, farvninger for forskellige oxidativt-stress-markører, farvninger for forskellige apoptose –markører).....?
..."
Indklagede har endvidere bl.a. anført, at hun alene perifert blev involveret i Klagers muskelforskning. Hun har anført, at det eneste, hun varetog, var en række farvninger på nogle muskelbiopsier, der ankom på Universitetslaboratoriet fra Klagers afdeling, hvor man havde udført et cykelstudie, hvor raske frivillige personer i 3 timer cyklede på en kondicykel. Der var således ifølge Indklagede ikke daglig kontakt mellem laboratorierne, som lå på hhv. Universitetshospitalet og Universitetslaboratoriet, hvorfor samarbejdet foregik relativt distanceret.

Indklagede har bl.a. anført, at alle de sagsrelevante farvninger hos hende blev foretaget på biopsierne fra dette ene cykelstudie, at der således var tale om "samlebåndsmetode", idet en given biopsi endte med at blive farvet adskillige gange for forskellige markører, at der for hver enkelt immunfarvning (eller efter et par få farvninger) blev produceret en ny muskelartikel, som i øvrigt indeholdt andre data fra Klagers gruppe, at Klager havde bestemmelsesretten og beslutningstagningen alene og suverænt, ligesom hun selv udvalgte, hvad der skulle indgå i den enkelte artikel, og at der på denne måde blev genereret artikler på samlebånd på basis af de relativt få biopsier på det ene (ovennævnte) cykelstudie.

Indklagede har videre anført, at det aldrig kunne gå hurtigt nok, hvorfor der ofte var en strøm af e-mails frem og tilbage for at koordinere, hvilke farvninger som Klager ville have ind i hvilken artikel, samt for at fremsende hende fotos, at Indklagede i starten tog råfotos af alt det farvede væv, og at Klagers egne folk senere tog fotos, ligesom de selv lærte at lave farvningerne og mikroskopere dem m.v. i Indklagedes laboratorium, som hun stillede til rådighed.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Indklagede har gjort gældende, at alle snittene og vævet fra cykelstudiet, som var blevet farvet i Indklagedes laboratorium, efterfølgende blev overdraget Klager, jf. Indklagedes bilag 1. Klager er derfor den eneste, der kan gå tilbage og finde ud af, hvad der er gået galt med hvilke biopsier inklusiv mærkningen af biopsier samt tilhørende snit, herunder hvorfor en eller flere af disse – tydeligvis fejlagtigt og dybt beklageligt – optræder ukorrekt som værende både et *"pre-exercise"* og et *"24h post-exercise"* væv, som det desværre er sket eksempelvis i artikel C.

Indklagede har gjort gældende, at det overvejende sandsynlige er, at dette foto er fra *"24h post-exercise"* gruppen, idet samme biopsi optræder for netop denne gruppe – det vil sige *"24h post-exercise"* i artikel D. Idet farvningerne altid skulle laves på serielle nabosnit af hensyn til sammenligneligheden farvningerne imellem (dvs. sammenligning af lokalisationen for forskellige cytokiners expression i muskelfiberen), så er de to fotos, man ser i henholdsvis Figur 2G i artikel C og i Figur 3D i artikel D ifølge Indklagede næppe en fejl, idet de to fotos viser 2 nabosnit fra den samme biopsi, nemlig en biopsi, der er fra *"24h post-exercise"* gruppen.

Indklagede har hertil anført, at dette er vigtigt, fordi Klager vælger at udelade denne ret væsentlige pointe, at Klager desuden vælger at fremstille sagen så "svindleragtig" som muligt, idet hun undlader at bemærke, at det er to *"24h post-exercise"* fotos med to forskellige farvninger, at hun i stedet kun viser det ene *"24h post-exercise"*- foto sammen med "pre-exercise" – fotoet, således at ovenstående pointe omkring biopsien (som værende en korrekt *"24h post-exercise"* biopsi) maskeres og dermed udebliver. Indklagede har gjort gældende, at hun jo omvendt ikke kan udelukke, at Klager måske ikke selv har opdaget dette, men i så fald ville hun vel næppe have påstået, at dette skulle bunde i bevidst svindel begået af Indklagede alene.

Indklagede har gjort gældende, at tilsvarende fejl er til stede i de to artikler omhandlende IL-6 og MT (methallothionein) expression i muskler, at der i disse artikler som IL-6 og MT desuden er sket det, at fotos fra én biopsi er blevet fejlagtigt arkiveret, idet samme fotos fra det samme snit ligger arkiveret som både *"3h post-exercise"* og *"6h post-exercise"* i artikel B og som *"24h post-exercise"* i artikel A. Indklagede har endvidere gjort gældende, at dette utvivlsomt er en fejl, som er dybt dybt beklagelig, og som burde have været opdaget, idet det er åbenlyst, at der er

noget galt, og at de samme fire forfattere (Indklagede, medforfatter 1, medforfatter 2 og Klager) går igen i de to artikler, hvorfor det er alt for dårligt, at end ikke én af dem opdagede dette. Indklagede har hertil anført, at når tingene altid skal gå hurtigst muligt, så sker der langt nemmere fejl og sjusk, ligesom ingen har brugt tid på at eftertjekke detaljerne, inden artiklen er blevet submitted.

Indklagede har anført, at noget lignende er sket i klageteksten i klage 2, idet Klager flere steder kalder artikel C fra 2005 for "the 2004 IL8 article og IL8 article 2004", og at denne fejl er så mangetallig i hendes fremsendte materiale, at det er en anelse ironisk, fordi fejlen illustrerer den måde, hvorpå også artiklerne blev færdiggjort, dvs. alt for hurtigt og sjusket til at dobbelttjekke og rette efter m.m. Indklagede har anført, at der endvidere også er fejl i klageteksten i klage 1, idet Klager i denne anfører, at Figur 3E og Figur 3G i artikel B skulle repræsentere svindel, og at dette må være en misforståelse hos Klager, hvilket enhver kan se i artikel B's Figur 3.

Indklagede har anført, at der i forbindelse med samarbejdet med Klager i praksis blev produceret en ny muskelartikel hver gang, der forelå nogle nye immunfarvningsdata, og hertil indgik andre data såsom mRNA målinger og lignende, som var lavet af/i Klagers gruppe. Indklagede har oplyst, at hun ikke var involveret i disse data, og da muskelstudier som allerede nævnt ikke indgik i hendes interessefokus, kan hun nu se og derfor beklage, at hun ikke var opmærksom nok på sammensætningen af data i artiklerne eller den endelige fremstilling i forbindelse med de dragne konklusioner i artiklerne.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Indklagede har anført, at hun fortryder dette, ligesom hun fortryder og er ked af, at hun ikke deltog mere aktivt i hele processen ved dette muskelstudie, idet hun dermed måske havde opdaget, at der tydeligvis er sket fejl og/eller forbytninger af prøver og fejl ved arkiveringen eller overdragelsen af nogle fotos. Der er dog ifølge Indklagede næppe tale om fejl i alle de af Klager nævnte tilfælde – vævet i henholdsvis Figur 2G i artikel C og Figur 3D i artikel D er efter al sandsynlighed korrekt, men det er derimod korrekt, at der er noget galt med vævet i Figur 2A i artikel C, som utvivlsomt enten er registreret, mærket eller arkiveret forkert.

Indklagede har anført, at hun i ovennævnte sammenhæng desuden fortryder, at hun ikke deltog mere aktivt i hele processen omkring dette muskelstudie, idet hun dermed måske kunne have afværget, at der i nogle af muskelartiklerne er selvmodsigende oplysninger og/eller oplagt overfortolkende konklusioner.

Indklagede har supplerende anført, at der ingen tvivl er om, at der er sket de ovennævnte fejl, men at der fra hendes side aldrig er sket bevidste eller overlagte fejl, endsige bevidst eller overlagt svindel. Hertil kommer, at der udover Indklagede desuden også er andre forfattere, der medvirker i alle de nævnte artikler, ligesom der er forfattere, der medvirker i mere end én af artiklerne, og disse kunne og burde ligesom Indklagede have opdaget fejlene eller have reageret.

Indklagede har hertil anført, at ikke mindst burde nogen have reageret i de tilfælde, hvor selvsamme data er blevet brugt selvstændigt af de andre forfattere – eksempelvis når en ph.d. afhandling (*sekr.:* artikel D – medforfatter 2) – udgået fra Klagers gruppemedlemmer – har været baseret på disse data, at doktoranden i sådanne tilfælde har angivet at have været alle processer igennem selv, hvorfor denne kan stå inde for data og arbejdet, og at doktoranden og/eller som minimum vejlederen

(*sekr.:* Klager) velsagtens i disse sammenhænge burde have opdaget fejl og sjusk, men at de heller ikke dér har reageret.

Indklagede har anført, at hun ikke personligt har anvendt de publicerede og sagsrelevante data fra muskelstudiet i afhandlinger, vejledningsopgaver/-afhandlinger, bøger, præsentationer eller lign., men at hun ikke kan forestille sig, at hun ikke også ville have spottet fejlene, såfremt hun havde benyttet data i sådanne sammenhænge. I de tilfælde, hvor de sagsrelevante data har dannet baggrund for videnskabelige afhandlinger og/eller kandidat/bachelor-opgaver, kunne og burde forfatteren/doktoranden og dennes vejleder (Klager) have foretaget fejlfinding. Det samme er gældende, når de her omtalte data med tilhørende artikler er blevet brugt af Klager i forbindelse med hendes større reviews, hvor hun selv har taget den fulde ære for arbejderne (eksempelvis kan nævnes følgende review, som er fra i år: BK Pedersen; Muscles and their myokines, J Exp Biol 214: 337-346,2011), ligesom Klager i øvrigt ifølge Indklagede fortsat citerer de artikler, som hun nu selv undsiger overfor UVVU.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Indklagede har vedrørende processen omkring artikelskrivningen inklusiv opsætningen af resultater anført, at alle medforfattere, inklusiv hende selv, kunne have gået det hele bedre efter, men at hun erkender, at hun ikke deltog nok, at det er korrekt, at hun har haft ansvaret for, hvordan immunfarvningen skulle laves, og at hun har sørget for, at de blev lavet enten af en laborant eller den primære investigator (typisk en ph.d.-studerende), og at hun dog ikke har deltaget videre i selve arbejdet med artikelskrivningen herunder beslutningen om, hvilke data der indgik, sikring mod fejl, dobbelttjek af eventuelle processer, mv.

Indklagedes bemærkninger til de enkelte artikler

Artiklerne A og B

Indklagede har anført, at Klager i sine bilag G_1, G_3 og G_4 faktisk bekræfter, at muskelstudier ikke var Indklagedes fokusområde, at hun kun havde en mindre interesse heri, og at hun blot forelagde og fremviste præsentationssæt af data for Klager, som så selv så på og vurderede disse. Dette støttes ifølge Indklagede tillige af Klagers bilag G_5, hvoraf man kan se, at Indklagede kun har lavet et "udkast", som dernæst tilgik Klager med henblik på hendes gennemsyn og bedømmelse. Indklagede har anført, at det derfor ikke er korrekt, når Klager påstår, at hun intet havde at gøre med farvninger.

Indklagede har anført, at det i bilagene er dokumenteret, at det ikke alene var hende, der varetog farvninger og udvælgelsen af snit og fotos til artiklerne.

Indklagede har hertil yderligere anført, at det fremgår af bilagene, at nogle af farvningerne (ATPase histokemi), som ses i figurerne, ikke er foretaget hos eller af Indklagede, idet denne farvning foregik hos Klager (eks. bilag G_5). Endvidere har hun anført, at det af bilag G_6 fremgår, at Indklagede sendte en figur til Klager, hvori der er fotos af henholdsvis IL-6 immunhistokemi og den ovennævnte ATPase histokemi, og at sidstnævnte i sig selv beviser, at det ikke kun var Indklagede, der foretog farvninger eller valgte fotos ud til figurerne. ATPase farvningsmetoden foregik på dette tidspunkt alene efter Klagers protokol, og den blev udført hos Klager og/eller af Klagers medarbejder, hvorfra snit blev udvalgt til artiklen.

Indklagede har anført, at når hun som i bilag G_6 skrev til Klager, at den medsendte figur var "færdig", så betød det, at dens enkeltvise billeder nu var monteret på én figurside, der var sammensat af dels ATPase farvningen (fra Klagers laboratorium) og Il-6 farvningen (fra Indklagedes eget laboratorium), og at der var påført bogstavmarkering, scale bars mv. Det betyder i den sammenhæng ifølge Indklagede ikke, at hun alene har lavet alle farvningerne og udvælgelsen af snit og fotos.

Indklagede har anført, at hun – som det ses i bilag G_7's e-mailkorrespondance – har sørget for at gemme de relevante figurer i de rette formater (jpeg. og psd.) og i rette opløsning mv. svarende til det af tidsskriftet ønskede, og at hun har sørget for udprint af figurerne på fotopapir m.m. Dette forhold vedrører ifølge Indklagede alene en klargøring forud for artiklens indsendelse og publikation og er ikke i sig selv udtryk for, hvem der farvede eller fotograferede hvilke snit. Det er således misvisende, når Klager med henvisning til dette og lignende bilag påstår, at hun har dokumentation for, at Indklagede alene skulle have snydt med egne og/eller Klagers data.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Indklagede har anført, at det af de øvrige bilag, f.eks. bilag G_8, fremgår, at artikler og deres revision foregik i et samarbejde, hvor Indklagede overdrog sine specifikke bidrag til Klager, som ultimativt gennemgik Indklagedes og de andre medforfatteres bidrag. Hun har videre anført, at Klager ikke har kommenteret det anførte om, at det aldrig kunne gå hurtigt nok, men at hun har bekræftet Indklagedes synspunkt i bl.a. bilag G_5, hvori Klager i en e-mail skriver, at hun har "copy-pasted en del", hvorfor de andre gerne må "rydde de værste misforståelser af vejen". Dette vidner ifølge Indklagede om manglende omhyggelighed og en tilsyneladende ligegyldighed og uagtsomhed overfor mulige sjuskefejl, hvilket Klager bærer langt det væsentligste ansvar for.

Indklagede har anført, at tilsvarende uagtsomhed afspejles i bilag G_1, hvori Klager har beskrevet sit samarbejde med Indklagede, og at dette forhold er nærmere kommenteret i Indklagedes første svar. På trods heraf har Klager i bilag G_1, skrevet, at Indklagede foretog og manipulerede med "immunoblots", hvilket er faktuelt forkert, idet immunoblotting er en metode, Indklagede aldrig har arbejdet med. Når Klager end ikke skelner mellem immunhistokemi og immunoblotting, som trods deres delvist fælles navnebetegnelse er 2 meget forskellige metoder, der resulterer i 2 fundamentalt forskellige slags data-set, så er det ikke overraskende, hvis Klager har begået fejl, som hun nu forsøger at fralægge sig ansvaret for.

Indklagede har hertil anført, at det fremgår, at Klager heller ikke skelner mellem dét at skære snit af en biopsi og dét at analysere (immunhistokemisk farve) de skårne snit. Hun har hertil henvist til bilag G_4, hvor Klager spurgte Indklagede, om hun har lavet snit af alle biopsier, hvilket hun bekræftede. Alligevel har Klager omtalt dette i sit svar, som om hun ikke har fået dokumentation for, at alle biopsier er blevet analyseret, hvilket ifølge Indklagede er noget helt andet, end at de er blevet skåret. Dette illustrerer igen efter Indklagedes opfattelse den ovennævnte grad af manglende omhyggelighed og/eller ligegyldighed overfor arbejdet.

Omkring artikel B og dennes immunfarvninger og figurfremstillinger har Klager specifikt skrevet, at ingen fra hendes laboratorium har været involveret. Dette er ifølge Indklagede igen faktuelt forkert, idet artiklen indeholder ATPase farvning, hvilket kun kan være sket med Klagers indsats, jf. Indklagedes beskrivelse heraf.

Hertil kommer, at bilag G_17 ifølge Indklagede viser, at der var involvering af personer fra Klagers gruppe, hvilket også kun er naturligt, siden samme person er medforfatter på artiklen, og at artiklen indeholder figur-1 data, som er udgået fra Klagers laboratorium. Indklagede har anført, at det faktum, at hun på den ene artikel var corresponding author, ikke er at ligestille med dokumentation for Klagers påstande.

Artiklerne C og D

Indklagede har vedrørende artikel C anført, at det er ukorrekt, når Klager påstår, at hun vedlægger e-mailkorrespondance, der afslører, at Indklagede alene skulle have udført al arbejdet inklusive figuren (med figurtekst), og at førsteforfatteren dermed intet skulle have haft med arbejdet at gøre. Indklagede har i den forbindelse henvist til Klagers bilag G_9 og G_10, hvor det af bilag G_9 fremgår, at førsteforfatteren har skrevet til Klager, at han pr. e-mail modtog figur-teksten fra Indklagede, men han har også skrevet, at han ikke modtog figuren pr. mail, sådan som Klager påstår. Hun har endvidere anført, at det af bilag G_9_2 fremgår, at Klager ikke bare fik færdige resultater fra Indklagede, idet der foregik en dialog og vidensudveksling mellem hendes medarbejdere såsom førsteforfatteren og Indklagede. Bilaget viser ifølge Indklagede således bl.a. også, at det er ukorrekt, når Klager påstår, at ingen fra hendes gruppe deltog i det histologiske arbejde.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Indklagede har hertil anført, at Klagers påstande ikke er forenelige med det faktum, at data er anvendt i forbindelse med videnskabelige afhandlinger udgået fra hendes gruppe, hvortil der er udarbejdet *"Author Declarations"*, som modsiger Klagers påstande om, at Indklagede alene skulle have varetaget al arbejdet.

Indklagede har anført, at bilag G_10_1 ligeledes modsiger Klagers påstande, idet bilaget viser figuren fra artikel C, og der er indeholdt en ATPase farvning, hvilket beviser, at Klager har været aktivt involveret i denne artikels figurfremstilling, idet Indklagede ikke foretog ATPase farvningen eller snithåndteringen hertil, jf. tillige det ovenfor beskrevne, idet det samme ifølge Indklagede gjaldt de øvrige artikler.

Indklagede har hertil anført, at det således i bedste fald er en fordrejning af sandheden, når Klager i sit svarbrev til UVVU har skrevet, at Indklagede skulle have udført al arbejdet omkring denne figur i artikel C, og det er usandt, når Klager påstår, at ingen i hendes gruppe har været inddraget i dette arbejde.

Indklagede har anført, at hun har arbejdet med at montere de enkeltvise billeder på én figurside og indsat beskrivelser/bogstavmarkeringer og scale bars m.v., inden hun overdrog figuren til førsteforfatteren, at dette forhold imidlertid ikke betyder, at hun alene har lavet alle farvninger og udvælgelsen af snit m.m. til figuren, at der, som det også fremgår af bilag G_10_2, alene er tale om, at Indklagede sendte en figur, hvorpå hun ændrede figurens bogstavmarkeringer, således disse blev erstattet af beskrivelser, at hun til førsteforfatteren sendte en figurtekst samt

en figur med ændrede markeringer, og at figuren blev udarbejdet i fællesskab, ligesom mikroskopifundene er udvekslet i dialog, hvilket også ses af bilag G_9 og G_10.

Hun har i den forbindelse anført, at det er direkte usandt, når Klager til UVVU har skrevet, at ovenstående dokumentation klart viser, at Indklagede fremsendte de endelige figurer til Klager og hendes "samarbejdspartnere". Der er ifølge Indklagede ikke tale om dokumentation, og de omtalte samarbejdspartnere er Klagers ph.d.-studerende.

Vedrørende artikel C har Indklagede anført, at der er lige så lidt dokumentation for Klagers usande påstande her, at bilag G_11 afslører, at der – modsat Klagers påstande – foregik udveksling af data mellem Klagers medarbejdere og Indklagede, at bilag G_12 udelukkende er en gennemgang af fundene efter mikroskopi af snittene, hvilket også er anført øverst i bilaget, hvor der står, at dette er en "beretning", og at det endvidere fremgår af teksten i bilaget, at Indklagede foreslog, at de skulle sammenholde deres data indbyrdes, hvilket modsiger Klagers påstande om selvsamme bilag og sagshåndtering.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Indklagede har anført, at dette bilag derfor ikke er et bevis for, at Indklagede skulle have været ene om at fremstille en figur til artiklen, endsige at hun skulle have haft interesse i at svindle med denne. Hun har tillige anført, at det er endnu vigtigere at bemærke, at bilag G_12 slet ikke omhandler publikationens figur, men derimod et foredrag, som Klager skulle holde på daværende tidspunkt, at bilaget afspejler, at det alene var Klager, der ultimativt tog beslutningen omkring valg af data m.v., og at det første afsnit i "efter exercise"-sektionen indikerer, at der er sket en forbytning af prøver, hvilket er foreneligt med indholdet i Indklagedes første høringssvar.

Indklagede har afsluttende anført, at det således er et faktum, at disse ovennævnte bilag ikke indeholder det, som Klager påstår og i øvrigt hårdnakket gentager i sit svar. Der er intet i de vedlagte bilag, som opfylder Klagers åbenlyse ønske om at konstruere dokumentation for sine påståede anklager med henblik på at kunne fortsætte med sin ansvarsforflygtigelse.

Indklagede har anført, at man samlet set af alle Klagers bilag kan udlede, at Indklagede efter bedste evne har forsøgt at efterkomme Klagers ønsker i form af at stille sit laboratorium og sin viden til rådighed.

Hun har endvidere anført, at der under samarbejdet med Klager samlet set er taget mere end 2000 billeder af muskelvævet, som altid har ligget frit tilgængeligt på fotomikroskopets harddisk, og at arbejdstempoet- og kulturen hos Klager og/eller i det hele taget ikke gør det umuligt, at der kan være sket en beklagelig fejl under råbilledernes arkivering eller navngivning/mærkning.

Yderligere bemærkninger m.v.

Vedrørende Klagers indsendelse den 24. og 25. november 2011 af figur 2 (artikel C) i jpg.fil og i tiff format på CD-rom har Indklagede bl.a. anført, at CD-rommen ikke indeholder andet end en figur, som hun – som allerede beskrevet – havde brændt på cd-rommen.

Indklagede har endvidere afslutningsvist sammenfattet essensen i sine tidligere indsendte redegørelser, jf. ovenfor, og bl.a. anført, at hun arbejdede med at montere de enkeltvise billeder på én figurside og indsatte beskrivelser/bogstavmarkeringer og scale bars m.v., inden hun overdrog figuren til førsteforfatteren, men at dette forhold imidlertid ikke betyder, at hun alene har lavet alle farvningerne og udvælgelsen af snit m.m. til figuren.

6 Regelgrundlaget

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010, og bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012.

Definitionen på videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af bekendtgørelsens § 2.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed c/o Styrelsen for Forskning og Innovation

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

1) *Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.*
2) *Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.*
3) *Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.*
4) *Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.*
5) *Plagiering af andres resultater eller publikationer.*
6) *Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.*
7) *Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."*

7 Udvalgets vurdering af sagen

7.1 Sagens grundlag og genstand

Udvalget har til brug for sagernes behandling lagt de dokumenter til grund, som er omtalt ovenfor under kapitel 4. Sagens forløb.

Udvalget har, som det fremgår under kapitel 4, indhentet særlige, individuelt udformede forfattererklæringer fra samtlige forfattere til de fire artikler i de to sager. Endvidere har sekretariatet for UVVU i februar/marts 2013 direkte hos de involverede tidsskrifter rekvireret kopi af de forfattererklæringer, som blev indsendt til tidsskrifterne i forbindelse med offentliggørelse af manuskripterne. Indklagedes opfordring om fremlæggelse af *"Author Declarations"* er efter Udvalgets opfattelse således opfyldt. Det er dog samtidig Udvalgets opfattelse, at forfattererklæringerne fra tidsskrifterne ikke har relevans for vurderingen af sagen, idet tidsskrifternes erklæringer alene vedrører spørgsmål om copyright, men ikke afdækker f.eks. de enkelte forfatteres bidrag til artiklerne.

Udvalget bemærker, at Indklagede ikke har besvaret udvalgets anmodning om tilsendelse af data, der kunne medvirke til at identificere de fotofiler (råfotos), som

Indklagede har oplyst ligger i en database på en fælles computer i fotomikroskopirummet på Universitetslaboratoriet.

UVVU har på denne baggrund ikke haft mulighed for at identificere de nævnte filer og har dermed ikke haft grundlag for at henvende sig til universitetet og anmode om undersøgelse af råfotos i den nævnte computer på Universitetslaboratoriet

Der foreligger således alene den i artiklerne publicerede dokumentation af billedmaterialet.

Vurderingen af sagerne og UVVU's afgørelse er truffet på ovennævnte grundlag.

7.2 Analyse

Klage 1

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Vedrørende det objektive indhold i de to artikler har udvalget lagt til grund, at der i artiklerne A og B er anvendt de samme figurer som illustration for noget forskelligt. Det drejer sig om figur 1H i artikel A og figurerne 3D og 3F i artikel B.

Udvalget finder efter en vurdering af billedmaterialet i klage 1, at der ikke kan være tvivl om, at vævssnittet, der er farvet for IL-6 og repræsenterer en 24 timers biopsi, og som udgør panel H i figur 1 i artikel A, er blevet delt i to og roteret 90 grader for efterfølgende at blive præsenteret som vævssnit fra biopsier taget henholdsvis 3 (panel D) og 6 timer (panel F) efter fysisk aktivitet og påstået farvet for NITT i figur 3 i artikel B.

Vedrørende den subjektive tilregnelse har udvalget nærmere vurderet parternes påstande og anbringender som gengivet ovenfor i kapitel 5. Udvalget har tilsvarende vurderet de redegørelser, som er afgivet af de øvrige involverede forskere. Udvalget har navnlig hæftet sig ved følgende:

Klager har under sagen gjort gældende, at Indklagede for så vidt angår figurerne i de to artikler selvstændigt forestod optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne. Indklagede forestod endvidere ifølge Klager metodebeskrivelse for immunhistokemien samt udarbejdede figurtekster.

Indklagede har under sagen bestridt, at hun alene varetog farvninger og udvælgelsen af snit og fotos til artiklerne. Indklagede har bl.a. anført, at hun har monteret figurens enkeltvise billeder på én figurside, der var sammensat af dels ATPase-farvningen (fra Klagers laboratorium), dels IL-6-farvningen (fra Indklagedes laboratorium).

Indklagede har endvidere anført, at der i denne sag bl.a. er sket det, at fotos fra én biopsi er blevet fejlagtigt arkiveret, idet samme fotos fra det samme snit ligger arkiveret både som *"3h post-exercise"* og *"6h post-exercise"* i artikel B og som *"24h post-exercise"* i artikel A. Indklagede har anført, at dette utvivlsomt er en fejl, som er dybt beklagelig, og som burde have været opdaget, idet det er åbenlyst, at der er noget galt.

Udvalget bemærker, at medforfatterne i et vist omfang har støttet Klagers udlægning af forløbet i de to artikler, men at flere af medforfatterene har oplyst, at det ikke kun var Indklagede, som behandlede billedmaterialet.

Klage 2

Vedrørende det objektive indhold i de to artikler har udvalget lagt til grund, at der i artiklerne C og D er sket genbrug af figurer. Det drejer sig om figurerne 2A og 2G i artikel C og figur 3D i artikel D.

Indklagede har anført, at vævet i henholdsvis figur 2G i artikel C og figur 3D i artikel D sandsynligvis er korrekt, da det viser to nabosnit fra samme biopsi, men at der er noget galt med vævet i figur 2A i artikel C, som utvivlsomt enten er registreret, mærket eller arkiveret forkert. Hun har hertil anført, at en eller flere biopsier inklusive mærkningen af biopsier samt tilhørende snit derfor tydeligvis og dybt beklageligt optræder ukorrekt som værende både et *"pre-exercise"* og et *"24h post-exercise"*-væv som eksempelvis i artikel C.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Udvalget finder efter en vurdering af billedmaterialet i klage 2, at lighedspunkterne mellem de publicerede fotos er meget stor, især når de nævnte fotos detailvurderes, og der ses på farveintensitet. Udvalget finder i den forbindelse, at det ikke forekommer sandsynligt, at to nabosnit vil se så ens ud på mikroniveau. Det er i den forbindelse udvalgets opfattelse, at der er tale om samme snit, idet der forekommer identiske vævsstrukturer og samme artefakter. Udvalget er derfor af den opfattelse, at vævet i figur 2G i artikel C og figur 3 D i artikel D er det samme. Udvalget lægger i den forbindelse til grund, at figurerne kun kan være frembragt ved bevidst manipulation med ændring af udsnit og farve.

Vedrørende den subjektive tilregnelse har udvalget nærmere vurderet parternes påstande og anbringender som gengivet ovenfor i kapitel 5. Udvalget har tilsvarende vurderet de redegørelser, som er afgivet af de øvrige involverede forskere. Udvalget har navnlig hæftet sig ved følgende:

Klager har anført, at Indklagede for så vidt angår figurerne i de to artikler selvstændigt forestod optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne. Indklagede forestod endvidere ifølge Klager metodebeskrivelse for immunhistokemien samt udarbejdede figurtekster.

Indklagede har vedrørende figur 2 i artikel C anført, at hun har monteret de enkeltvise billeder på én figurside og indsat beskrivelser/bogstavmarkeringer og scale bars mv., inden hun overdrog figuren til førsteforfatteren (medforfatter 6). Indklagede har gjort gældende, at dette forhold imidlertid ikke betyder, at hun alene har lavet alle farvninger og udvælgelsen af snit mv. til figuren. Hun har videre anført, at hun sendte figurtekst samt en figur med ændrede markeringer til førsteforfatteren, men at figuren er udarbejdet i fællesskab, ligesom mikroskopifundene er udvekslet i dialog. Indklagede har tillige anført, at figuren indeholder en ATPase-farvning, hvilket beviser, at Klager har været involveret figurfremstillingen, idet Indklagede ikke foretog ATPase-farvninger.

Vedrørende figur 2 i artikel D har Indklagede videre gjort gældende, at hun ikke har været alene om at fremstille figuren, og at der også i forbindelse med denne

figur har været tale om en udveksling af data mellem hende og Klager og Klagers medarbejdere.

Udvalget bemærker, at medforfatterne i et vist omfang har støttet Klagers udlægning af forløbet i de to artikler, men at flere af medforfatterene har oplyst, at det ikke kun var Indklagede, som behandlede billedmaterialet.

7.3 Konklusion

Udvalget finder på grundlag af det anførte, at der i begge de to klager er tale om anvendelse af samme figurer, som er søgt sløret ved brug af billedmanipulation. Dette sidestilles med *uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data*, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget vurderer, at der herved er sket alvorlige brud på god videnskabelig praksis, idet det uoplyste genbrug af figurer på afgørende måde vildleder læseren af artiklerne om de forskningsmæssige resultater.

Det påhviler udvalget efter bestemmelsen i UVVU-bekendtgørelsens § 2 at tage stilling til, hvorvidt alvorlige brud på god videnskabelig praksis er begået forsætligt eller groft uagtsomt af den eller de indklagede forskere.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Der er mellem Klager og Indklagede i de to sager modstridende oplysninger om arbejdsdelingen mellem de involverede forskere. Det fremgår således ikke klart, hvem der har foretaget de handlinger, herunder billedmanipulationen, der førte til anvendelse af de samme figurer i de omhandlede artikler. De indhentede redegørelser fra de øvrige involverede forskere bidrager ikke på afgørende måde til afklaring af de modstridende opfattelser.

Efter en samlet vurdering af sagens oplysninger finder udvalget, at det ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan fastslås, at det var Indklagede, der foretog de handlinger, der resulterede i, at der fandt genbrug af figurer sted.

Det er på den anden side udvalgets opfattelse, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et vist medansvar for artiklens indhold, herunder medansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Det følger af god videnskabelig praksis og fremgår af talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis[16], af European Code of Conduct for Research Integrity[17] samt af de såkaldte Vancouver-regler,[18] der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

Af European Code of Conduct fremgår f.eks. følgende:

---

16 http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab, p. 31 ff.

17 http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html, p. 7.

18 Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010, pkt. II.A.1, p. 3.

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

Af Vancouver-reglerne fremgår lignende om forfatterskab:

"Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3."

Udvalget lægger i den forbindelse til grund, at Indklagede som medforfatter ubestridt har haft en særlig udførende rolle med hensyn til det billedmateriale, som indgår i de fire artikler. Udvalget lægger videre til grund, at billedmaterialet udgjorde et hovedelement i de videnskabelige budskaber i de fire artikler. Indklagede må derfor som medforfatter have et særligt medansvar for at sikre, at artiklerne i deres endelige form i hvert fald rapporterer forholdene vedrørende billedmaterialet korrekt.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Selv om udvalget ikke kan fastlægge den detaljerede arbejdsfordeling mellem de involverede medforfattere helt præcist, er det således udvalgets opfattelse, at Indklagede som medforfatter med særligt ansvar for billedmaterialet burde have opdaget billedmanipulationen, senest i forbindelse med indsendelse af de endelige manuskripter. Udvalget lægger efter en samlet vurdering til grund, at Indklagede har handlet i det mindste groft uagtsomt som medforfatter af de fire artikler og derved har begået videnskabelig uredelighed som defineret i UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1. Det fremgår af sagens oplysninger, at alene artiklerne B og C er trukket tilbage af de respektive tidsskrifter. Udvalget henstiller på baggrund af ovenstående, at også artiklerne A og D trækkes tilbage, jf. bekendtgørelsen om UVVU § 15, stk. 1, nr. 2.

8 Andet

Indklagede har påberåbt sig anbringender eller anført forhold, der ikke er omfattet af udvalgets materielle vurdering i de foregående afsnit. Nærmere herom følger straks nedenfor.

8.1 Indklagedes mail af 5. december 2011

Ved Indklagedes mail af 5. december 2011 til sekretariatet for UVVU anmodede Indklagede UVVU om tillige at tage stilling til Klagers indsendelse af et erratum henholdsvis en korrektion til to forskellige tidsskrifter (Lung og Diabetologia) vedrørende andre artikler end de, der er omhandlet af de foreliggende to klager. Indklagede anmodede herved om UVVU's vurdering af, hvorvidt Klager i de angivne tilfælde har handlet forsvarligt eller acceptabelt.

Udvalget har ikke taget stilling til de anførte påstande, da de ikke vedrører de klager, der behandles under denne sag. Hvis Indklagede ønsker UVVU's stillingtagen til sådanne andre forhold, henviser UVVU Indklagede til at indgive selvstændige anmeldelser herom.

8.2 Indklagedes mail af 6. marts 2012

Indklagedes advokat stillede ved mail af 6. marts 2012 fire spørgsmål, som nærmere gengivet ovenfor.

Spørgsmål 1 og 2 er behandlet ovenfor i kapitel 4.

Ved de anførte spørgsmål 3 og 4 ønskedes oplyst, hvorvidt UVVU havde taget initiativ til at inddrage andre personer under sagen. Udvalget kan herved oplyse, at udvalget ikke har taget sådanne initiativer.

Udvalget behandler sager efter anmeldelse, jf. § 31, stk. 1, i lov om forskningsrådgivning mv. og har kun i begrænset omfang adgang til at tage sager op af egen drift, jf. lovens § 31, stk. 3. Da udvalget alene på det foreliggende grundlag har vurderet, at de omhandlede artikler indeholder materiale, der må anses for udslag af videnskabelig uredelighed, er der ikke samfundsmæssigt behov for, at udvalget af egen drift tillige inddrager andre i sagen.

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 om forskningsrådgivning m.v.

[UDKAST TIL AFGØRELSE – SLUT]

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand
Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og Innovation

Bilag IIA 491
BECH-BRUUN & HJEJLE

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

Professor Bente Klarlund Pedersen
Center for Inflammation og Metabolisme (CIM)
Rigshospitalet 7641
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Blegdamsvej 9
2100 København

Sendes pr. post til advokat Eigil Lego Andersen og pr. e-mail til ela@nnlaw.dk

Afgørelse fra Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF) i klage af 18. april 2011 mod Bente Klarlund Pedersen m.fl.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

18. december 2013

Styrelsen for Forskning og
Innovation
Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fivu.dk
CVR-nr. 1991 8440

Ref.-nr. 13/015547-42

Indhold

INDHOLD 1
1 INDLEDNING 2
2 AFGØRELSE 2
3 RESUMÉ 3
4 SAGENS FORLØB, BAGGRUND OG GENSTAND 4
4.1 FORLØB 4
4.2 BAGGRUND OG GENSTAND 6
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 8
5.1 ARTIKEL I DIABETOLOGIA 8
5.2 ARTIKEL I EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY 14
5.3 ARTIKEL 1 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 15
5.4 ARTIKEL 2 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 19
5.5 UNIK-ANSØGNINGEN 20
5.6 ANDRE FORHOLD 21
6 REGELGRUNDLAG 25
7 UVVU'S VURDERING AF SAGEN 26
7.1 SAGENS GRUNDLAG OG GENSTAND 26
7.2 UDVALGETS SAMMENSÆTNING 27
7.3 UREDELIGHEDSBEGREBET 27
7.4 MEDFORFATTERANSVAR 30
7.5 ARTIKEL I DIABETOLOGIA 31
7.6 ARTIKEL I EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY 40
7.7 ARTIKEL 1 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 41
7.8 ARTIKEL 2 I JOURNAL OF PHYSIOLOGY 43
7.9 UNIK-ANSØGNINGEN 44
7.10 ANDRE FORHOLD 46
8 SAMMENFATNING 47
9 KLAGEVEJLEDNING 48

1 Indledning

Ved e-mail af 18. april 2011 til sekretariatet for Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU) sendte professor ved Royal Veterinary College, University of London, James Timmons (i det følgende benævnt Klager) en klage over dig (Indklagede 1) og Matthew Laye, Camilla Scheele og Søren Nielsen (Indklagede 2-4), alle tilknyttet Center for Inflammation og Metabolisme (CIM), idet Klager påstod, at Indklagede 1-4 havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i fire artikler.

Klager påstod endvidere, at Indklagede 1 havde foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige ved ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (UNIK-ansøgningen) til et forskningsprojekt i Indklagede 1's laboratorium på CIM.

Klager anførte desuden en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse var kritisable.

Indklagede 1-4 har frem til udsendelse af udkast til afgørelse af 25. juni 2013 udarbejdet fælles høringssvar.

Sagen har været behandlet af udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF).

Et udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har været i høring hos sagens parter, jf. § 13, stk. 3 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012. Parternes bemærkninger i høringssvarene er inddraget i den endelige afgørelse i det omfang høringssvarene indeholder nye væsentlige oplysninger, jf. nedenfor.

Indklagede 1 har siden udsendelse af udkast til afgørelse af 25. juni 2013 været repræsenteret ved advokat Eigil Lego Andersen.

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede 1-4 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt, jf. § 2, i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012, under udarbejdelse og af rapportering af følgende videnskabelige produkter:

- Artikel i Diabetologia (angår Indklagede 1)
- Artikel i Experimental Physiology (angår Indklagede 1)
- Artikel 1 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1-4)
- Artikel 2 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1)
- UNIK-ansøgning (angår Indklagede 1)

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen og Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Resumé

I april 2011 indsendte en professor fra et udenlandsk universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed i forbindelse med forskning foretaget af fire forskere tilknyttet et dansk forskningscenter (Indklagede 1-4). Klagen omhandlede fire artikler og en ansøgning om forskningsmidler, hvoraf den ene artikel angik Indklagede 1-4, mens de øvrige tre artikler og ansøgningen om forskningsmidler alene angik Indklagede 1. Klagen vedrørte forskning indenfor det sundhedsfaglige felt og blev derfor behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF).

Klager påstod, at Indklagede 1-4 havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklerne, idet der bl.a. blev klaget over plagiering af Klagers arbejde, manglende citering af data fra en artikel med Klager som forfatter, uberettigede forfatterskaber, manglende forfatterskab for Klager selv, forkert anvendelse af statistiske metoder og skævvreden præsentation af såvel litteratur som egne resultater.

Indklagede 1-4 gjorde gældende, at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i de af Klager påståede tilfælde.

Udvalget fandt under sagen, at der alene forelå et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i forbindelse med klagen over statistiske metoder, som kun var rettet mod Indklagede 1. Ved vurderingen af dette klagepunkt kunne udvalget således konstatere, at metodebeskrivelsen i den pågældende artikel led af så væsentlige mangler vedrørende antallet af forsøgspersoner/kontroller, at dette fik konsekvenser for fortolkningen af artiklen.

Indklagede 1 gjorde under sagen gældende, at manglerne vedrørende metodebeskrivelsen i artiklen var opstået som følge af en fejl i redigeringsprocessen. Ifølge Indklagede 1 havde forfatterne af artiklen besluttet at inkludere data fra et andet studie for at supplere data fra hovedstudiet, og ved den endelige indsendelse af manuskriptet var beskrivelsen af forsøgspersonerne i hovedstudiet faldet ud af artiklen på grund af en redigeringsfejl.

Udvalget fandt, at Indklagede 1 havde haft en ledende forfatterrolle i forbindelse med artiklen, særligt i forhold til udvælgelse af forsøgspersoner, og som følge heraf burde have reageret på de manglende oplysninger i metodebeskrivelsen. Udvalget lagde dog vægt på, at manglerne ved metodebeskrivelsen var opstået som følge af en fejl under redigeringsprocessen, hvor forfattere fra flere lande var involveret, og at det efter oplysning fra Indklagede 1 var en anden medforfatter, der udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet. På denne baggrund konkluderede udvalget, at Indklagede 1 ikke havde handlet groft uagtsomt, og at der derfor ikke var begået videnskabelig uredelighed i forbindelse med dette klagepunkt.

I forhold til de resterende klagepunkter fandt udvalget, at en række af disse ikke var udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis, og at flere klagepunkter vedrørte videnskabelig teoriers holdbarhed eller forskningens kvalitet, hvilket ikke hører under UVVU's kompetenceområde.

Udvalget fandt således samlet, at Indklagede 1-4 ikke havde handlet videnskabeligt uredeligt i sagen.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

4 Sagens forløb, baggrund og genstand

4.1 Forløb

Ved e-mail af 18. april 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager en klage over Indklagede 1-4), idet Klager påstod, at Indklagede 1-4 havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i fire artikler.

Klager påstod endvidere, at Indklagede 1 havde foretaget en række handlinger, der kunne karakteriseres som videnskabeligt uredelige under planlægning af forskningsmæssige resultater ved ansøgning om økonomiske midler fra UNIK-puljen (UNIK-ansøgningen).

Klager anførte desuden en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse var kritisable.

Ved e-mail af 18. maj 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager yderligere bemærkninger til klagen af 18. april 2011.

Ved skrivelse af 23. maj 2011 vedlagt rapport og bilag sendte Indklagede 1-4 uopfordret foreløbige bemærkninger vedrørende de af Klager fremsatte påstande, som følge af, at Klager havde sendt en kopi af klagen til dem.

Ved e-mail af 12. juni 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager en supplerende rapport med bilag til klagen af 18. april 2011.

Ved e-mail af 14. juni 2011 til sekretariatet for UVVU sendte Klager nye bemærkninger vedrørende skrivefejl i klagen af 18. april 2011 og sendte desuden et manglede bilag til klagen.

Ved skrivelse af 23. juni 2011 til Klager forsøgte sekretariatet for UVVU på det foreliggende grundlag at sammenfatte og præcisere Klagers beskyldninger om videnskabelig uredelighed.

Ved e-mail af 28. juni 2011 til sekretariatet for UVVU besvarede Klager skrivelse af 23. juni 2011 og kom med kommentarer og præciseringer.

Den 15. august 2011 sendte sekretariatet for UVVU sagen i høring hos Indklagede 1-4.

Den 22. august 2011 modtog sekretariatet for UVVU første høringssvar med bilag fra Indklagede 1-4.

Den 1. september 2011 sendte sekretariatet for UVVU høringssvaret af 22. august 2011 i høring hos Klager.

Klager bad ad flere omgange sekretariatet for UVVU om fristudsættelse til den 10. oktober 2011, hvor Klager sendte sit høringssvar med bilag.

Den 10. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU Klagers høringssvar af 10. oktober 2011 i høring hos Indklagede 1-4.

Den 28. oktober 2011 modtog sekretariatet for UVVU andet høringssvar med bilag fra Indklagede 1-4.

Den 31. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU høringssvaret af 28. oktober 2011 til Klager til orientering.

Ved e-mail af 4. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Klager supplerende bemærkninger vedrørende Klagers høringssvar af 10. oktober 2011.

Den 9. november 2011 sendte sekretariatet for UVVU de supplerende bemærkninger af 4. november 2011 i høring hos Indklagede 1-4.

Ved e-mail af 18. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU supplerende bemærkninger med bilag fra Indklagede 1-4 vedrørende Klagers supplerende bemærkninger af 4. november 2011.

Den 21. november 2011 sendte sekretariatet for UVVU Indklagede 1-4's supplerende bemærkninger med bilag af 18. november 2011 til Klager til orientering.

Ved e-mail af 26. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Indklagede 1-4 et supplerende bilag til høringssvaret af 28. oktober 2011.

Den 8. december 2011 sendte sekretariatet for UVVU det supplerende bilag af 26. november 2011 i høring hos Klager.

Ved e-mails af 8. og 9. december 2011 modtog sekretariatet for UVVU yderligere bemærkninger fra Klager vedrørende det supplerende bilag af 26. november 2011.

Ved e-mail af 25. juni 2013 sendte sekretariatet for UVVU udkast til afgørelse af 25. juni 2013 i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger den 15. august 2013.

Ved e-mails af 25. juni og 15. august 2013 modtog sekretariatet for UVVU bemærkninger fra Klager til afgørelsesudkastet af 25. juni 2013.

Ved brev af 15. august 2013 og e-mail af samme dato modtog sekretariatet for UVVU bemærkninger fra Indklagede 1 til afgørelsesudkastet af 25. juni 2013. Indklagede 1 anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 22. august 2013 sendte sekretariatet for UVVU Klagers bemærkninger af 25. juni og 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Indklagede 1. Sekretariatet sendte samtidig Indklagede 1's bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Klager.

Ved e-mails af 13. september 2013 modtog sekretariatet for UVVU afsluttende bemærkninger fra Klager.

Ved e-mail af 13. september 2013 og brev af samme dato modtog sekretariatet for UVVU afsluttende bemærkninger fra Indklagede 1.

Ved e-mail af 16. oktober 2013 og brev af samme dato henstillede Indklagede 1, at udvalget tog kontakt til tidsskriftet Diabetologia, idet Indklagede 1 i den forbindelse anførte, at det måtte antages, at der herved kunne fremkomme oplysninger af væsentlig betydning for sagen.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt pr. e-mail til Indklagede 1 afviste formanden for UVVU Indklagede 1's anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der gav grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede havde været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Indklagede 1 frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest den 8. november 2013. Formanden afviste samtidig at tage kontakt til Diabetologia, da det ikke fremgik nærmere, hvilke oplysninger der var tale om, samt hvorledes en sådan henvendelse kunne forventes at tilføre sagen væsentligt nyt. Formanden bemærkede hertil, at Indklagede 1 selv kunne tage kontakt til tidsskriftet.

Ved brev af 23. oktober 2013 anmodede Indklagede 1 formanden for UVVU om at træffe særskilt afgørelse om, hvilke personer der som udvalgsmedlemmer og suppleanter kunne medvirke ved sagens behandling, samt hvilket uredelighedsbegreb der skulle lægges til grund ved sagens behandling.

Ved brev af 29. oktober 2013 besvarede formanden for UVVU Indklagede 1's brev af 23. oktober 2013. Formanden oplyste i den forbindelse, at han ikke fandt grundlag for at udskille de pågældende spørgsmål til selvstændig afgørelse, og at spørgsmålene ville blive inddraget i den endelige afgørelse.

4.2 Baggrund og genstand

I sagen har der været enighed mellem parterne om, at der fra 2005 eksisterede et forskningssamarbejde mellem Klager som gruppeleder på Center for Genomics and Bioinformatics (CGB), Karolinska Instituttet og Indklagede 1 som leder af CIM.

Som det fremgår nedenfor, har Klager påstået, at Indklagede 1- 4 har handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i fire artikler, som blev indsendt og publiceret i tiden efter påbegyndelsen af forskningssamarbejdet med Klager.

- Artikel i Diabetologia[1] (angår Indklagede 1)
- Artikel i Experimental Physiology[2] (angår Indklagede 1)

[1] Matthews VB, Aström MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA, 'Brain derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase', Diabetologia, 52 (7), 2009, p. 1409-1418

[2] Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA, 'Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals', Experimental Physiology, 94 (12), 2009, p. 1153-60

- Artikel 1 i Journal of Physiology[3] (angår Indklagede 1-4)
- Artikel 2 i Journal of Physiology[4] (angår Indklagede 1)

Klager har yderligere påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige ved ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (UNIK-ansøgningen)[5] til et forskningsprojekt.

Endelig har Klager anført en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse er kritisable.

Indklagede 1-4 har påstået sig renset for alle påstande om videnskabelig uredelighed og øvrige påstande om kritisable forhold.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har Indklagede 1 endvidere gjort gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke var berettiget til at deltage i sagens behandling, idet ministeren for forskning, innovation og videregående uddannelser efter Indklagede 1's opfattelse ikke havde hjemmel til at forlænge disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af sagen efter udløb af deres beskikkelsesperiode den 31. januar 2012. Indklagede 1 har anlagt retssag med påstand om, at de pågældende medlemmer og suppleant ikke er/var berettiget til at deltage i sagens behandling, og Indklagede 1 har henstillet, at udvalget udsætter afgørelse på udfaldet af retssagen.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har Indklagede 1 endvidere gjort gældende, at udvalget ved vurderingen af artiklerne i sagen skal anvende det uredelighedsbegreb, der var gældende på tidspunktet for artiklernes tilblivelse. Indklagede 1 har hertil gjort gældende, at der er sket en væsentlig skærpelse af begrebet over tid, bl.a. således at den tidligere utilbørlighedsbetingelse er slettet og begrebet "alvorlige brud på god videnskabelig praksis" er blevet inddraget under begrebet.

I afsnittet nedenfor, vedrørende parternes påstande og anbringender, er påstande og anbringender opdelt efter de ovenfor nævnte fire artikler, UNIK-ansøgningen og andre forhold.

I parternes påstande og anbringender er yderligere omtalt en række videnskabelige arbejder - særligt en artikel i Genome Medicine[6] samt forudgående manuskripter til denne artikel.

Endvidere er en række personer med tilknytning til parterne omtalt.

---

[3] Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Akerström T, Nielsen AR, Pedersen BK, Laye MJ, 'Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle', Journal of Physiology, 588 (20), 2010, p. 4029-4037

[4] Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK, 'Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle', J Physiol, 563.2, 2005, p. 507-516

[5] Ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (Universitetsforskningens InvesteringsKapital) under projektnavnet 'Regulation of myo-miR in humans'

[6] Gallagher IJ, Scheele C, Keller P, Nielsen AR, Remenyi J, Fischer CP, Roder K, Babraj J, Wahlestedt C, Hutvagner G, Pedersen BK, Timmons JA, 'Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes', Genome Medicine, 1;2(2), 2010, p. 9.

5 Parternes påstande og anbringender

5.1 Artikel i Diabetologia

5.1.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i en artikel i tidsskriftet Diabetologia (se note 1).

5.1.1.1 Advarsel om usikre data

Klager gør til støtte for sin påstand gældende, at han ved e-mails af 4. januar 2009 og 20. februar 2009, dvs. inden artiklen blev indsendt til Diabetologia den 25. februar 2009, advarede Indklagede 1 om, at data i artiklen var usikre ("unsound") og i modstrid med direkte sammenlignelige quantitative Polymerase Chain Reaction-data (qPCR-data) fra en analyse udført i Klagers laboratorium (analysen var vedhæftet Klagers e-mail af 20. februar 2009).

Klager henviser i e-mail af 4. januar 2009 til resultater fra et studie af ældre diabetikere og raske forsøgspersoner.

Ifølge Klagers e-mail af 20. februar 2009 viste qPCR-analysen fra Klagers laboratorium udført for en samarbejdspartner, at *"brain-derived neurotrophic factor"*-mRNA (BDNF-mRNA) var nærmest umåleligt i helt muskelvæv (biopsi) både i hvile og efter 24 timers udholdenhedstræning blandt 24 unge mandlige forsøgspersoner. Ifølge Klager viste data, at signalet for BDNF-mRNA-udtryk først forekom efter 37 cykler af signalforstærkning, hvilket ifølge Klager skulle være konsistent med ekspression i <3 % af cellerne i muskelvævet. Ifølge Klager er denne konklusion i overensstemmelse med den kendte biologi vedrørende BDNF og artiklen i Genome Medicine, som Indklagede 1 var medforfatter af.

Klager gør endvidere gældende, at Indklagede 1's argument vedrørende "*splice variants*" (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender) ikke er holdbart, da de PCR-primere, der blev benyttet, er rettet mod en fælles sekvens i et exon.

Klager gør endvidere gældende, at det cDNA, han anvendte til at udføre et BDNF-plot, er i orden (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender), da han samtidig måler et andet gen (asBDNF), der udtrykkes en smule højere end BDNF og demonstrerer en smuk, tæt og ikke-varierende hyppighedsprofil.

5.1.1.2 Præsentation af relative data normaliseret til 1

Klager gør endvidere gældende, at det af artiklen fremgår, at BDNF-mRNA blev reguleret ved træning hos unge mandlige forsøgspersoner (n=8), men at artiklen ikke præsenterer det absolutte ("*actual*") niveau af BDNF-mRNA. I stedet præsenteres 'relative' data normaliseret til 1, hvilket ifølge Klager skjuler den sande forekomst af BDNF-mRNA.

5.1.1.3 Anvendelse af ikke-konventionelle og ikke-valide statistiske metoder

I artiklen anvender forfatterne ifølge Klager en *"area under the curve"*-analyse (AUC-analyse) og en enkelt uparret t-test ("single unpaired t-test") i stedet for en *"analysis of variance"* (ANOVA) i forbindelse med gentagne målinger. Ifølge Klager er dette hverken en konventionel eller sikker metode. Klager gør således gældende, at figur 1a i artiklen præsenterer normaliserede mRNA-niveauer over tid, og at disse data i artiklen analyseres ved brug af en AUC-analyse, der skjuler, at BDNF næsten ikke er målbart. Klager gør endvidere gældende, at læseren ikke præsenteres for en model for tilpasning af tidspunkterne, og i tilknytning hertil heller ikke præsenteres for data for AUC-beregningerne. Dermed udelades oplysninger om middelværdi og spredning af AUC-data, hvilket medfører at det er umuligt at efterprøve disse data.

Klager gør endvidere gældende, at valget af statistisk analyse, som blev anvendt på AUC-data, er forkert. Der blev således ifølge Klager brugt en uparret t-test, men ifølge beskrivelsen af forsøgspersonerne i den originale materiale- og metodesektion skulle der være brugt en parret t-test.

5.1.1.4 Publicering på trods af manglende biologisk relevans af resultater eller ikke valide fund

Ifølge Klager vil den af Indklagede 1 anførte ~1,25 gange stigning i mRNA-udtrykket i forhold til de sammenlignelige kontrolprøver 5 timer efter træning svare til udtryk af et mRNA-molekyle i ~5 % af cellerne (som muligvis afspejler en ændring i blodkontamineringen af biopsien taget efter træning) eller rent faktisk være udtryk for teknisk støj (*"technical noise"*) og et ikke-signifikant datasæt.

5.1.1.5 Ignorerer data fra samarbejdet med Klager, herunder omkring artiklen i Genome Medicine

Klager gør videre gældende, at Indklagede 1 i artiklen har valgt at ignorere data genereret i samarbejde med Klagers laboratorium. Disse data viste, at BDNF ikke var forhøjet i modne muskelceller, men 'kun' i enkelte udvalgte celler med karakter af umodne skeletmuskelceller. Indklagede 1 har ifølge Klager i stedet valgt at fokusere på de mere positive data fra samarbejdet med en anden samarbejdspartner, Mark Febbraio (i det følgende benævnt Medforfatter 1). Indklagede 1 valgte desuden ifølge Klager at ignorere to årtiers litteratur, der viser, at BDNF spiller en rolle ved neuromuskulær regeneration, hvor BDNF udtrykkes ved muskelbeskadigelse til støtte for reparation af neuromuskulære forbindelsespunkter.

Klager gør desuden gældende, at data i artiklen er i modstrid med data i arbejdet publiceret i Genome Medicine (se note 6), som Indklagede 1 var medforfatter af.

Klager anfører videre, at omformuleringen af diskussionsafsnittet i artiklen i Genome Medicine (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender) blev sendt til Indklagede 3, da al kommunikation skulle foregå med hende efter aftale med Indklagede 1.

Klager gør endvidere gældende, at omformuleringen af diskussionsafsnittet i artiklen i Genome Medicine blot er udtryk for en præcisering af den hidtidige formulering.

5.1.1.6 Immunoblot med ændrede/manipulerede kontrast-/billedindstillinger

Ifølge Klager indeholder artiklen et særdeles vigtigt immunoblot fra en anden medforfatter af artiklen, Milena Penkowa (i det følgende benævnt Medforfatter 2), der viser et universelt og markant forøget udtryk af hel muskel BDNF-protein i alle muskelfibre hos unge mænd 24 timer efter udholdenhedstræning, men ikke i tidskontrolbiopsien. Ifølge Klager udelukker tidskontrolbiopsidata i artiklen enhver mulighed for, at BDNF var foranlediget af en utilsigtet biopsibeskadigelse.

Klager gør gældende, at Indklagede 1 valgte at ignorere, at det positive 24-timers protein-blot var med ændrede/manipulerede kontrast-/billedindstillinger sammenlignet med kontrolprøverne ('pre-ex' og 'O'). Ifølge Klager er billedkontrasten ikke konsistent henover billedet.

5.1.1.7 Signifikant Western blot

Klager gør endvidere gældende, at en tidligere postdoc på CIM i slutningen af 2008 og i 2009 fortalte Klager, at det originale Western blot i artiklen var blevet gentaget flere gange på CIM, og i manuskriptets indledende fase var det ikke signifikant. Imidlertid blev manuskriptet på et tidligt tidspunkt sendt til Medforfatter 1, og da det kom retur, havde figuren, der viste det omtalte Western blot, nu pludselig en 'stjerne', der beskrev ændringen som signifikant.

Klager påstår endelig, at forøgelsen af BDNF-protein i alle muskelfibre er uladsiggørlig, da der ikke er nogen mRNA-template i de fleste muskelceller - og uden mRNA kan der ikke syntetiseres BDNF-protein.

5.1.1.8 Fejlcitering af tre artikler

Klager gør desuden gældende, at Indklagede 1 i artiklen har fejlciteret følgende tre artikler (reference 22, 23 og 24 i artiklen):

- Dupontversteegden et al.[7]
- Gómez-Pinilla et al.[8]
- Avila et al.[9]

[7] Dupont-Versteegden EE, Houlé JD, Dennis RA, Zhang J, Knox M, Wagoner G, Peterson CA, 'Exercise-induced gene expression in soleus muscle is dependent on time after spinal cord injury in rats', Muscle Nerve, 29 (1), 2004, p. 73-81

[8] Gómez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR, 'Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle', Eur J Neurosci, 13 (6), 2001, p. 1078-84.

[9] Avila AM, Burnett BG, Taye AA, Gabanella F, Knight MA, Hartenstein P, Cizman Z, Di Prospero NA, Pellizzoni L, Fischbeck KH, Sumner CJ, 'Trichostatin A increases SMN expression and survival in a mouse model of spinal muscular atrophy' J Clin Invest 117 (3), 2007, p. 659-71

Ifølge Klager anfører Indklagede 1 fejlagtigt, at artiklen af Dupont-Versteegden et al. og artiklen af Gómez-Pinilla et al. demonstrerer, at muskelkontraktion forøger BDNF-mRNA.

Ifølge Klager anfører Indklagede 1 endvidere fejlagtigt, at artiklen af Avila et al. demonstrerer, at BDNF forøges ved hæmning af *"histone deacetylase"* (HDAC), men at Indklagede 1 ikke nævner proteindata i denne sammenhæng.

Klager gør på denne baggrund gældende, at Indklagede 1 på grov vis har mistolket litteraturen, så den passer til artiklens data.

5.1.1.9 Fejlagtig præsentation af kliniske studier

Klager gør endvidere gældende, at de kliniske studier i artiklen præsenteres fejlagtigt. Til støtte herfor anfører Klager, at det kritiske *"time-course immunoblot"*, der vises i artiklen, alene er fra den 'bedste' forsøgsperson (n=1).

5.1.1.10 Uretmæssig angivelse af medforfatter

Klager gør gældende, at hvis Medforfatter 2, som anført af Indklagede 1 (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender), ikke lavede de immunoblots, der fremgår af figur 1, er Medforfatter 2 uretmæssigt blevet anført som forfatter på artiklen.

5.1.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed.

5.1.2.1 Ikke advarsel, men udveksling af videnskabelige synspunkter

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers e-mails af 4. januar og 20. februar 2009 ikke har karakter af advarsler og ej heller er en indikation af, at Klager i 2009 henledte Indklagede 1's opmærksomhed på uredelig adfærd. Indklagede 1 har alene opfattet e-mailkorrespondancen som en udveksling af videnskabelige synspunkter.

5.1.2.2 Ikke modstrid med data fra samarbejdet med Klager, herunder omkring artiklen i Genome Medicine

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at Klagers argumentation om, at BDNF-mRNA er nærmest umåleligt i helt muskelvæv (biopsi), delvist baserer sig på en qPCR-analyse udført i Klagers laboratorium og ikke på peer-reviewed publicerede data.

Et af problemerne med håndtering af BDNF på mRNA-niveau er ifølge Indklagede 1 forekomsten af et usædvanligt højt antal varianter af BDNF-mRNA, og af denne grund valgte Indklagede 1 at anvende et allerede udviklet og optimeret assay fra Applied Biosystems. Indklagede 1 anfører, at hvis man retter sine primere mod en bestemt variant med lavere ekspression, vil man få et lavere signal fra qPCR-analysen. Ifølge Indklagede 1 har Klager ikke oplyst sekvensen af sine primere og ej heller specificeret, hvilken variant han rettede sine primere imod.

Ifølge Indklagede 1 gør Klager gældende, at BDNF ikke udtrykkes i muskler, men der er ikke bevis for denne påstand. Da Indklagede 1's data viste noget andet, valgte Indklagede 1 at gå videre med publicering af artiklen.

Ifølge Indklagede 1 er der som bilag F2 fremlagt et Western blot, som tydeligt viser BDNF-protein-udtryk hos raske kontrolpersoner og patienter med type 2-diabetes.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at en korrekt justering af Ct-skalaen ("Ct threshold") i Klagers qPCR-analyse ville kunne medføre en målt Ct-værdi på samme niveau som i artiklen.

Ifølge Indklagede 1 er der stor variation i Klagers prøver, hvilket kan indikere, at cDNA er i dårlig stand med den konsekvens, at kvaliteten og dermed resultaterne påvirkes. Til støtte herfor påstår Indklagede 1, at de prøver, Klager har anvendt, stammer fra mRNA, som Indklagede 3 isolerede under hendes studier ved Karolinska Instituttet hos Klager i 2006. Ifølge Indklagede 1 er cDNA således 2 år gammelt og er blevet tøet og frosset gentagne gange.

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers data er en analyse af mRNA-udtryk ved 6 ugers udholdenhedstræning, hvorimod artiklen undersøger mRNA-forskelle ved akut træning ("acute exercise"). Derfor kan Klagers prøver ifølge Indklagede 1 alene sammenlignes med hviletidsprøverne i artiklen, hvor de har en Ct-værdi på 33.

Indklagede 1 gør desuden gældende, at der kan være flere grunde til uoverensstemmelse mellem denne artikel og artiklen i Genome Medicine. Indklagede 1 gør således gældende, at artiklen i Genome Medicine primært fokuserer på microRNA (miRNA)[10], og at BDNF var inkluderet som ét af seks proteiner med det formål at validere analyseprognosen. Indklagede 1 anfører endvidere, at prøverne til vurdering af BDNF-udtryk i artiklen i Genome Medicine var fra forsøgspersoner med en alder omkring 60 år, hvorimod forsøgspersonerne i artiklen var 20-30-årige raske mænd. På denne baggrund er data i de to artikler ifølge Indklagede 1 ikke sammenlignelige.

Indklagede 1 gør gældende, at Klager har ændret i formuleringen i diskussionsafsnittet i artiklen i Genome Medicine uden at informere eller indhente en accept fra Indklagede 1.

5.1.2.3 Litteratur blev ikke ignoreret

Indklagede 1 gør med henvisning til litteraturen gældende, at der er adskillige måder, hvorpå proteiner kan ændre sig uden en (større) ændring i messengerRNA-niveauer (mRNA-niveauer).

Indklagede 1 anfører videre, at artiklen ikke ignorerede litteraturen eller de af Klager fremlagte data. Indklagede 1 henviser i den forbindelse til, at en bedømmer ved tidsskriftet FASEB (hvortil artiklen indledningsvist blev sendt) fandt, at

[10] I afgørelsen benyttes alene betegnelsen miRNA, idet det bemærkes at parterne benytter såvel miRNA som microRNA.

data i artiklen ikke var nyskabende. Ifølge Indklagede 1 giver bedømmeren med henvisning til litteraturen udtryk for, at det er bredt accepteret, at skeletmuskulatur under sammentrækning udtrykker BDNF.

5.1.2.4 AUC-analysen blev foretaget efter råd fra statistiker

Ifølge Indklagede 1 blev AUC-analysen foretaget efter råd fra forfatternes statistiker. Der blev ifølge Indklagede 1 ikke stillet spørgsmålstegn ved denne metode vedrørende statistisk analyse i peer-review-processen.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at data i artiklen viser et lavt til moderat, men konsekvent udtryk af BDNF-mRNA i human skeletmuskulatur. Ifølge Indklagede 1 beskrives data i artiklen, som de er, uden overfortolkning fra forfatternes side.

5.1.2.5 Beskyldning om signifikant Western blot er falsk

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers beskyldning om, at et Western blot i artiklen blev gentaget flere gange for at opnå signifikans, er falsk. Ifølge Indklagede 1 skyldes det en fejl, at det pågældende Western blot på et tidspunkt blev markeret som signifikant. Fejlen blev opdaget, og signifikanssymbolet blev fjernet. Indklagede 1 anfører endvidere, at forløbet bekræftes af en ph.d.-studerende ved CIM, der var ansvarlig for de pågældende Western blots.

5.1.2.6 Baggrunden for den valgte præsentation af kliniske studier

Indklagede 1 påstår, at immunhistokemi (IHC) blev foretaget i artiklen (figur 1d) for at give en indikation af, om BDNF-udtrykket muligvis var forøget inde i muskelfibrene (intramyocellulært). I artiklen valgte man ifølge Indklagede 1 at vise IHC-billedet fra den person, der havde det højeste udtryk af BDNF-mRNA. Ifølge Indklagede 1 havde denne person tilsyneladende også det mest udtalte udtryk af BDNF-protein. Indklagede 1 anfører, at man på denne måde i artiklen valgte at vise det IHC-billede, der bedst understøttede, at det forøgede BDNF-udtryk 24 timer efter træning var inde i muskelcellerne.

5.1.2.7 Ikke uretmæssig angivelse af medforfatter

Ifølge Indklagede 1 blev IHC i artiklen ikke udført personligt af Medforfatter 2, men af Maj Brit Aström (i det følgende benævnt Medforfatter 3) og en studerende i Medforfatter 2's laboratorium. Ifølge Indklagede 1 var Medforfatter 2 involveret i supervisering af IHC-teknikken og udførelsen og beskrivelsen af figur 1d og derfor retmæssigt angivet som medforfatter på artiklen.

5.1.2.8 Udstedelse af erratum som følge af fejl i metodeafsnittet

Indklagede 1 anfører, at metodeafsnittet i artiklen på grund af en fejl ikke indeholder en beskrivelse af kontrolgruppen, der anvendes i studiet. På foranledning af Indklagede 1 har Diabetologia udstedt et erratum til artiklen.

Ved høringen over afgørelsesudkastet af 25. juni 2013 anfører Indklagede 1, at forfatterne designede et forsøg med henblik på at verificere, om 24 timers tids-

punktet var peak-tidspunktet for BDNF (hovedstudiet). Ifølge Indklagede 1 fandt forfatterne det ønskeligt at supplere IHC-data med Western blot, men på grund af et frysernedbrud var de nødt til at inkludere muskelbiopsier fra et andet studie (bistudie) til brug for figur 1C.

Indklagede 1 gør ved høringen over afgørelsesudkastet af 25. juni 2013 gældende, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med redigering af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen faldt ud af metodebeskrivelsen, og at dette ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Ifølge Indklagede 1 var det Medforfatter 1, der udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet. Indklagede 1 anfører endvidere, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Indklagede 1 anfører, at der alene er tale om en fejl, hvilket underbygges af, at tidsskriftet har accepteret at rette de pågældende mangler gennem udstedelse af et erratum. Indklagede 1 påstår desuden, at fejlen i metodebeskrivelsen er et spørgsmål om forskningens kvalitet, hvilket efter Indklagede 1's opfattelse medfører, at dette spørgsmål falder udenfor UVVU's kompetenceområde.

Indklagede 1 anmoder endvidere om, at forholdet vedrørende metodebeskrivelsen ikke behandles i denne sag, da Klager ikke har klaget specifikt over dette punkt. Indklagede 1 henviser til udvalgets faste praksis om ikke tage sager op af egen drift.

5.2 Artikel i Experimental Physiology

5.2.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige ved afrapportering af forskningsresultater i artiklen i tidsskriftet Experimental Physiology (se note 2).

5.2.1.1 Resultaterne i artiklen er ikke underbyggede, og er i modstrid med artiklen i Diabetologia og artiklen i Genome Medicine

Klager gør gældende, at Indklagede 1 i artiklen fremsætter vilde og ikke-underbyggede påstande om, at BDNF i et eller andet omfang spiller en rolle ved reguleringen af den muskulære fedtforbrænding.

Ifølge Klager anfører forfatterne således følgende i artiklen: "*By demonstrating that BDNF is expressed in muscle and has an impact on fat oxidation, we add a new dimension to the pleiotrophic nature of BDNF, which can now be identified as playing a role in neurobiology as well as in both central and peripheral metabolism*".

Klager gør endvidere gældende, at ovenstående udsagn fra artiklen er i direkte modstrid med artiklen i Diabetologia (som Indklagede 1 også er forfatter af), hvoraf det ifølge Klager fremgår, at man kun fandt en effekt af BDNF, hvis det blev artificielt opreguleret, og at BDNF's virkningsmekanisme in vivo var uklar.

Ifølge Klager er artiklens udsagn om, at det er påvist, at BDNF spiller en vigtig rolle ved reguleringen af det humane stofskifte, det pure opspind og et eksempel på uredeligt videnskabeligt forfatterskab.

Til støtte for sin påstand gør Klager desuden gældende, at Indklagede 1 ved artiklens konklusioner har ignoreret den foreliggende litteratur, og en artikel med Klager og Indklagede 1 som forfattere, der var i trykken (artiklen i Genome Medicine). Af artiklen i Genome Medicine fremgår det ifølge Klager, at BDNF ikke altid udtrykkes i humane muskler og ej heller induceres ved hård fysisk træning.

5.2.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

5.2.2.1 Resultaterne i artiklen er underbyggede og ikke i modstrid med artiklen i Diabetoligia og eksisterende litteratur

Indklagede 1 gør gældende, at forfatterne i artiklen har givet en afbalanceret præsentation af deres data. Indklagede 1 anfører dog, at brugen af ordet "markedly" vedrørende forøgelsen af BDNF-mRNA og protein-udtryk muligvis kan betragtes som en overfortolkning af artiklens resultater, da BDNF's øgede proteinudtryk var omtrent 50 %.

Indklagede 1 anfører med henvisning til figur 3, 4, 5 og 6 i artiklen i Diabetologia, at der i artiklen og i den eksisterende litteratur er et stærkt grundlag for at antage, at det udsagn i artiklen, som Klager anfægter, er korrekt.

Indklagede 1 gør gældende, at det ikke, som anført af Klager, er korrekt, at man i artiklen i Diabetologia kun fandt en BDNF-effekt, når det blev artificielt opreguleret.

Indklagede 1 anfægter desuden Klagers påstand om, at artiklens påvisning af, at BDNF spiller en vigtig rolle ved reguleringen af det humane stofskifte, skulle være det pure opspind. Indklagede 1 står således ved artiklens konklusion.

5.3 Artikel 1 i Journal of Physiology

5.3.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1-4 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artikel 1 i tidsskriftet Journal of Physiology (se note 3).

5.3.1.1 Reproduktion af Klagers observationer

Klager gør gældende, at Indklagede 1-4 gennem adgang til fortrolige data og rådgivning fra Klagers laboratorium har reproduceret Klagers observationer og publiceret dem i artiklen.

Ifølge Klager sendte han i september 2008 et udkast til et stort manuskript, der var under overvejelse hos Nature, til Indklagede 1-4. Klager gør gældende, at han i forbindelse hermed præsenterede Indklagede 1-4 for data fra hans laboratorium, der indikerer, at miRNA (også kendt som "myomirs") reguleres ved udholdenhedstræning hos mennesker. Ifølge Klager var der på dette tidspunkt ingen andre studier af menneskelige musklers respons i forhold til disse molekyler.

Klager gør gældende, at Indklagede 1-4 med artiklen indsendte duplikerede udholdenhedstrænings-miRNA-data til Journal of Physiology.

5.3.1.2 Uretmæssigt at Klager ikke blev anført som medforfatter/plagiering

Klager gør gældende, at han blev bedt om at hjælpe med at redigere manuskriptet til artiklen, og Klager gik derfor ud fra, at han ville blive anført som medforfatter af artiklen. Klager anfører videre, at han i den forbindelse anbefalede en del ændringer til artiklen.

Klager gør endvidere gældende, at han på det generelle plan har startet det arbejde, der førte til artiklen, og i tilknytning hertil var det Klagers laboratorium, der først identificerede "myomirs" som nyt forskningsområde.

Herudover gør Klager gældende, at han har haft en mentorrolle i forhold til Indklagede 4. Da Klager ikke er anført som medforfatter af artiklen, gør Klager gældende, at der er tale om plagiering af hans data.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at udvalget ikke har inddraget en række forhold, som ifølge Klager har betydning for afgørelsen:

- En artikel i Journal of Applied Physiology[11], som er meget lig artiklen, burde være blevet inddraget i sagens behandling,
- At udvalget ikke inddrager Klagers oplysning om, at første udkast til artiklen blev sendt til Klager uden en forfatterliste og uden at Klager blev nævnt i 'acknowledgments'
- At Indklagede 4 ikke var i Danmark eller tilknyttet CIM, da arbejdet med artiklen blev påbegyndt, og at Indklagede 4 først blev en del af gruppen, da projektet var færdigt. Klager var derimod i Danmark og arbejdede med Indklagede 2 og 3.

5.3.1.3 Indklagede 2 er uretmæssigt blevet anført som seniorforfatter

Klager gør gældende, at Indklagede 2 er blevet givet et falsk forfatterskab som seniorforfatter til artiklen. I den forbindelse påstår Klager, at Indklagede 2 hverken påbegyndte, var ansvarlig for eller skrev artiklen. Til støtte for sin påstand henviser Klager til artiklens afsnit "author contributions". Heraf fremgår det ifølge Klager, at Indklagede 2 ikke havde noget at gøre med eksperimenterne, designet eller gennemførelsen af studiet.

[11] Pernille Keller, Niels B. J. Vollaard, Thomas Gustafsson, Iain J. Gallagher, Carl Johan Sundberg, Tuomo Rankinen, Steven L. Britton, Claude Bouchard, Lauren G. Koch and James A. Timmons, 'A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype' J Appl Physiol 110:46-59, 2011

5.3.1.4 Indklagede 3 er uretmæssigt blevet anført som 2. forfatter

Klager stiller endvidere spørgsmålstegn ved berettigelsen af, at Indklagede 3 anføres som 2. forfatter til artiklen, da hun ifølge Klager ikke har bidraget tilstrækkeligt. Ifølge Klager har Indklagede 3 således hverken gennemført de fysiologiske undersøgelser eller miRNA-målingerne, og hun har heller ikke skrevet artiklen.

5.3.2 Indklagede 1-4's påstande og anbringender

Indklagede 1-4 har påstået sig renset for påstandene om videnskabelig uredelighed.

5.3.2.1 Ingen reproduktion af Klagers observationer

Indklagede 1-4 gør gældende, at de på intet tidspunkt har anvendt data i artiklen, der er indhentet fra, analyseret i eller initieret ved Klagers laboratorium.

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at valget af de 4 miRNA'er i artiklen er baseret på artiklen i Genome Medicine, der har Indklagede 1 og 3 som medforfattere.

Uafhængigt af, hvornår Klager viste sine data til personer fra Indklagede 1's laboratorium, kunne det, baseret på litteraturen på tidspunktet for påbegyndelsen af de omhandlede miRNA-målinger, ifølge Indklagede 1-4, ikke anses for et intellektuelt højdespring at antage, at muskelspecifik miRNA muligvis spiller en rolle ved tilpasning til træning.

Ifølge Indklagede 1-4 har Klager endvidere selv i en samtale med Indklagede 4 givet sit samtykke til, at Indklagede 1-4 indsendte artiklen.

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at de, da de blev klar over, at Klagers gruppe var i gang med et lignende projekt, bad Klager om at læse manuskriptet for at sikre minimalt overlap af data. Efter at have læst manuskriptet konkluderede Klager ifølge Indklagede 1-4, at overlappet af data var minimalt, og at Indklagede 1-4 skulle indsende manuskriptet.

Indklagede 1-4 gør gældende, at data og træningen i de to studier (hos Klager og Indklagede 1-4) var forskellige. Til støtte for denne påstand anfører Indklagede 1-4, at mens de så en deregulering af 4 forskellige miRNA'er (miR-133a, miR-133b, miR-206, miR-1) efter udholdenhedstræning, fandt Klager kun en forskel i 2 af miRNA'erne (miRNA-133a og miR-1).

Ifølge Indklagede 1-4 var Klagers træningsprotokoller meget forskellige fra træningsprotokollerne hos Indklagede 1-4. Ifølge Indklagede 1-4 var der i deres studie tale om højintense intervaller, hvorimod der i Klagers studie var tale om lavere intensitet, lavere hyppighed og kortere tidsperioder.

Herudover påstår Indklagede 1-4, at de gennemførte analyser under akut træning, samt insulin *"clamps"*, og at de målte miRNA'erne to uger efter ophør med træning, hvilket nødvendiggjorde inklusion umiddelbart efter udholdenhedstræning.

Ifølge Indklagede 1-4 målte Klager i sit studie mRNA-niveauet hos højt- og lavtresponderende personer under fysisk aktivitet. På denne baggrund er Indklagede 1-4 af den overbevisning, at Klagers manuskript var meget forskelligt fra Indklagede 1-4's artikel.

5.3.2.2 Ikke uretmæssigt, at Klager ikke blev anført som medforfatter

Til støtte for, at Klager ikke skulle anføres som medforfatter, gør Indklagede 1-4 gældende, at Klager på intet tidspunkt under skriveprocessen gav udtryk for, at der var tale om plagiering, og han bad heller ikke om at blive anført som forfatter. Da Indklagede 1-4 vurderede, at Klager havde tilbragt minimal tid med at læse manuskriptet, blev Klagers bidrag anført under afsnittet "*Acknowledgments*".

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at Klager ikke var involveret i de studier, der blev gennemført, og heller ikke var en afgørende faktor i forhold til, hvilke studier der blev udvalgt til at foretage tests i.

5.3.2.3 Indklagede 2's seniorforfatterrolle var retmæssig

Til støtte for, at Indklagede 2's seniorforfatterrolle var retmæssig gør Indklagede 1-4 gældende, at Klager hverken havde førstehåndskendskab til, i hvilken grad Indklagede 2 bidrog til studiet i artiklen, eller til hvor meget tid Indklagede 2 brugte på at arbejde med manuskriptet i alle dets former.

Indklagede 1-4 gør videre gældende, at Indklagede 2 i kraft af sin rolle som Indklagede 4's vejleder førte tilsyn med al databehandling, inklusiv indsamling af rådata.

Indklagede 1-4 anfører endvidere, at Indklagede 2 var involveret i de anvendte statistiske tests og de intensive diskussioner vedrørende fortolkning af data. Ifølge Indklagede 1-4 initieredes målingerne før og efter insulin *"clamps"* og målingerne efter to ugers ophør med træning på foranledning af Indklagede 2.

Baggrunden for, at Indklagede 2's bidrag under "contributions section" er begrænset til manuskriptforberedelse og redigering, er ifølge Indklagede 1-4, at de var af den overbevisning, at koncept og design beskrevet i "*contributions section*" alene henviser til det originale forsøg, der blev foretaget med andre formål end blot at analysere miRNA'er.

Indklagede 1-4 gør endvidere gældende, at det var Indklagede 2, der opdagede værdien af designet i forhold til at gennemføre 2 ugers posttræning-målinger, og at Indklagede 2 var ansvarlig for valget af hvilke målproteiner, der skulle analyseres som en del af svaret til bedømmerne. Indklagede 1-4 anfører desuden, at Indklagede 2 og 4 tilbragte mange timer med at skrive og redigere artiklen.

5.3.2.4 Indklagede 3's forfatterrolle var retmæssig

Indklagede 1-4 gør endeligt gældende, at Indklagede 3, udover forberedelse og redigering af manuskriptet, var involveret i analysen af Western blot og miRNA-data. Specielt bidrog Indklagede 3 med ekspertise vedrørende *"non-coding RNA*

regulation in human skeletal muscle", som var hovedfokus i Indklagede 3's ph.d.-arbejde og særligt i forhold til at løse tekniske spørgsmål vedrørende qPCR-miRNA-analyse af skeletmuskelvæv.

5.4 Artikel 2 i Journal of Physiology

5.4.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artikel 2 i tidsskriftet Journal of Physiology (se note 4).

Klager gør gældende, at rådata fra studiet, der blev udført på CIM, i forbindelse med artiklen (som Klager har haft adgang til at se gennem Indklagede 4), viser, at IL-8 forekommer ved omkring 38-40 cykler ved udførelse af qPCR.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Klager gør gældende, at forfatterne præsenterer disse data som normaliseret til 1, så det er umuligt at vide, at de reelle niveauer var ekstraordinært lave, medmindre man som Klager har set rådata på CIM.

Klager påstår, at en anden forsker påviser en påfaldende proteininduktion ved 6 timer, og at hun ifølge Klager visualiserer dette med et billede af et immunoblot (figur 2d)[12], der ser så usædvanligt og kunstigt ud, at det er usandsynligt, at tre forskere ved CIM og Indklagede 1 ikke ville finde dette immunoblot suspekt.

5.4.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed.

I forhold til Klagers påstand om rådata i forbindelse med artiklen gør Indklagede 1 gældende, at de pågældende rådata, som Klager henviser til, er fortrolige og aldrig har været publiceret.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at de pågældende rådata vedrører IL-18 (dvs. et andet cytokin), men at der i filnavnet for filen, der indeholder data, er sket en slåfejl, således at der her står IL-8 i stedet for IL-18.

Indklagede 1 gør desuden gældende, at det er almindelig praksis at normalisere til 1, således som det er gjort i artiklen, der omhandler IL-8.

Ifølge Indklagede 1 blev det datasæt, som Klager uretmæssigt har haft adgang til, og som aldrig har været publiceret, analyseret et år efter publikation af artiklen vedrørende IL-8, og i virkeligheden repræsenterer det en IL-18 måling.

[12] Udvalget lægger til grund, at figur 2d illustrerer en immunhistokemisk farvning af et vævssnit og ikke som anført af Klager et immunoblot.

5.5 UNIK-ansøgningen

5.5.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede 1 har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under planlægning af forskningsresultater ved ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (se note 5).

5.5.1.1 Plagiering af artikel i Genome Medicine i UNIK-ansøgningen

Klager gør til støtte for påstanden gældende, at Indklagede 1 i forbindelse med UNIK-ansøgningen har plagieret en artikel om miRNA skrevet af Klager i tidsskriftet Genome Medicine (se note 6).

Ifølge Klager benyttede Indklagede 1 Klagers artikel i UNIK-ansøgningen, hvor Indklagede 1 ifølge Klager anfører, at alt arbejdet med miRNA var foregået på CIM. Klager anfører desuden, at hverken Klager eller dennes laboratorium blev nævnt i UNIK-ansøgningen.

Klager anfører videre, at UNIK-ansøgningen giver et billede af, at alt miRNA-arbejde blev foretaget på CIM, hvilket ifølge Klager er usandt, idet Klager påstår, at dette arbejde blev foretaget på Klagers laboratorium i Skotland. Klager gør endvidere gældende, at UNIK-ansøgningen omtaler "miRNA changes in relation to exercise", der er de data fra Klagers laboratorium, som han sendte til medarbejdere på CIM i september 2008.

Klager gør endvidere gældende, at store dele af UNIK-ansøgningen er "cut and paste" fra artiklen i Genome Medicine, som er skrevet af Klager. Ifølge Klager skrev Indklagede 1 ikke noget af artiklen i Genome Medicine.

5.5.1.2 Vildledende oplysning om MYOAGE-forskningsmidler i UNIK-ansøgningen

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at Indklagede 1 har givet vildledende oplysninger i forhold til en EU-ansøgning under programmet MYOAGE som er nævnt i Indklagede 1's UNIK-ansøgning:

- Det arbejde, som Indklagede 1 rapporterede til MYOAGE som værende foretaget for disse midler er i virkeligheden arbejde, som er foretaget før bevillingen
- Midler fra programmet MYOAGE blev anvendt til andre projekter end dem, der var omfattet af bevillingen.

5.5.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed.

5.5.2.1 Ikke plagiering af artikel i Genome Medicine i UNIK-ansøgningen

Til støtte for påstanden gør Indklagede 1 gældende, at der er tale om en intern ansøgning om deltagelse i UNIK-puljen frem for en konkurrerende ansøgning, og at hun har sendt en e-mail til Klager med UNIK-ansøgningen vedhæftet. Ifølge Indklagede 1 reagerede Klager ikke dengang, og hun finder det derfor mystisk, at Klager nu anklager hende for plagiering.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at hun i UNIK-ansøgningens baggrundsafsnit har inkorporeret et par linjer fra artiklen i Genome Medicine, der har Indklagede 3 som delt førsteforfatter, en del folk fra CIM som medforfattere, Indklagede 1 som næstsidste forfatter og Klager som sidsteforfatter.

Ifølge Indklagede 1 anførte hun følgende i UNIK-ansøgningen: *"Researchers within CIM have demonstrated robust changes in miRNA in muscle biopsies from patients with insulin resistance when compared to carefully matched controls".*

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Indklagede 1 gør herved gældende, at alle kliniske prøver og klinisk karakterisering af diabetikere og kontroller, som indgår i artiklen i Genome Medicine, blev udført i hendes laboratorium.

Indklagede 1 gør endvidere gældende, at en stor del af det molekylære arbejde blev foretaget af Indklagede 3 på CIM, og at miRNA-analyserne blev foretaget af Klager, der var tilknyttet CIM, da studiet blev initieret.

5.5.2.2 Ikke vildledende eller kritisabelt at der henvises til MYOAGE-forskningsmidler i UNIK-ansøgningen

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede 1 gældende, at det ikke er vildledende eller kritisabelt, at der henvises til MYOAGE-forskningsmidler i UNIK-ansøgningen. Indklagede 1 henviser til en vedlagt kopi af e-mail fra en senior project manager for MYOAGE-projektet, som støtter dette synspunkt.

5.6 Andre forhold

5.6.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen anført en række andre forhold, særligt vedrørende Indklagede 1, som efter Klagers opfattelse, er kritisable.

5.6.1.1 Upassende og inkompetent vejledning af ph.d-studerende på CIM

Klager gør gældende, at Indklagede 1 har foretaget upassende og inkompetent vejledning af ph.d.-studerende på CIM.

5.6.1.2 Uretmæssig fremlæggelse af miRNA arbejde på en international kongres

Klager gør gældende, at Indklagede 1 på uretmæssigt grundlag har fremlagt miRNA-data fra artiklen i Genome Medicine, som om det stammede fra CIM. Indklagede 1 skulle således have fået Indklagede 3 til at give en "key-note"-forelæsning på en international kongres i Miami i 2010. Ifølge Klager er dette udtryk for magtmisbrug fra Indklagede 1's side.

5.6.1.3 Produktion af falske CV'er som følge af uredelig massepublicering blandt studerende på CIM

Klager påstår, at der er foregået uredelig 'massepublicering' på CIM på foranledning af Indklagede 1, der således ifølge Klager producerer falske CV'er til hendes studerende.

Klager gør i den forbindelse gældende, at han personligt er blevet tvunget til at give forfatterskab til en studerende fra CIM, selv om den studerende ikke havde bidraget til analyse, fortolkning eller skriveproces, men blot havde lavet en muskelbiopsi/blodprøve.

Klager gør gældende, at der er sket "salami-slicing" af studier i forbindelse med 38 forfatterskaber af en forsker ved CIM i samarbejde med Indklagede 1, og i forbindelse med 37 artikler af to andre forskere ved CIM.

Klager gør gældende, at alt arbejdet med myokiner på CIM fra 2000-2011 bør undersøges, da det ifølge Klager ikke ville have fået substantiel opmærksomhed uden det særdeles vigtige muskelprotein immunoblot-datasæt fra en anden forskers 12 artikler.

5.6.1.4 Uretmæssigt forfatterskab til studerende tilknyttet CIM

Klager gør endvidere gældende, at en studerende tilknyttet CIM uretmæssigt har opnået medforfatterskaber af en række ikke nærmere angivne artikler, uanset at denne ikke har leveret intellektuelt input til artiklerne, men kun taget biopsier eller blod.

5.6.1.5 Ændret opfattelse af IL-6's rolle i human skeletmuskulatur

Klager gør gældende, at det er mistænkeligt, at Indklagede 1 tilsyneladende har ændret opfattelse af interleukin-6's (IL-6) rolle i human skeletmuskulatur over en årrække. Ifølge Klager anfører Indklagede 1 således i en artikel i 1998[13], at IL-6 er ikke-målbart før træning og kun forefindes i 5 ud af 8 prøver efter 2 timers udmattende træning.

[13] Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK, 'Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running', J Physiol, 508.3, 1998, p. 949-953

Ifølge Klager proklamerer Indklagede 1 i strid med dette synspunkt i en artikel[14] 10 år senere, at IL-6 er en yderst vigtig faktor for den humane skeletmuskulatur og træningsstofskiftet.

Klager gør gældende, at Indklagede 1's påstand om, at ny måleteknik til RNA (qPCR) kan føre til anderledes resultater i forhold til udtryk (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender), ikke er validt. Klager gør gældende, at følsomhed af målingen (detektionssensitivitet) ikke er relevant for spørgsmålet om fysiologisk relevans. Klager anfører videre, at hvis et gen kun lige akkurat kan måles ved PCR-teknikken, betyder det, at genet kun er opregularet i et fåtal af cellerne fra biopsien, ligegyldigt hvilket 'tal' man opnår.

5.6.1.6 Inkonsistens mellem mRNA målinger og systematisk fejlfortolkning

Klager gør endvidere gældende, at mRNA-målingerne foretaget af to forskere ved CIM fra 2001-2005 ikke var forenelige med proteindata, produceret af en anden forsker. Klager gør videre gældende, at den påståede inkonsistens i mRNA-målingerne systematisk blev fejlfortolket af tre forskere tilknyttet CIM i årene 2001-2007, således at den manglende sammenhæng mellem mRNA og den anden forskers proteindata ikke var åbenlys for bedømmerne.

5.6.1.7 Indklagede 1's relation til redaktør af Diabetologia

Klager fremfører endvidere kritik af Indklagede 1's relation til en redaktør af Diabetologia.

5.6.1.8 Indklagede 1's samarbejdspartner udførte peer-review af artikel 1 i Journal of Physiology

Klager påstår, at en af Indklagede 1's samarbejdspartnere udførte peer-review af artikel 1 Journal of Physiology (se note 3).

5.6.1.9 Indklagede 1 har vildledt UVVU under høringsprocessen

Klager påstår desuden, at Indklagede 1 vildleder UVVU ved at gøre gældende, at udtalelsen fra bedømmeren fra FASEB med henvisning til litteraturen giver udtryk for, at det er bredt accepteret, at skeletmuskulatur, der trækker sig sammen, udtrykker BDNF (jf. nedenfor under Indklagede 1's påstande og anbringender). Ifølge Klager refererer nogle af de artikler, som bedømmeren nævner, således overhovedet ikke til skeletmuskulatur.

5.6.2 Indklagede 1's påstande og anbringender

Indklagede 1 har påstået sig renset for påstandene om kritisable forhold.

---

[14] Pedersen BK, Febbraio MA, 'Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6', Physiol Rev., 88 (4), 2008, p. 1379-1406

5.6.2.1 Vejledning af ph.d.-studerende på CIM har været korrekt

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers påstand om, at Indklagede 1 har foretaget upassende og inkompetent vejledning af ph.d.-studerende på CIM ikke er korrekt. I den forbindelse henviser Indklagede 1 til CIM's laboratoriemanualer og instruktioner i forhold til vejledning af ph.d.-studerende.

Indklagede 1 gør videre gældende, at ph.d.-studerende på CIM laboratoriet er meget involverede i den videnskabelige skriveproces. Ifølge Indklagede 1-4 gør man på CIM meget ud af vejledningen af ph.d.-studerende og at lære de studerende, hvordan man skriver en videnskabelig artikel.

5.6.2.2 Uretmæssig fremlæggelse af miRNA arbejde på en international kongres

Indklagede 1 gør gældende, at hun foreslog, at Indklagede 3 skulle give en 'key-note'-forelæsning på den internationale kongres i Miami i 2010, da Indklagede 1 var blevet bedt om at holde en anden tale på kongressen og fandt det uhensigtsmæssigt at holde to taler ved samme kongres. Ifølge Indklagede 1 var Klager til stede ved kongressen i Miami, og Indklagede 3 gav under sin 'key-note'-forelæsning Klager kredit for dennes seniorforfatterrolle i studiet. Ifølge Indklagede 1 blev det endvidere gjort klart for publikum, at Klager havde haft en ledende rolle i forbindelse med studiet.

Indklagede 3 anfører endvidere, at Klager selv havde bedt hende præsentere artiklen i Genome Medicine på kongressen i Miami, da Klager anså det for en god mulighed for at promovere denne artikel for et bredt publikum.

5.6.2.3 Ingen massepublicering

Indklagede 1 gør gældende, at der ikke er sket "*salami slicing*" af studier ved CIM i de af Klager anførte tilfælde. Ifølge Indklagede 1 har de tre forskere ved CIM foretaget et stort antal forsøg i Indklagede 1's laboratorium.

Indklagede 1 gør gældende, at muskel- og fedtprøver fra et forsøg har været anvendt i forskellige publikationer med forskellige videnskabelige formål. Indklagede 1 gør videre gældende, at dette er sædvanlig praksis, når man har foretaget et stort, komplekst og indgribende humant studie, og at Indklagede 1 ikke anser dette for at være "*salami slicing*", da forskellige videnskabelige spørgsmål blev undersøgt, herunder forskellige hypoteser, og da forskellige molekylære analyser samtidigt blev anvendt.

Indklagede 1 garanterer, at den studerende tilknyttet CIM har bidraget substantielt til de publikationer, han er forfatter af, og at han fortjener enhver kredit, han har opnået som forfatter.

5.6.2.4 Ændrede resultater vedr. IL-6's rolle i human skeletmuskulatur skyldes den videnskabelige udvikling inden for måleteknik

I forhold til Klagers anbringende om, at Indklagede 1 har ændret opfattelse af IL-6's rolle i human skeletmuskulatur over en 10-årig periode, anfører Indklagede 1, at der netop i den periode er kommet en ny teknik til måling af mRNA. Ifølge Indklagede 1 gør denne teknik det muligt at måle niveauet af cytokiner før træning.

5.6.2.5 Ingen inkonsistens mellem mRNA målinger eller systematisk fejlfortolkning

Indklagede 1 gør gældende, at Klagers anbringende om den manglende sammenhæng mellem mRNA-målingerne, foretaget på CIM, og en anden forskers proteindata er falsk og højst spekulativt.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Indklagede 1 gør gældende, at Indklagede 1 ikke havde grund til at mistænke denne anden forskers data, før sagen optrådte i pressen. Indklagede 1 anfører videre, at hun i april 2011 blev opmærksom på mulig manipulation med immunoblots[15] i 4 af de 12 artikler, som denne anden forsker var medforfatter af. Umiddelbart herefter indbragte Indklagede 1 disse 4 artikler for UVVU og kontaktede de respektive tidsskrifter.

5.6.2.6 Ikke viden om hvem der udførte peer-review af artiklen

Indklagede 1 gør gældende, at Indklagede 1 ikke ved eller på noget tidspunkt har vidst, hvem der udførte peer-review af artikel 1 i Journal of Physiology (se note 3).

6 Regelgrundlag

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 med tilhørende bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen).

Definitionen af videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af UVVU-bekendtgørelsens § 2:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:
1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.

[15] Udvalget lægger til grund, at der menes mikrofotos af immunhistokemisk farvede vævssnit og ikke som anført af Indklagede 1 et immunoblot.

6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

UVVU's kompetenceområde er blandt andet beskrevet i UVVU-bekendtgørelsens § 3 og § 6:

"§ 3. Udvalgene kan ikke behandle sager, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed eller sager, der vedrører forskningskvaliteten af et videnskabeligt produkt."

"§ 6. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan behandle sager, hvor der klages over et skriftligt videnskabeligt produkt efter den indklagedes frivillige afgivelse deraf, jf. § 1, stk. 4.
Stk. 2. Udvalgene kan også behandle sager, hvor der klages over en ansøgning, der er indgivet med henblik på at søge tilskud fra offentlige forskningsbevillinger."

7 UVVU's vurdering af sagen

7.1 Sagens grundlag og genstand

UVVU har til brug for sagens behandling lagt de dokumenter til grund, som er omtalt ovenfor under punkt 4 - Sagens forløb, baggrund og genstand.

Særligt fremhæves følgende artikler og en ansøgning om økonomiske midler fra en UNIK-pulje (UNIK-ansøgningen), som er centrale i parternes påstande og anbringender:

- Artikel i Diabetologia (angår Indklagede 1)
- Artikel i Experimental Physiology (angår Indklagede 1)
- Artikel 1 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1-4)
- Artikel 2 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1)
- UNIK-ansøgning (angår Indklagede 1)

UVVU har endvidere inddraget artiklen i Genome Medicine, som på forskellig måde har relation til ovenstående artikler og ansøgning. Det fremgår af artiklen i Genome Medicine, at manuskriptet blev indsendt den 13. september 2009, at en revideret version blev indsendt den 27. oktober 2009, at manuskriptet blev accepteret og publiceret den 1. februar 2010. Det fremgår endvidere af sagen, at manuskriptet forinden indsendelse til Genome Medicine havde været forsøgt udgivet i Journal of Clinical Investigation (JCI).

I afsnit 7.2 følger UVVU's bemærkninger om Indklagede 1's indsigelser mod udvalgets sammensætning. I afsnit 7.3 følger UVVU's vurdering af, hvilket uredelighedsbegreb der skal anvendes i sagen, og i afsnit 7.4 følger udvalgets generelle betragtninger vedrørende medforfattere.

UVVU vurderer nedenfor i afsnit 7.5-7.8, hvorvidt Indklagede 1-4 har handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i de fire artikler i Diabetologia, Experimental Physiology og Journal of Physiology.

I afsnit 7.9 vurderer UVVU, om ansøgningen om deltagelse i en bevilling fra UNIK-puljen er udtryk for videnskabelig uredelighed.

Endelig vurderer UVVU under afsnit 7.10 "Andre forhold" Klagers øvrige påstande og anbringender om forhold, som ikke har relation til ovenstående fire artikler eller UNIK-ansøgningen.

7.2 Udvalgets sammensætning

Indklagede 1 har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægtet udvalgets sammensætning og gjort gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke er berettiget til at deltage i sagens behandling, herunder træffe afgørelse, idet forlængelsen af disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af en række sager i USF ikke havde fornøden hjemmel.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Udvalget bemærker, at ministeren for forskning, innovation og videregående uddannelser efter lov om forskningsrådgivning m.v. har kompetencen til at beskikke medlemmer og suppleanter i UVVU. Ministeren har forholdt sig til Indklagede 1's indsigelse mod udvalgets sammensætning i breve af 3. og 16. september 2013.

Ministeren fastholder i ovennævnte breve, at forlængelsen af de pågældende medlemmer og suppleant var lovlige. Udvalgets finder på denne baggrund ikke grundlag for, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke skulle være berettiget til at deltage i sagens behandling. De pågældende medlemmer og suppleant vil således medvirke til at træffe afgørelse i nærværende sag.

Udvalget finder endvidere på denne baggrund ikke grundlag for, at udsætte afgørelsen på udfaldet af retssagen anlagt af Indklagede 1.

7.3 Uredelighedsbegrebet

Indklagede 1 har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 påpeget, at ordlyden af definitionen af videnskabelig uredelighed har ændret sig, således at uredelighedsbegrebet på tidspunktet for artiklernes tilblivelse havde en anden formulering end den nugældende definition. Indklagede 1 har hertil gjort gældende, at udvalget i deres vurdering skal anvende uredelighedsdefinitionen, som denne var formuleret på tidspunktet for artiklernes tilblivelse.

I perioden 1992-1998 fremgik definitionen af videnskabelig uredelighed alene af et sæt vedtægter for UVVU godkendt af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) 18. december 1992. Her lød definitionen:

"§ 2.

[...]

stk. 2. Videnskabelig uredelighed omfatter alle bevidst svigagtige handlinger i forløbet af ansøgnings-forsknings-publikationsprocessen samt så grove tilfælde af

sjusk, at de må anses for at udgøre en tilsvarende belastning af den videnskabelige troværdighed. Dette svarer til, at der skal foreligge forsæt eller grov uagtsomhed.

stk. 3. Den del af videnskabelig uredelighed, som UVVU's arbejdsområde inddrager, er karakteriseret ved at forfalske eller forvride det videnskabelige budskab eller på et falsk grundlag fremhæve forskeres indsats deri, og omfatter således:
- konstruktion af data
- selektiv og skjult kassation af uønskede resultater
- substitution med fiktive data
- bevidst fejlagtig anvendelse af statistiske metoder med det formål at kunne drage andre konklusioner, end data giver basis for
- forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner
- plagiering af andres resultater eller hele artikler
- fordrejet angivelse af andres resultater
- uretmæssig forfatterrolle
- vildledende ansøgninger"

I 1998 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i bekendtgørelsen om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. nr. 933 af 15. december 1998, der trådte i kraft den 1. januar 1999. § 3 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 3. Videnskabelig uredelighed omfatter handlinger eller undladelser, hvorved der i forskning sker forfalskning eller forvridning af det videnskabelige budskab eller grov vildledning om en persons indsats i forskningen, og omfatter bl. a.:

1) Konstruktion af data.
2) Selektiv og skjult kassation af uønskede resultater.
3) Substitution med fiktive data.
4) Bevidst vildledende anvendelse af statistiske metoder,
5) Bevidst forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner.
6) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
7) Bevidst fordrejet gengivelse af andres resultater.
8) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle.
9) Ansøgninger med urigtige oplysninger.

Stk. 2. For at kunne betegne en adfærd som videnskabelig uredelighed skal det kunne dokumenteres, at den pågældende har handlet forsætligt eller udvist grov forsømmelighed i forbindelse med forholdet."

I 2005 blev definitionen af videnskabelig uredelighed ændret ved udstedelse af en ny bekendtgørelse om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 668 af 28. juni 2005, der trådte i kraft 1. august 2005. § 2 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås en forsætlig eller groft uagtsom adfærd i form af forfalskning, plagiering, fortielse eller lignende, der indebærer en utilbørlig vildledning om egen videnskabelig indsats og/eller videnskabelige resultater. Omfattet er herefter bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.

4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Ved lov nr. 552 af 16. juni 2008 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i lov om forskningsrådgivning m.v. Bestemmelsen vedrørende en definition af videnskabelig uredelighed trådte i kraft den 1. december 2008, jf. bekendtgørelse nr. 1130 af 24. november 2008.

Af forarbejderne til lovændringen fremgik, at der var tilsigtet en præcisering af bestemmelsen.

Definitionen havde følgende ordlyd, som er bevaret i den nugældende lov om forskningsrådgivning m.v., jf. § 2, nr. 3:

"Videnskabelig uredelighed: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater."

Som følge af lovændringen blev bekendtgørelsen om UVVU også ændret, så lovens definition fremgik. Følgende definition blev indsat ved bekendtgørelse nr. 1122 af 25. november 2008, og i den nugældende bekendtgørelse fra 2009 er ordlyden bevaret:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Det er udvalgets opfattelse, at selvom der er sket ændringer i formuleringen af definitionen af videnskabelig uredelighed, er der ikke væsentlige indholdsmæssige ændringer i de forskellige definitioner. Det materielle indhold i definitionen er således ens i de forskellige formuleringer. Denne opfattelse understøttes af, at formanden for UVVU både ved ændringen af formuleringen i 2005 og 2008 i UVVU's årsberetninger angiver, at der ved 2005-ændringen ikke ses at være en realitetsforskel i uredelighedsdefinitionen, og at der ved 2008-ændringen alene er tale om en præcisering af den daværende definition. Eksempelopregningerne i de enkelte formuleringer af definitionen er endvidere næsten enslydende fra 1992 og frem til i dag.

Udvalget bemærker, at kravet om en "utilbørlig vildledning" i definitionen fra 2005 ikke kan genfindes direkte i definitionen fra 2008. Udvalget bemærker hertil, at formuleringen "utilbørlig" blev valgt for at signalere, at der skal være tale om forhold af en vis grovhed, hvilket dækkes i definitionen fra 2008 af, at det alene er 'alvorlige' brud på god videnskabelig praksis, som kan føre til uredelighed. I vurderingen af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, ligger implicit, at et sådant brud er egnet til at vildlede læseren af det pågældende videnskabelige produkt. I praksis vil et kriterium om vildledning derfor indgå i UVVU's vurdering af, om et givent forhold kan karakteriseres som videnskabelig uredelighed.

Det subjektive krav i definitionen har været forsæt eller grov uagtsomhed siden 1992. Formuleringen 'grov forsømmelighed' i definitionen fra 1998 ændrer ikke herpå, da denne formulering i praksis er blevet fortolket som svarende til grov uagtsomhed.

På denne baggrund finder udvalget, at definitionen af videnskabelig uredelighed med den nuværende formulering har haft samme indhold siden 1992. Udvalget har ved vurderingen af de enkelte klagepunkter under anvendelse af den på afgivelsen af det videnskabelige produkt gældende definition af videnskabelig uredelighed heller ikke fundet grundlag for en anden vurdering, end den der følger af anvendelsen af den nugældende definition. Udvalget vil således ved nedenstående vurdering alene anvende den definition af videnskabelig uredelighed, som fremgår af den nuværende lov om forskningsrådgivning m.v. og UVVU-bekendtgørelsen.

7.4 Medforfatteransvar

Udvalget er af den opfattelse, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens indhold, herunder medansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Dette følger af god videnskabelig praksis og fremgik bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 1998, dvs. fra tiden inden artiklerne i nærværende sag blev indsendt til publicering:

Af UVVU's vejledninger fra 1998 fremgår således bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har inden for det muliges og rimeliges grænser medansvar for, at den er baseret på redelig forskning."

Denne praksis omkring forfatternes medansvar for artiklens indhold er endvidere sidenhen nedskrevet i talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 2009[16], European Code of Conduct for Research Integrity[17] samt de såkaldte Vancouver-regler,[18] der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

Af UVVU's vejledninger fra 2009 fremgår bl.a. følgende:

---

[16] http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab, p. 31 ff.
[17] http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html, p. 7.
[18] Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010, pkt. II.A.1, p. 3.

"Alle forfattere af en artikel har desuden - inden for mulighedernes og rimelighedens grænser - et medansvar for, at den er baseret på redelig forskning, således at risikoen for svindel minimeres. Påvises der uregelmæssigheder eller uredelighed i forskningen, vil det være vanskeligt for medforfatterne på et sådant arbejde at fralægge sig et medansvar."

Af European Code of Conduct fra 2011 fremgår bl.a. følgende:
" All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication."

Af Vancouver-reglerne, senest opdateret 2013 fremgår lignende vedrørende forfatterskab:

"Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 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. Authors should meet conditions 1, 2, 3, and 4."

På denne baggrund er det udvalgets opfattelse, at den ledende forfatter (ofte betegnet seniorforfatter eller sidsteforfatter) af en videnskabelig artikel har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Dette følger af fast praksis og under hensyn til den rolle, en ledende forfatter har i forbindelse med publicering af en artikel. Udvalget bemærker hertil, at det er praksis, at den ledende forfatter anføres som sidsteforfatter på artikler af den karakter, som er behandlet i denne afgørelse. Denne praksis understreges bl.a. ved, at sidsteforfatter-status har betydning ved bedømmelse af forskere (afspejlet ved den pågældendes publikationsliste), herunder i forbindelse med ansøgning om tildeling af professorater og forskningsmidler.

7.5 Artikel i Diabetologia

I det følgende redegøres for UVVU's vurdering af parternes påstande og anbringender vedrørende artiklen i Diabetologia.

Det fremgår af artiklen, at manuskriptet blev indsendt til tidsskriftet den 17. december 2008, genindsendt den 25. februar 2009, accepteret den 16. marts 2009 og publiceret online den 22. april 2009. Der er endvidere udstedt et erratum til artiklen, som blev publiceret online den 10. januar 2012.

7.5.1 Advarsel om usikre data

Udvalget bemærker, at der er uoverensstemmelse mellem Klager og Indklagede 1 omkring de fundne såkaldte Ct-værdier i qPCR-analyserne, der udføres på muskelvæv for at opnå et mål for udtrykket af BDNF-mRNA. Udvalget bemærker, at Klager ikke finder BDNF-mRNA i muskelvæv fra en given gruppe personer, mens Indklagede 1 i artiklen beskriver forekomsten af BDNF-mRNA i den af Indklagede 1 udvalgte gruppe personer. Udvalget bemærker, at der er tale om

forskelle i resultater opnået i henholdsvis Klagers og Indklagede 1's laboratorium, og at forholdet vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed og kvaliteten af det videnskabelige arbejde, som falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

Udvalget finder, at der er uoverensstemmelse mellem Klager og Indklagede 1 omkring valget af primere, og om disse detekterer splice-varianter eller ej. Udvalget bemærker, at der er gjort brug af en vifte af primere, der burde detektere flest mulige BDNF-varianter. I det konkrete tilfælde finder udvalget, at denne uoverensstemmelse er et spørgsmål om kvaliteten af det videnskabelige arbejde, som falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3, idet der er tale om valg af metode, deres anvendelighed og begrænsninger.

Udvalget finder, at der er uoverensstemmelse mellem Klager og Indklagede 1 omkring stabiliteten af mRNA. Det er korrekt, at forskellige mRNA-transcripter har varierende stabilitet alt afhængig af sekvensen, især i den ikke-translaterede 3'ende (3'UTR). Samtidig er det også korrekt, at cDNA har en begrænset holdbarhed, hvorved langvarig opbevaring og/eller gentagen tø/frys kan ødelægge prøvematerialet. I det konkrete tilfælde finder udvalget, at dette er et spørgsmål om kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed, hvilket falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.5.2 Præsentation af relative data normaliseret til 1

I forhold til Klagers påstand om, at der i artiklens præsenteres 'relative' data normaliseret til 1, og at dette skjuler den sande forekomst af BDNF-mRNA, henviser Indklagede 1 til sine generelle bemærkninger om den almindelige praksis vedrørende præsentation af mRNA-udtryk.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt deres variation tillige præsenteres, for at give læseren mulighed for at vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og deres variation er medvirkende til at undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede 1 ikke i metodeafsnittet har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i artiklen. Udvalget bemærker, at der i den forbindelse i artiklen henvises til reference #34 (Chan et al 2004), men også i denne artikel er beskrivelsen af udregningerne udeladt, og der henvises til en yderligere reference.

Udvalget bemærker endvidere, at der i figur 1a er angivet variation af data ved alle observationer (0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h).

Udvalget vurderer, at læserne af artiklen på grund af manglende beskrivelse af fremkomst af data, der ligger til grund for figur 1a, ikke er i stand til at vurdere de præsenterede datas validitet fuldt ud.

Udvalget finder således, at den i artiklen anvendte fremgangsmåde ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men dog ikke kan karakteriseres

som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis og dermed videnskabelig uredelighed, da den manglende angivelse af udregningerne af mRNA-data efter udvalgets opfattelse nærmere er et spørgsmål om forskningskvaliteten i det pågældende videnskabelige produkt.

7.5.3 Anvendelse af ikke-konventionelle og ikke-valide statistiske metoder

Udvalget er af den opfattelse, at den rejste kritik af den statistiske metode er opstået ved, at den oprindelige artikel indeholdt en mangelfuld beskrivelse af forsøgspersonerne.

Indklagede 1 har anmodet om, at forholdet vedrørende metodebeskrivelsen ikke behandles i denne sag. Da Klagers påstand angår anvendelse af ikke-konventionelle og ikke-valide statistiske metoder og således har relation til metodebeskrivelsen, har udvalget uanset Indklagede 1's anmodning valgt at behandle dette forhold i sagen.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Udvalget konstaterer, at metodeafsnittets oprindelige ordlyd var følgende:

"Human in vivo experiments Eight healthy, physically active but untrained men (mean±SD age: 25±4 years, weight: 82± 8 kg, height: 181±1 cm, BMI: 25±2 kg/m^2) were recruited to participate in the study, which was approved by the Ethics Committee of the University of Copenhagen. On the day of the experiment, the volunteers arrived at about 07:00 hours after an overnight fast. The participants performed 120 min of bicycle exercise at 60% of their predetermined VO_{2max} followed by a 24 h recovery period. Muscle biopsy samples were obtained from vastus lateralis before exercise, immediately after exercise, and 3, 5, 8, 24, 48 and 72 h into recovery using a percutaneous needle biopsy technique with suction. Samples were snap frozen before being analysed for BDNF mRNA and protein expression. Serum was obtained at the above mentioned time-points. Serum levels of BDNF were measured by ELISA (R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany). Platelet counts were determined by standard laboratory procedures."

Udvalget konstaterer endvidere, at der den 10. januar 2012 er udstedt et erratum til artiklens metodeafsnit, hvorfra følgende kan uddrages:

"The first paragraph of the Methods should have read as follows (new material shown in [bold]):

Human in vivo experiments ***Twenty healthy, physically active but untrained men (age 25.6±3.5 years, weight 78.9±9 kg, height 185±6.5 cm, BMI 21.3±2.11 kg/m^2 [mean±SD]) were randomised to either an exercise (n = 10) or control (n= 10) group. There was no difference between the two groups with regard to age, weight, height or $V0_{2max}$. Subjects either performed 120 min of bicycle exercise at 60% $V0_{2max}$ followed by a 6 h recovery period (exercise) or rested in bed for 8 h (control). Subjects also reported to the laboratory after an overnight fast at 24, 48 and 72 h after the commencement of the experimental trial. Blood was obtained at the following time points: 0, 2, 3, 5 8, 24, 48 and 72 h.*** *Muscle biopsy samples were obtained from vastus lateralis at time points 0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 and 72 h using a percutaneous needle biopsy technique with suction. Samples*

were snap-frozen before being analysed. Serum levels were measured by ELISA (R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany). Platelet counts were determined by standard laboratory procedures. ***Data from this study are included in Figs 1 a,b,d and 2a,b. Because of a lack of material, we included another*** *eight healthy men (age 25±4 years, weight 82±8 kg, height 181±1 cm, BMI 25±2 kg/m2 [mean±SD]).* ***They had muscle biopsies taken immediately pre and post exercise and at 3 and 24 h after exercise. The data from these subjects are used only in Fig. 1c.*** *[...]"*

Udvalget bemærker, at den fulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet er tilføjet i erratum. Det fremgår nu, at kontrolgruppen og aktivgruppen udgøres af forskellige personer, og derfor er det korrekt at anvende en u-parret analyse i stedet for en parret.

I det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at bruge en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning for AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at forudsætningerne for beregning af AUC burde være angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Udvalget bemærker, at valget af statistisk metode var forkert i forhold til den oprindelige beskrivelse af forsøgspersonerne i artiklen, idet denne var mangelfuld.

Udvalget finder videre, at angivelserne i artiklen vedrørende antallet af personer/kontroller (n-værdier) fremstår uklare. I det oprindelige metodeafsnit er der angivet n = 8. I artiklens figur 1 er der ligeledes angivet n = 8, men det er efter udvalgets opfattelse ikke klart, om der er tale om 4 personer i hver gruppe (2 x 4 = 8) eller 8 personer i hver gruppe. I den oprindelige metodebeskrivelse er der ikke angivet en kontrolgruppe, og det fremstår umiddelbart, som om alle 8 forsøgspersoner har udført cykelforsøget. I artiklens figur 2 er der angivet n = 10, men udvalget finder, at det er uklart, om der er tale om 10 personer (2 x 5 = 10) eller 20 personer (2 x 10 = 20).

Efter udvalgets opfattelse fremgår det således ikke umiddelbart i artiklen, at der indgår to forskellige forsøgsgrupper i materialet, samt hvor mange forsøgspersoner/kontroller der reelt er i grupperne.

Udvalget finder således, at det ikke er muligt at bedømme relevansen af effekten vist i figur 1b og 1c, når det ikke nævnes i den oprindelige artikel, at forskellige forsøgspersoners data indgår i de to figurer, og at disse forsøgspersoner har udført forsøget på forskellige tidspunkter. Det fremgår således først af erratum, at det er to forskellige forsøgsgrupper, der indgår i disse to figurer.

Et af de væsentligste krav til videnskabeligt arbejde af den aktuelle type er gennemsigtighed i metodevalg og -beskrivelse for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og vurdering af deres troværdighed.

Udvalget finder, at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne. Som beskrevet ovenfor har den mangelfulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater.

Udvalget finder, at det udstedte erratum med en revideret metodebeskrivelse ikke medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen. Udvalget finder endvidere ikke, at den omstændighed, at tidsskriftet har accepteret et erratum, kan tillægges særlig vægt ved udvalgets vurdering.

Indklagede 1 har anført, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med redigering af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen falder ud af metodebeskrivelsen og at dette ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede 1 anfører endvidere, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Dette skete ifølge Indklagede 1 som led i en omfattende redigeringsproces blandt de 16 medforfattere. Indklagede 1 er på den baggrund af den opfattelse, at den fejlagtige metodebeskrivelse ikke kan bebrejdes hende.

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 er anført som co-director af artiklen, hvilket i nærværende tilfælde sidestilles med anførelse som sidsteforfatter, jf. afsnit 7.4. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede 1 er fremkommet med i sagen, at Indklagede 1 har været involveret i udvælgelse af forsøgspersoner til artiklen, herunder beskrivelsen af disse i metodeafsnittet, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes på grund af manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede 1 som sidsteforfatter, og hvor Indklagede 1 har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På baggrund af det af Indklagede 1 oplyste lægger udvalget til grund, at en forsøgsgruppe ved en fejl blev udeladt i den oprindelige metodebeskrivelse som led i redigeringsprocessen, og at der i forbindelse hermed blev anført fejlagtige biopsitidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at Indklagede 1 har oplyst, at det var Medforfatter 1, der udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet.

Udvalget er af den opfattelse, at Indklagede 1 under hensyn til den rolle, som Indklagede 1 har haft under udarbejdelse af artiklen, burde have opdaget og reageret på de mangelfulde oplysninger. Udvalget anerkender dog, at der under en redigeringsproces med mange medforfattere fra forskellige lande er en vis risiko for, at der sker fejl. Det er således udvalgets opfattelse, at Indklagede 1's udviste adfærd ikke kan karakteriseres som grov uagtsomhed. Udvalget har ved denne

vurdering lagt vægt på, at der er tale om en fejl, som er opstået i en redigeringsproces med mange forfattere fra forskellige lande.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt.

7.5.4 Publikation på trods af manglende biologisk relevans af resultater eller ikke-valide fund

Klager giver indtryk af, at mængden af mRNA per celle er et direkte udtryk for mængden af det efterfølgende producerede protein, og dermed er den funktionelle betydning af den fundne stigning af udtrykket af mRNA (uden samtidigt protein-udtryk) efter fysisk aktivitet ikke biologisk relevant.

En række andre faktorer har betydning herfor, f.eks. mRNA-stabilitet.

Samtidigt har den tidsmæssige udstrækning af det eksperimentelle design betydning for, om man kan forvente at detektere mRNA-udtryk og protein samtidigt eller hver for sig. Det er således et velkendt fænomen i videnskabelige artikler, at der ikke umiddelbart kan vises sammenhæng mellem mRNA- og protein-udtryk, hvis der kun er indsamlet prøvemateriale på et tidligt tidspunkt, hvor man kun kan forvente mRNA-udtryk eller på et senere tidspunkt, hvor der kun er protein tilstede.

Udvalget finder derfor, at stigningen i mRNA-udtrykket godt kan have biologisk relevans.

Udvalget finder, at påstanden om manglende biologisk relevans af resultater eller ikke-valide fund er et spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed og forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.5.5 Ignorerer data fra samarbejdet med Klager, herunder omkring artiklen i Genome Medicine

Klager påstår, at der er modstrid mellem data fra Klagers laboratorium (publiceret i Genome Medicine) og data i artiklen i Diabetologia.

Indklagede 1 redegør for forskelligheder i datagrundlaget i artiklen i Genome Medicine og artiklen i Diabetologia. Den umiddelbare forklaring på divergerende data i de to artikler er, at der er tale om forskellige forsøgspersoner og to forskellige aldersgrupper.

På baggrund af det i sagen fremlagte finder udvalget det dokumenteret, at artiklen i Diabetologia (med de positive fund) blev indsendt, accepteret og publiceret i en periode fra december 2008 til april 2009, hvor artikeludkastet til den artikel, der endte med at blive publiceret i Genome Medicine, blev revideret med henblik på genindsendelse til Journal of Clinical Investigation (JCI).

Indklagede 3 udarbejdede bl.a. 3 analyser af BDNF på diabetikerne og kontrollerne (ældre personer) til artiklen i Genome Medicine, som følge af diskussioner-

ne efter at Indklagede 1 den 19. februar 2009 sendte den reviderede artikel, der skulle indsendes til Diabetologia, til Klager. I e-mailkorrespondancen omtalte Klager nogle af de fund, der er rapporteret i Genome Medicine, samt angav resultater af BDNF-målinger, han havde foretaget på 24 ikke nærmere beskrevne personer. På denne baggrund tilbød Indklagede 1, at Indklagede 3 kunne udføre analyserne af BDNF på de diabetikere og kontroller (ældre personer), som Klager byggede sin Genome Medicine artikel på, og som var undersøgt i Indklagede 1's laboratorium.

Udvalget bemærker, at det er god videnskabelig praksis at referere til artikler eller egne upublicerede fund, der ikke støtter de fund, der søges publiceret.

Hertil bemærker udvalget dog, at der ved artiklens indsendelse ikke var tilgængelige BDNF-data for de ovenfor omtalte kohorter fra Indklagede 1's laboratorium. Endvidere er de BDNF-data, der citeres af Klager i e-mail af 20. februar 2009, omtalt i meget vage vendinger.

Udvalget finder, at den manglende reference til de data, som Klager henviser til, i det konkrete tilfælde ikke udgør et brud på god videnskabelig praksis, idet der på tidspunktet for indsendelse af artiklen til Diabetologia var tale om upublicerede data, som ikke var tilstrækkeligt beskrevet. Desuden omhandlede disse data en gruppe forsøgspersoner, der var anderledes end den, der indgik i artiklen i Diabetologia. Udvalget finder på baggrund af ovenstående, at Indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt ved ikke at referere til de data, som Klager henviser til.

Klager påstår endvidere, at Indklagede 1 ignorerer to årtiers litteratur om, at BDNF er involveret i neuromuskulær regenerering.

Udvalget bemærker, at valg af referencer bør reflektere den aktuelle viden på forskningsområdet, hvad enten denne er modstridende eller samstemmende med de resultater, der skal diskuteres. Det er en forfatters ret at foretage prioriteringer i valg af referencer med hensyn til dyreart, model og metoder, men der bør ikke foretages en bevidst udeladelse af væsentligt modstridende referencer. Udvalget bemærker i den forbindelse, at antallet af referencer også kan være påvirket af begrænsninger i artiklens omfang, der er fastsat af tidsskriftet.

Emnet for artiklen i Diabetologia er muskelaktivitet. Udvalget har derfor foretaget en PubMed søgning af litteratur fra 1989-2009 med følgende søgeord: "BDNF exercise muscles". Der er fundet 11 artikler inklusive de tre artikler, som Indklagede 1 ifølge Klager har fejlciteret, jf. nedenfor afsnit 7.5.8.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede 1's valg af referencer ikke er udtryk for brud på god videnskabelig praksis, men et udtryk for en forfatters ret til at foretage prioriteringer i valg af reference.

7.5.6 Immunoblot med ændrede/manipulerede kontrast-/billedindstillinger

Udvalget finder, at biopsierne til Western blot i artiklen er foretaget på en anden forsøgsrække med et andet design end det forsøg, der genererede materiale til

mRNA-analyserne, og det fremgår ikke klart, om alle biopsier fra personerne i det supplerende forsøg blev analyseret for BDNF-protein.

Udvalget bemærker, at det er korrekt, at baggrunden omkring de enkelte bånd stiger henover immunoblottet. Da det kan være afsmitning fra det stigende signal, og da det viste immunoblot er klippet ud af en helhed, finder udvalget, at den reelle baggrund er vanskelig at vurdere. Udvalget finder derfor, at der ikke på denne baggrund er grundlag for at betragte immunoblottet som en forfalskning.

Udvalget finder, at spørgsmålet om mangler ved udførelsen af det aktuelle BDNF-immunoblot er et spørgsmål om kvaliteten af det videnskabelige arbejde, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.5.7 Signifikant Western blot

Klager påstår, at resultater fra et vigtigt Western blot i artiklen er manipuleret, og at han har hørt dette fra en tidligere postdoc ved CIM.

Såvel den tidligere postdoc som en anden forsker tilknyttet CIM, der udførte immunoblottet, gør gældende, at dette ikke er tilfældet. Endvidere gør de rede for, at der ved en fejl blev sat en markering på blottet, der antydede, at dette var signifikant, men det blev opdaget, og markeringen blev fjernet, inden artiklen blev indsendt.

Udvalget finder, at der ikke er tale om videnskabelig uredelighed, men at der er sket en fejl i det forberedende arbejde med artiklen. Udvalget har i den forbindelse ikke fundet grundlag for at tilsidesætte Indklagede 1's forklaring, herunder udsagnene fra ovennævnte personer.

Klager påstår, at fundet af BDNF-protein er uforeneligt med det manglende BDNF-mRNA-udtryk i muskelvæv.

Udvalget finder, at Klager delvist refererer til egne observationer i muskelvæv, hvor Klager ikke fandt udtryk af BDNF-mRNA, mens Indklagede 1 - modsat Klager - påviser BDNF-mRNA udtryk i alle undersøgte grupper af personer.

Udvalget vurderer, at Klagers påstand er et spørgsmål om videnskabelige metoder og den videnskabelige kvalitet, som falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.5.8 Fejlcitering af tre artikler

Udvalget har vurderet de tre artikler, der er omfattet af Klagers anbringende om fejlcitering. Ifølge Klager skulle Indklagede 1 have fejlciteret

- Dupont-Versteegden et al. (se note 7) og Gómez-Pinilla et al. (se note 8) ved at angive, at BDNF-mRNA stiger i de to artikler, og
- Avila et al. (se note 9) ved at angive, at BDNF var øget med hæmmer af HDAC, men undlade at nævne protein.

Udvalget finder, at Indklagede 1's citering af de tre artikler, hvad angår en stigning i BDNF-mRNA og protein, ikke er uberettiget. Det er udvalgets opfattelse, at Indklagede 1 bruger referencerne til at underbygge sit fund med hensyn til en stigning i BDNF-mRNA i muskelvæv. Der er således ikke tale om brud på god videnskabelig praksis.

7.5.9 Fejlagtig præsentation af kliniske studier.

Denne påstand vedrører præsentation af IHC-resultater i figur 1d. Klager påstår, at der er sket selektion af én prøve (højeste mRNA-indhold) til at lokalisere protein ved hjælp af IHC.

Udvalget bemærker, at det ikke fremgår tydeligt af artiklen, om alle forsøgspersoners biopsier er analyseret ved hjælp af IHC. I Indklagede 1's høringssvar fremgår det, at flere biopsier blev farvet. Det fremgår også, at man valgte kun at vise IHC-billedet af biopsien fra den person med højeste mRNA-udtryk i muskelvæv, som samtidig havde et højt proteinniveau.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Udvalget konstaterer, at videnskabelige tidsskrifter har begrænsninger for, hvor mange billeder der kan publiceres i en artikel, og derfor er det sædvanligt, at forfatterne til artiklen udvælger et eller ganske få billeder, der kan anses for at være repræsentative for deres fund. Udvalget vurderer derfor, at ovenstående ikke er at betragte som et brud på god videnskabelig praksis.

7.5.10 Uretmæssig angivelse af medforfatter

Klager påstår, at Medforfatter 2 har opnået et uretmæssigt medforfatterskab til en artikel, hvor det ikke er Medforfatter 2, men Medforfatter 3 og en studerende, der har leveret et immunoblot til artiklen. Udvalget bemærker, at Medforfatter 2 efter det oplyste har udført piloteksperimenter til etablering af metoden og har superviseret teknikken.

Udvalget finder, at der ikke er tale om uretmæssig angivelse af medforfatter, idet medforfatterens bidrag anses for tilstrækkeligt til at berettige til medforfatterskab.

7.5.11 Delkonklusion vedrørende artiklen i Diabetologia

For så vidt angår artiklen i Diabetologia konkluderer udvalget, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne, og at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

På baggrund af det af Indklagede 1 oplyste lægger udvalget til grund, at en forsøgsgruppe som led i redigeringsprocessen ved en fejl blev udeladt i den oprindelige metodebeskrivelse, og at der i forbindelse hermed blev anført fejlagtige biopsitidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at Indklagede 1 har oplyst, at Medforfatter 1 udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet.

Udvalget er af den opfattelse, at Indklagede 1 under hensyn til den rolle, som Indklagede 1 har haft under udarbejdelse af artiklen, burde have opdaget og reageret på de mangelfulde oplysninger. Udvalget anerkender dog, at der under en redigeringsproces med mange medforfattere fra forskellige lande er en risiko for, at der sker fejl. Det er således udvalgets opfattelse, at Indklagede 1's adfærd ikke kan karakteriseres som groft uagtsom. Udvalget har ved denne vurdering lagt vægt på, at der er tale om en fejl, som er opstået i en redigeringsproces med mange forfattere fra forskellige lande.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt.

Udvalget giver ikke Klager medhold i de øvrige klagepunkter vedrørende artiklen i Diabetologia, hvorfor Indklagede 1 frifindes for disse klagepunkter.

7.6 Artikel i Experimental Physiology

Artiklen i tidsskriftet Experimental Physiology (se note 2) er en oversigtsartikel ("*Hot Topic Review*") med henvisning til originalartikler, hvor den interesserede læser kan finde uddybende originaldata.

Oversigtsartiklen fokuserer på BDNF-protein og beskriver, at proteinet kan udløses ved fysisk anstrengelse, og at det har betydning for reguleringen af den humane energihomøostase.

Oversigtsartiklen konkluderer, at BDNF er et protein, som produceres i skeletmuskulaturen, og at det øger fedtforbrændingen ("lipid-oxidationen"), formentlig ved at det har en autokrin/parakrin virkningsmekanisme i skeletmuskulaturen. BDNF er således karakteriseret som et nyt kontraktionsinduceret protein med gavnlige virkninger på helbredet ved fysisk anstrengelse – muligvis gennem en øget fedtforbrænding i skeletmuskulaturen.

Forfatterne mener, at BDNF har en neurobiologisk rolle og en rolle i såvel den centrale som perifere metabolisme. I artiklens figur 5 er det i teksten beskrevet, at BDNF-mRNA og proteinudtryk er markant forøget i skeletmuskulaturen efter anstrengelse, og det er også beskrevet i teksten under afsnittet *"Brain-derived neurotrophic factor and the role of exercise*", (p. 1158 næstsidste linje), hvor der henvises til artiklen i Diabetologia.

Ved nærlæsning af artiklen i Diabetologia, bemærker udvalget, at det af figur 1 fremgår, at der er en knap 50 % forøgelse af BDNF ved aktiv fysisk anstrengelse *versus* hvile - og det er et fortolkningsspørgsmål, om en sådan stigning kan betegnes markant ("*markedly*"). Udvalget finder ikke, at denne fortolkning er udtryk for brud på god videnskabelig praksis, da data i artiklen understøtter konklusionen.

Udvalget finder ikke, at oversigtsartiklen bryder normen for almindelig anerkendt videnskabelig præsentation. Afvigelser mellem artiklens konklusioner og den generelle litteratur er et anbringende, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed og kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetence, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3.

7.6.1 Delkonklusion vedrørende artiklen i Experimental Physiology

For så vidt angår artiklen i Experimental Physiology giver udvalget ikke Klager medhold i de rejste klagepunkter, hvorfor Indklagede 1 frifindes i forhold til disse klagepunkter.

7.7 Artikel 1 i Journal of Physiology

I det følgende redegøres for udvalgets vurdering af parternes påstande og anbringender vedrørende artikel 1 i tidsskriftet Journal of Physiology (se note 3).

7.7.1 Reproduktion af Klagers observationer

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Udvalget bemærker, at artiklen i Genome Medicine baserer sig på en kohorte af diabetikere (n=71) og kontroller (n=47), der får undersøgt miRNA (de såkaldte myomiRs) samt flere proteiner, herunder BDNF.

Det fremgår af artiklen, at forsøgspersonerne har en gennemsnitsalder over 50 år og et gennemsnitligt BMI over 30. I artiklen sammenlignes fundene fra de ovennævnte grupper. Herudover henvises der i artiklens diskussionsafsnit til fund vedrørende BDNF-mRNA efter udholdenhedstræning hos 24 personer. Disse data er ikke vist, og metoden er ikke beskrevet, dvs. at Klagers anbringende om, at det drejer sig om unge mandlige personer, ikke fremgår af den publicerede artikel.

Klager beskriver i sin klage, at sidstnævnte data kom fra Indklagede 1-4's laboratorium, men i e-mailkorrespondancen af 22. februar 2009 fremgår det, at det er data fra analyser, foretaget af Klager selv for en samarbejdspartner.

Udvalget bemærker videre, at artiklen omhandler undersøgelse af myomirs før og efter akut udholdenhedstræning og insulin *"clamps"* hos 10 unge, raske mænd.

I den fremlagte e-mailkorrespondance af 11. marts 2010 mellem Indklagede 4 og Klager, anføres det eksplicit af Klager, at der ikke er tale om væsentlige overlap mellem de to artikler. Klager anfører endvidere, at da hans egen artikel kun er ca. 80 % færdig, synes han, at Indklagede 4 skal indsende sin artikel.

UVVU finder på denne baggrund, at data fra Klagers laboratorium ikke er reproduceret i artiklen, da der er tale om en anden gruppe forsøgspersoner og et andet design.

7.7.2 Spørgsmålet om, hvorvidt Klager skulle have været anført som medforfatter

Vedrørende Klagers påstand om, at han havde krav på medforfatterskab til artiklen, finder udvalget det ikke dokumenteret, at det af korrespondancen mellem Klager og Indklagede 1-4 fremgår, at Klager her har fremført et ønske om at blive anført som medforfatter.

Udvalget finder endvidere, at det fremgår af korrespondancen, at Klager fik artiklen tilsendt med henblik på at kunne gøre indsigelser mod eventuelle overlap

mellem denne artikel og den lignende artikel, som Klager på daværende tidspunkt arbejdede på. Udvalget anser derimod ikke fremsendelsen af artiklen til Klager for at være udtryk for en anmodning om at være medforfatter på artiklen.

Udvalget finder, at den af Klager påberåbte artikel i Journal of Applied Physiology ikke tilfører sagen nye oplysninger. Det fremgår af e-mailkorrespondancen i sagen, at Klager blev bedt om at vurdere, om Indklagede 1-4's artikel overlappede så meget med hans egen, at det ville udgøre et problem. Klager svarer i mailkorrespondancen, at det gør den ikke, og at han mener, den kan sendes til publikation. Hertil føjer Klager nogle kommentarer og opfordrer til citering af nogle ekstra artikler. Udvalget finder, at et acknowledgment er en berettiget måde at kreditere dette bidrag på. Klager kunne i øvrigt selv have udbedt sig at se en forfatterliste, såfremt han var interesseret i dette.

Klager gør rede for, at han var med til at initiere arbejdet med myomirs ved Indklagede 1's laboratorium, og udvalget konstaterer, at dette samarbejde har medført flere fælles artikler. At have været med til at introducere en metode giver dog ikke automatisk ret til medforfatterskab på fremtidige artikler. Et medforfatterskab til en artikel afhænger således af det arbejde, der udføres i forbindelse med artiklens tilblivelse. Hvad angår indklagede 4's placering i udlandet eller Danmark, så er dette forhold irrelevant i forhold til hans bidrag til arbejdet. Det er således sædvanligt, at der arbejdes på et projekt fra udlandet. Det er det arbejde, der erlægges, som forfattergruppen lægger til grund for placeringen i forfatterlisten.

Udvalget finder således, at det var berettiget, at Indklagede 1-4 ikke anførte Klager som medforfatter af artiklen. Udvalget bemærker i den forbindelse, at Klager er takket i artiklens afsnit 'Acknowledgment' for videnskabelige diskussioner og råd, hvilket efter udvalgets opfattelse er i overensstemmelse med det bidrag, der fremgår af sagens dokumenter.

7.7.3 Uretmæssig angivelse af forfatterroller for Indklagede 2

Klager har gjort gældende, at Indklagede 2 ikke er berettiget til et seniorforfatterskab til artiklen.

Udvalget finder, at Indklagede 1-4 detaljeret har redegjort for Indklagede 2's bidrag til artiklen.

Ved vurderingen af Indklagede 2's bidrag finder udvalget ikke grundlag for at tilsidesætte Indklagede 1-4's redegørelse, da Indklagede 1-4 har været tættest involveret i studiet og udarbejdelsen af artiklen, og derfor må anses for de bedst egnede til at vurdere de enkelte forfatteres bidrag. Klagers bemærkninger om Indklagede 2's manglende bidrag har ikke ændret herpå.

På baggrund af det i sagen fremlagte finder udvalget det således godtgjort, at Indklagede 2's bidrag til artiklen berettiger Indklagede 2 til at være anført som seniorforfatter af artiklen.

7.7.4 Indklagede 3's forfatterskab

Klager har gjort gældende, at Indklagede 3 ikke er berettiget til et medforfatterskab til artiklen.

Udvalget finder, at Indklagede 1-4 har redegjort detaljeret for indklagede 3's bidrag til artiklen.

Ved vurderingen af Indklagede 3's bidrag finder udvalget ikke grundlag for at tilsidesætte Indklagede 1-4's redegørelse, da Indklagede 1-4 har været tættest involveret i studiet og udarbejdelsen af artiklen og derfor må anses for de bedst egnede til at vurdere de enkelte forfatteres bidrag. Klagers bemærkninger om Indklagede 3's manglende bidrag har ikke ændret herpå.

På baggrund af det i sagen fremlagte finder udvalget det således godtgjort, at Indklagede 3's bidrag til artiklen berettiger, at Indklagede 3 er anført som medforfatter af artiklen.

7.7.5 Delkonklusion vedrørende artikel 1 i Journal of Physiology

For så vidt angår artikel 1 i Journal of Physiology giver udvalget ikke Klager medhold i de rejste klagepunkter, hvorfor Indklagede 1-4 frifindes i forhold til disse klagepunkter.

7.8 Artikel 2 i Journal of Physiology

I det følgende redegøres for udvalgets vurdering af parternes påstande og anbringender vedrørende artikel 2 i tidsskriftet Journal of Physiology (se note 4).

Klager har gjort gældende, at data præsenteres fejlagtigt i artiklen, herunder at data er normaliseret til 1, hvilket skjuler de reelle værdier. Til støtte herfor anfører Klager, at han har set de pågældende originaldata.

Udvalget finder, at Indklagede 1 har redegjort for, at de originaldata, som Klager har set på CIM, vedrørte analyse af et andet cytokin (IL-18) og ikke IL-8 data, som indgik i artikel 2.

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 har gjort gældende, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen detaljeret har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i figur 1. Udvalget finder desuden, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden 0, men at variation er angivet for data fra de øvrige observationstider. Udvalget bemærker hertil, at IL-8-udtrykket er lavt ved tiden 0.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden 0 har mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Klager gør endvidere gældende, at figur 2d i artiklen ser usædvanlig, kunstig og suspekt ud.

Udvalget finder, at den omhandlede figur 2d[19] ikke har en sådan karakter, at der er grundlag for at fastslå, at der er sket manipulation med figuren. Udvalget har i den forbindelse lagt vægt på, at en række forhold kan influere på udseendet af en billedgengivelse af en immunhistokemisk farvning, herunder præparation og fiksering af celler og væv, udførelse af antigen retrieval, typen af de anvendte antistoffer og deres fortynding, farvereagens og inkuberingstid samt eksponeringstid og filtreringsforhold i mikroskopet. Desuden afhænger udseendet af den efterstående billedbehandling i forbindelse med trykning af artiklen. På denne baggrund og baseret på det af Klager anførte, finder udvalget ikke, at den pågældende figur giver anledning til nærmere undersøgelser.

7.8.1 Delkonklusion vedrørende artikel 2 i Journal of Physiology

For så vidt angår artikel 2 i Journal of Physiology giver udvalget ikke Klager medhold i de rejste klagepunkter, hvorfor Indklagede 1 frifindes i forhold til disse klagepunkter.

7.9 UNIK-ansøgningen

I det følgende redegøres for udvalgets vurdering af parternes påstande og anbringender vedrørende UNIK-ansøgningen (se note 5).

UNIK er Universitetsforskningens Investerings Kapital, der blev udbudt af Styrelsen for Forskning og Innovation i 2008/2009. UNIK kunne søges af store forskningsgrupper, der som en del af ansøgningsproceduren blev internationalt bedømt.

Indklagede 1 er med i et konsortium, der modtog en stor bevilling fra UNIK i 2009. Efter tildeling af UNIK-midler til konsortiet, tildeles midlerne ifølge Indklagede 1 gennem mindre interne ansøgninger. Det er i en sådan intern ansøgning, at Klager påstår, at Indklagede 1 har foretaget plagiering.

Udvalget bemærker, at denne UNIK-bevilling ikke længere på ansøgningstidspunktet var offentlig tilgængelig, hvorfor ansøgningen fra Indklagede 1 kan anses som værende intern og ikke konkurrenceforvridende i forhold til Klager.

7.9.1 Plagiering af artiklen i Genome Medicine i ansøgningen

Udvalget har undersøgt UNIK-ansøgningen med SafeAssign, et program til at undersøge plagiat af alle internetbaserede publikationer. Udvalgets undersøgelse viser, at der er et vist overlap mellem ansøgningen og publicerede ressourcer,

[19] Som anført ovenfor lægger udvalget til grund, at figur 2d illustrerer en immunhistokemisk farvning af et vævssnit og ikke et immunoblot.

men udelukkende hvad angår referencerne. Når disse friholdes og ansøgningen holdes op mod Klagers artikel i Genome Medicine, findes to sætninger, der indgår i begge arbejder.

Sætning nr. 1:
"The molecular rules governing the targeting of a miRNA to individual genes have been documented and help identify which protein coding genes are targeted when a single miRNA is modulated in a cell."

Sætning nr. 2:
"MicroRNA detection shall be carried out using the miRCURY™ v10.0 LNA microRNA array from Exiqon (Vedbaek, Denmark)."

Udvalget bemærker, at det er sædvanlig og anerkendt praksis at genbruge formuleringer fra tidligere metodebeskrivelser i et vist omfang. I den forbindelse bemærker udvalget, at metodebeskrivelser ofte ikke indgår i søgninger ved hjælp af programmer til undersøgelse af plagiater i internetbaserede publikationer.

Udvalget finder derfor, at sætning 2 ikke udgør plagiering i en form med tilstrækkelig substans til at have en karakter af brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget finder endvidere, at sætning nr. 1 udgør et mindre afsnit, der ikke har tilstrækkelig substans til, at der er tale om et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Genbenyttelsen af sætningen anses således for at falde under bagatelgrænsen for videnskabelig uredelighed.

Udvalget har ved ovenstående vurdering lagt vægt på, jf. nedenfor, at Indklagede 1 er medforfatter af artiklen i Genome Medicine, som ifølge Klager er blevet plagieret i UNIK-ansøgningen. Udvalget har endvidere lagt vægt på, at der er tale om en intern og ikke-konkurrenceforvridende ansøgning, hvor der er et større råderum for genbrug af egne tidligere publicerede formuleringer.

Klager har gjort gældende, at Indklagede 1 ikke har skrevet artiklen. Udvalget finder, at det er uden for enhver tvivl, at Indklagede 1 er berettiget til forfatterskab til artiklen. Det er således i sagen dokumenteret, at Indklagede 1 har indhentet det kliniske materiale, som Klager baserer artiklen på, og at Indklagede 1 har læst og kommenteret manuskriptet inden indsendelse, hvilket fremgår af den korrespondance, som Indklagede 1 har medsendt.

7.9.2 Manglende kreditering af Klager i ansøgningen

Som beskrevet ovenfor er ansøgning om UNIK-midler en intern ansøgning og derfor ikke konkurrenceforvridende i forhold til Klager.

Udvalget konstaterer, at Klager og Indklagede 1-4 på tidspunktet for den indsendte interne ansøgning var samarbejdspartnere, og at Klager blev orienteret om indsendelse af ansøgningen.

Udvalget finder, at Indklagede 1's manglende kreditering af Klager i den interne ansøgning ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget har i den forbindelse lagt vægt på, at der ikke er samme krav til kreditering eller medforfatterskab af interne ansøgninger som af artikler, idet der er tale om økonomiske midler, som Indklagede 1 har været med til at skaffe ved den originale UNIK-ansøgning, og som Klager ikke ville kunne komme i betragtning til.

7.9.3 Henvisning til MYOAGE-forskningsmidler i UNIK-ansøgningen

I forhold til påstanden om den vildledende henvisning til MYOAGE-forskningsmidler i UNIK-ansøgningen finder udvalget, at dette forhold ikke udgør et brud på god videnskabelig praksis. Udvalget har herunder lagt vægt på, at senior project manager for MYOAGE-projektet ikke finder, at henvisningen til MYOAGE-programmet var vildledende eller kritisabel.

7.9.4 Delkonklusion vedrørende UNIK-ansøgningen

For så vidt angår UNIK-ansøgningen giver udvalget ikke Klager medhold i de rejste klagepunkter, hvorfor Indklagede 1 frifindes i forhold til disse klagepunkter.

7.10 Andre forhold

Udvalget finder, at følgende anbringender fra Klager ikke er omfattet af UVVU's kompetenceområde, da denne del af klagen ikke vedrører et konkret skriftligt videnskabeligt produkt, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 6:

- at Indklagede 1 skulle have foretaget en upassende og inkompetent vejledning af ph.d.-studerende på CIM,
- at Indklagede 1 på falsk grundlag har fremlagt miRNA-arbejdet i artiklen i Genome Medicine som stammende fra CIM ved at få Indklagede 3 til at give en 'key-note'-forelæsning på en international amerikansk kongres i Miami 2010,
- at der er foregået uredelig 'massepublicering' på CIM på foranledning af Indklagede 1, der således ifølge Klager producerer falske CV'er til sine studerende,
- at der er sket "salami-slicing" af studier i forbindelse med Indklagede 1's 38 forfatterskaber med en forsker ved CIM og i forbindelse med 37 artikler med to andre forskere ved CIM,

- at alt arbejdet med myokiner på CIM fra 2000-2011 bør undersøges, da det ifølge Klager ikke ville have fået substantiel opmærksomhed uden det særdeles vigtige muskelprotein immunoblot datasæt fra en anden forskers 12 artikler,
- at mRNA-målingerne foretaget af to forskere ved CIM fra 2001-2005 ikke var forenelige med proteindata produceret af en anden forsker, og at mRNA-målingerne systematisk blev fejlfortolket af tre forskere ved CIM i årene 2001-2007,
- at en studerende ved CIM uretmæssigt har opnået medforfatterskaber til en række unavngivne artikler, uanset at denne ikke har leveret intellektuelt input til artiklen, men kun taget biopsier eller blod,
- at Indklagede 1's relation til en redaktør af Diabetologia skulle være kritisabel, og
- at Indklagede 1 har vildledt UVVU under høringsprocessen.

Udvalget finder, at påstanden om, at Indklagede 1 tilsyneladende har ændret opfattelse af IL-6's rolle i human skeletmuskulatur over en årrække ikke er omfattet af UVVU's kompetenceområde, da denne del af klagen er et spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 3. Udvalget vurderer således, at der er tale om en udvikling i den videnskabelige erkendelse.

Vedrørende Klagers påstand om, at det skulle være kritisabelt, at Indklagede 1's samarbejdspartner udførte peer-review af artikel 1 i Journal of Physiology (se note 3), finder udvalget, at denne påstand alene hviler på Klagers udsagn herom uden yderligere dokumentation, og der er således efter udvalgets opfattelse ikke grundlag for at statuere videnskabelig uredelighed i dette tilfælde.

7.10.1 Delkonklusion vedrørende andre forhold

For så vidt angår ovennævnte andre forhold giver udvalget ikke Klager medhold i de rejste klagepunkter, hvorfor Indklagede 1 frifindes i forhold til disse klagepunkter.

8 Sammenfatning

Sammenfattende finder udvalget således, at Indklagede 1-4 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt, jf. § 2, i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012, under udarbejdelse og afrapportering af følgende videnskabelige produkter:

- Artikel i Diabetologia (angår Indklagede 1)
- Artikel i Experimental Physiology (angår Indklagede 1)
- Artikel 1 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1-4)
- Artikel 2 i Journal of Physiology (angår Indklagede 1)
- UNIK-ansøgning (angår Indklagede 1)

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 om forskningsrådgivning m.v.

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand for Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

IB 539

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

Professor Bente Klarlund Pedersen
Center for Inflammation og Metabolisme (CIM)
Rigshospitalet 7641
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Blegdamsvej 9, 2100 København

Sendes pr. post til advokat Eigil Lego Andersen og pr. e-mail til
ela@nnlaw.dk

Afgørelse fra Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning i klage af 19. juli 2011 mod Bente Klarlund Pedersen

Indhold

1 INDLEDNING 2
2 AFGØRELSE 3
3 RESUMÉ 5
4 SAGSFREMSTILLING 6
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 9
5.1 GENERELT 9
5.2 ARTIKEL 1 14
5.3 ARTIKEL 2 17
5.4 ARTIKEL 3 21
5.5 ARTIKEL 4 25
5.6 ARTIKEL 5 27
5.7 ARTIKEL 6 30
5.8 ARTIKEL 7 31
5.9 ARTIKEL 8 32
5.10 ARTIKEL 9 34
5.11 ARTIKEL 10 37
5.12 ARTIKEL 11 39
5.13 ARTIKEL 12 42
6 REGELGRUNDLAG 45
7 VURDERING 46
7.1 UDVALGETS SAMMENSÆTNING 46
7.2 UREDELIGHEDSBEGREBET 47
7.3 MEDFORFATTERANSVAR 49
7.4 ARTIKEL 1 51
7.5 ARTIKEL 2 52
7.6 ARTIKEL 3 53
7.7 ARTIKEL 4 54
7.8 ARTIKEL 5 57
7.9 ARTIKEL 6 59
7.10 ARTIKEL 7 59
7.11 ARTIKEL 8 60

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

18. december 2013

Styrelsen for Forskning og Innovation
Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fivu.dk
CVR-nr. 1991 8440

Ref.-nr. 13/015703-52

7.12 ARTIKEL 9 61
7.13 ARTIKEL 10 63
7.14 ARTIKEL 11 64
7.15 ARTIKEL 12 65
7.16 ANVENDELSE AF DET VIDENSKABELIGE BIOPSIMATERIALE I FLERE VIDENSKABELIGE ARBEJDER 69
7.17 DET GENANVENDTE OG/ELLER MANIPULEREDE BILLEDMATERIALE 78
8 SAMMENFATNING 86
9 KLAGEVEJLEDNING 88

1 Indledning

Ved e-mail af 19. juli 2011 henvendte Henrik Galbo (Klager) sig til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). Klager indklagede Bente Klarlund Pedersen (Indklagede) for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

1. *FASEB Journal, Epub September 4, 2003: Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise* Milena Penkowa, Charlotte Keller, Pernille Keller, Sune Jauffred, and Bente Klarlund Pedersen.
2. *J Physiol. 558: 633-645, 2004: Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle* Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjoberg LB, and Pedersen BK.
3. *J. Physiol, Epub December 23, 2004: Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle/* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen.
4. *Experimental Physiology, Epub January 7, 2005: Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres* Milena Penkowa, Pernille Keller, Charlotte Keller, Juan Hidalgo, Mercedes Giralt, and Bente Klarlund Pedersen.
5. *FASEB Journal, Epub April 18, 2005: Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6* Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen.
6. *Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, and Pedersen BK.
7. *J Appl Physiol 101: 817 – 825, 2006: The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, Leick L, Pedersen BK, Saltin B, and Pilegaard H.
8. *Exp Physiol 92: 233-240, 2007: Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle* Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, Zankari A, Nielsen S, and Pedersen BK.
9. *Lung 185: 161-171, 2007: Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases* Petersen AM, Pen-

kowa, Iversen M, Frydelund-Larsen L, Andersen JL, Mortensen J, Lange P, and Pedersen BK.

10. *J Physiol 584:305-312, 2007: Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition* Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, Pilegaard H, and Pedersen BK.
11. *Diabetologia 50: 2562-2571, 2007: Asociations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes* Plomgaard P, Nielsen AR, Fischer CP, Mortensen OH, Broholm C, Penkowa M, Krogh-Madsen R, Erikstrup C, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, and Pedersen BK.
12. *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Sagen har været behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelighed uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF). Et udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har været i høring hos sagens parter, jf. § 13, stk. 3 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012. Parternes bemærkninger til afgørelsesudkastet er inddraget i den endelige afgørelse, i det omfang høringssvarene indeholder nye væsentlige oplysninger, jf. afsnit 5.

Indklagede har siden udsendelse af udkast til afgørelse af 25. juni 2013 været repræsenteret ved advokat Eigil Lego Andersen.

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12, jf. § 2 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen)

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved følgende forhold:

- manglende oplysninger i artikel 4 om, at MTmRNA-målingerne kun blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation, og at kriterierne for denne udvælgelse ikke blev anført i artiklen, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2
- manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie og er indgået i publikationer, med delvist samme forfattere, hvorfra resultater sammenholdes og inddrages i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes sammenhæng, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på

god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1 og 4

- manglende oplysninger i artikel 3, 5, 6 og 7 om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner, da læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3, 5, 6 og 7 er sket en uoplyst selektion af forsøgspersoner, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1 og 4
- manglende oplysninger i artikel 12 om, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra en tidligere artikel (artikel 8), og at disse 8 personer har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1
- medansvar for det manipulerede billedmateriale i artikel 4. Billedmanipulationen er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med de manglende oplysninger i artikel 4 om MTmRNA-målingerne har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var sidsteforfatter af artiklen og særligt involveret i udvælgelse af forsøgspersoner.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3, 4, 5, 6 og 7 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med de manglende oplysninger om oprindelsen af 8 forsøgspersoner i artikel 12, og at disse forsøgspersoner har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit, har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var co-director af artiklen og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra artikel 8.

Udvalget finder, at Indklagede i relation til det manipulerede billedmateriale i artikel 4 har handlet groft uagtsomt, da Indklagede som ledende forfatter af denne artikel burde have opdaget og reageret på den tydelige manipulation.

Udvalget orienterer Indklagedes arbejdsgiver, Københavns Universitet og Rigshospitalet, og vedlægger i den forbindelse kopi af denne afgørelse, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 1, nr. 1.

Udvalget henstiller, jf. § 15, stk. 1, nr. 2, i UVVU-bekendtgørelsen, at følgende videnskabelige artikler trækkes tilbage, eller at oplysningerne i artiklerne berigtiges (eksempelvis ved et erratum):

Artikel 6 – *Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, and Pedersen BK.

Artikel 7 – *J Appl Physiol 101: 817 – 825, 2006: The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, Leick L, Pedersen BK, Saltin B, and Pilegaard H.

Artikel 12 – *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Udvalget bemærker, at Indklagede har rettet henvendelse til de respektive tidsskrifter for at få trukket artikel 3, 4 og 5 tilbage. Udvalget foretager sig derfor ikke yderligere vedrørende disse artikler.

Udvalget sender kopi af afgørelsen til de respektive tidsskrifter for ovennævnte artikler.

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen og Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Resumé

I juli 2011 indsendte en professor ved et dansk universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed i tolv publicerede artikler (artikel 1-12), alle udført med deltagelse af en forsker (Indklagede) ansat på en dansk forskningsinstitution. Klagen vedrørte forskning indenfor det sundhedsfaglige felt og blev derfor behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF).

Klager påstod, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsaktiviteter i artiklerne, idet der bl.a. var foretaget urigtig beskrivelse af forsøgspersoner, uoplyst anvendelse af samme biopsimateriale og forsøgspersoner, manipulation med billedmateriale, fejlagtig og vildledende præsentation af data, samt en række andre forhold.

Indklagede gjorde gældende, at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i de af Klager påståede tilfælde.

Udvalget fandt under sagen, at der forelå videnskabelig uredelighed i en række tilfælde, der kan sammenfattes under følgende fire hovedpunkter:

- *manglende oplysninger i en artikel(artikel 4) om, at RNA-målinger kun blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation, og at kriterierne for denne udvælgelse ikke blev anført i artiklen*
- *manglende oplysninger i en række indbyrdes sammenhængende artikler (artikel 3, 4, 5, 6 og 7) om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier, da læseren herved forholdes oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed og selektion af forsøgspersoner*
- *manglende oplysninger i en artikel (artikel 12) om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder at en gruppe forsøgspersoner havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der blev beskrevet i artiklens metodeafsnit*
- *medansvar for manipuleret billedmateriale i en artikel (artikel 4)*

I forhold til de manglende oplysninger i artikel 4 om, at RNA-målinger kun blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation, fandt udvalget, at dette udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, da et af de vigtigste krav til en videnskabelig artikel er, at læseren oplyses om eventuel selektion af materiale, så læseren kan vurdere artiklens resultater på et oplyst grundlag. Udvalget konkluderede i den forbindelse, at Indklagede havde handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var ledende forfatter af artikel 4 og involveret i beslutningen om kun at foretage de pågældende målinger på en udvalgt del af forsøgspopulationen. Indklagede burde således i kraft af sin rolle i forbindelse med artiklens tilblivelse have reageret på de manglende oplysninger om selektionen.

Udvalget fandt endvidere, at de manglende oplysninger i artikel 3, 4, 5, 6 og 7 om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier, var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet

- *der for at understøtte resultaterne i artikel 4 og 5 i diskussionsafsnittet refereres til resultater fra tidligere artikler (artikel 1 og en anden artikel med Indklagede som sidseforfatter) baseret på sam-*

me forsøgsmateriale, uden at læseren oplyses om, at det er det samme forsøgsmateriale, der ligger til grund for artiklerne. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed i de forskellige artikler.

- *der i artikel 3 og 5(exercise-studiet) alene er inkluderet 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner, i artikel 5 (infusions-studiet) alene er inkluderet 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner og i artikel 6 og 7 alene er inkluderet 7 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 14 forsøgspersoner, uden at læseren oplyses om, at en sådan selektion har fundet sted, samt hvilke kriterier der er anvendt ved selektionen.*

Udvalget konkluderede, at Indklagede havde handlet forsætligt vedrørende disse manglende oplysninger, idet Indklagede under sagen har oplyst, at Indklagede ikke mener, at der i de pågældende tilfælde skal gives eksplicit oplysning i hver artikel om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie.

Udvalget fandt tillige, at det udgjorde et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der i artikel 12 ikke var givet oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse, og at det i den forbindelse således ikke fremgik af artiklen, at en gruppe forsøgspersoner havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der var beskrevet i artiklens metodeafsnit. Udvalget konkluderede, at Indklagede havde handlet groft uagtsomt vedrørende dette forhold, idet Indklagede var ledende forfatter af artikel 12 og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra en anden artikel med Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8). Indklagede burde således i kraft af sin rolle i forbindelse med artikel 12's tilblivelse have reageret på de mangelfulde oplysninger om forsøgspersoner i artiklen.

Herudover fandt udvalget, at der i fire artikler (artikel 1, 3, 4 og 5) forelå manipulation med billedmateriale, hvilket udvalget, med henvisning til en anden afgørelse vedrørende samme forhold i samme artikler, har fundet er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. I de pågældende artikler er der således anvendt samme snit til at illustrere forskellige ting, hvilket er søgt sløret ved ændringer i farvetoner og rokering af billederne. Udvalget fastslog indledningsvist, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens samlede indhold. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at den ledende forfatter af artiklen har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Udvalget konkluderede på denne baggrund, at Indklagede havde handlet groft uagtsomt i forbindelse med billedmanipulationen i én af de fire artikler, da det fremgik tydeligt af den pågældende figur i artiklen, at denne var blevet manipuleret. Dette burde Indklagede have opdaget og reageret på under hensyn til sin rolle som ledende forfatter af artiklen. Udvalget fandt, at billedmanipulationen i de resterende tre artikler ikke fremstod med samme tydelighed, og Indklagede havde derfor ikke handlet groft uagtsomt i forbindelse med disse tre artikler.

I forhold til de resterende klagepunkter fandt udvalget, at en række af disse ikke var udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis og dermed ikke kunne betragtes som videnskabelig uredelighed, og at flere klagepunkter vedrørte videnskabelige teoriers holdbarhed eller forskningens kvalitet, hvilket ikke hører under UVVU's kompetenceområde.

Sammenfattende fandt udvalget således, at der forelå videnskabelig uredelighed i forbindelse med seks ud af de tolv artikler, som der var klaget over til UVVU. Udvalget konstaterede, at Indklagede har rettet henvendelse til tidsskrifterne for at få trukket tre af de seks artikler tilbage. Udvalget valgte derfor ikke at foretage sig yderligere angående disse artikler. I forhold til de resterende tre artikler henstillede udvalget, at artiklerne enten trækkes tilbage, eller at de mangelfulde oplysninger i artiklerne korrigeres i form af et erratum.

4 Sagsfremstilling

Ved e-mail af 19. juli 2011 sendte Klager en klage over Indklagede til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). E-mailen var vedhæftet rapporten *"Re: The Penkowa fraud case"*, som også blev sendt til Københavns Universitet. I rapporten påstår Klager, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler.

Ved e-mail af 9. august 2011 sendte Indklagede uopfordret en svarrapport til UVVU. Rapporten blev tillige sendt til UVVU ved brev af 12. august 2011 vedlagt det relaterede bilagsmateriale på et USB-stik.

Ved e-mail af 16. august 2011 anmodede sekretariatet for UVVU Indklagede om at sende eventuelle yderligere bemærkninger til Klagers rapport.

Ved e-mail af 16. august 2011 oplyste Indklagede, at Indklagede ikke havde bemærkninger udover dem, Indklagede havde fremsat i svarrapporten.

Ved brev af 17. august 2011 sendte Klager et brev til sekretariatet bilagt diverse artikler.

Der var efterfølgende en e-mail korrespondance mellem Indklagede og sekretariatet, idet der på USB-stikket var filer i PZF-format, som ikke kunne læses. Korrespondancen endte med, at Indklagede ved e-mail af 31. august 2011 trak USB-stikket tilbage, idet USB-stikket indeholdt originale humane data, som Indklagede ikke ønskede at sende rundt. Indklagede sendte ved brev af 7. september 2011 et nyt USB-stik med bilagsmateriale til klagen. I dette materiale var førnævnte originale humane data udeladt, men Indklagede fremhævede samtidig, at disse data var til udvalgets rådighed.

Ved brev af 30. september 2011 sendte sekretariatet Indklagedes svarrapport med bilag i høring hos Klager. Ved e-mail af henholdsvis 10. oktober og 7. november blev høringsfristen forlænget.

Ved e-mail af 14. november 2011 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til Indklagedes svarrapport.

Ved e-mail af 18. november 2011 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger i høring hos Indklagede.

Ved e-mail af 22. november 2011 modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger samt bilag.

Ved e-mail af 24. november 2011 sendte sekretariatet Indklagedes bemærkninger til Klager til orientering.

Ved e-mail af 26. november 2011 modtog sekretariatet yderligere bemærkninger fra Indklagede.

Ved e-mail af 8. december 2011 sendte sekretariatet Indklagedes yderligere bemærkninger til Klager til orientering.

Ved e-mail af 25. juni 2013 sendte sekretariatet udkast til afgørelse af 25. juni 2013 i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger 15. august 2013.

Ved e-mail af 15. august 2013 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013.

Ved brev af 15. august og e-mail af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013. Indklagede anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 22. august 2013 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Indklagede. Sekretariatet sendte samtidig Indklagedes bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Klager.

Ved e-mail af 13. september 2013 og brev af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. september 2013 modtog sekretariatet Klagers afsluttende bemærkninger. Klager anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 4. oktober 2013 og brev af samme dato anmodede Indklagede om en frist til at knytte kommentarer til Klagers afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. oktober 2013 og brev af samme dato henstillede Indklagede, at udvalget tog kontakt til tidsskriftet Diabetologia, idet Indklagede i den forbindelse anførte, at det må antages, at der herved kan fremkomme oplysninger af væsentlig betydning for sagen.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Klager afviste formanden for UVVU Klagers anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Klager frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Indklagede afviste formanden for UVVU Indklagedes anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Indklagede frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013. Formanden afviste samtidig at tage kontakt til Diabetologia, da det ikke fremgik nærmere, hvilke oplysninger der er tale om, samt hvorledes en sådan henvendelse forventes at tilføre sagen væsentligt nyt. Formanden bemærkede hertil, at Indklagede selv kunne tage kontakt til tidsskriftet.

Ved brev af 23. oktober 2013 anmodede Indklagede formanden for UVVU om at træffe særskilt afgørelse om, hvilke personer der som udvalgsmedlemmer og suppleanter kan medvirke ved sagens behandling, samt hvilket uredelighedsbegreb der skal lægges til grund ved sagens behandling.

Ved brev af 29. oktober 2013 besvarede formanden for UVVU Indklagedes brev af 23. oktober. Formanden oplyste i den forbindelse, at han ikke fandt grundlag for at udskille de pågældende spørgsmål til selvstændig afgørelse, og at spørgsmålene vil blive inddraget i den endelige afgørelse.

Ved brev af 7. november 2013 modtog UVVU Indklagedes afsluttende skriftlige indlæg.

Ved e-mail af 8. november 2013 modtog UVVU Klagers afsluttende skriftlige indlæg.

5 Parternes påstande og anbringender

5.1 Generelt

5.1.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler. Klager gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Klager gør gældende, at materialet indikerer et omfattende genbrug af forsøgspersonpopulationer, vævsmateriale og data, uden at læseren informeres om dette.

Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Klager gør endvidere gældende, at genbruget bevidst eller ubevidst skjules for læseren.

Klager påstår, at de histokemiske data tydeligt indikerer bedrag, f.eks. ved at samme farvede snit bruges til at illustrere tilstedeværelsen af forskellige peptider eller samme peptid i forskellige situationer. Ifølge Klager præsenteres messengerRNA-data (mRNA-data) endvidere generelt på en sådan måde, at det faktiske udtryksniveau og dets hævdede overensstemmelse med histokemiske og andre data reelt ikke kan vurderes af læseren, der derved misledes.

Klager påstår, at data gennemgående er blevet behandlet med det formål at promovere egne hypoteser. Klager nævner i den forbindelse følgende eksempler:

- konklusioner finder enten ikke støtte i data eller overdrives
- modstridende data fra gruppen i andre publikationer ignoreres
- der er grundlag for mistanke om, at uønskede resultater er blevet ekskluderet

Klager gør gældende, at svagheder i arbejdet var så tydelige, at alle medforfattere burde have reageret herpå, selv hvis de ikke var involveret direkte i det aktuelle arbejde. Klager påstår i den forbindelse, at Indklagede havde et særligt ansvar, idet Indklagede var seniorforfatter på alle publikationer undtagen én artikel. Indklagede havde således hovedansvaret for tilrettelæggelse, gennemførelse og publicering af studierne og har samtidigt taget mere kredit for arbejdet.

Klager påstår endvidere, at Indklagede i lyset af tydeligheden af de nævnte mangler ved artiklerne valgte at lukke øjnene, hvilket tyder på bevidst bedrag.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at seniorforfatteren til en artikel bærer det overordnede ansvar for artiklen. Klager gør således gældende, at Indklagede bør bebrejdes, at Indklagede ikke som seniorforfatter var opmærksom på og korrigerede de mange forhold i artiklerne, der efter Klagers opfattelse kunne give anledning til mistanke om uredelighed.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager med henvisning til Vancouver-reglerne[1] endvidere gældende, at forfatterne til en artikel skal oplyse, om de har anvendt artiklens aktuelt benyttede forsøgspersoner tidligere. Klager anfører til støtte herfor, at denne gennemsigtighed i høj grad må kræves under hensyn til prøvematerialets holdbarhed. I den forbindelse gør Klager gældende, at Indklagede selv har indrømmet, at det er de samme forsøgspersoner, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 ("exercise-study") og i artikel 6, 7 og 10.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at det ikke bør have betydning for udvalgets uredelighedsvurdering, om et tidsskrift har accepteret en rettelse af oplysninger i en given artikel ved udstedelse af et erratum.

5.1.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed. Indklagede gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Indklagede gør gældende, at i forhold til hvor indgribende eksperimenter med mennesker kan være for de individuelt deltagende forsøgspersoner, ville det være uetisk ikke at forsøge at få så meget som muligt ud af de prøver fra humant væv, man allerede har indsamlet. I den forbindelse gør Indklagede endvidere gældende, at nye videnskabelige spørgsmål kan opstå i kølvandet på de indledende publikationer, som studiet blev foretaget i forbindelse med. I sådanne tilfælde, kan man ifølge Indklagede benytte biologisk materiale, der har været opbevaret i en fryser.

Indklagede gør gældende, at det ved brug af samme materiale i flere artikler/studier er sædvanlig praksis at lave en reference til det tidligere publicerede studie i metodeafsnittet eller at give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel.

Indklagede er enig i, at forfatterne har brugt biologisk materiale fra samme testperson i mere end én artikel. Indklagede anfører endvidere, at det er korrekt, at forfatterne har inkluderet samme beskrivelse af muskelfibertyper i 3 artikler, fordi de betragtede sådan information som en beskrivelse af studiepopulationen.

Indklagede gør gældende, at forfatterne i visse tilfælde har forsømt at inkludere en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har refereret til andre artikler med samme materiale i resultat- og diskussionsafsnittene.

Indklagede påstår i denne forbindelse, at adskillige forskere inden for integrativ biologi, inklusiv Klager, har benyttet samme materiale i flere artikler.

Indklagede gør gældende, at Klagers gennemgående kritik af manglende overensstemmelse mellem mRNA-niveauer og proteinniveauer bygger på en forældet opfattelse af et centralt dogme i molekylærbiologien: DNA transskriberes til

[1] International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

RNA, hvilket omsættes til protein. Indklagede påstår, at der er flere måder, hvorpå udtrykket af protein kan ændre sig uden store ændringer i mRNA.

Ifølge Indklagede er deres metode i forbindelse med interventionsstudier, hvorved præ-træning Ct-værdier normaliseres til 1 og Quantitative Polymerase Chain Reaction-data (qPCR-data) opnået i efterfølgende prøver udtrykkes som *"fold changes"*, almindelig praksis, når man leder efter en effekt af en intervention.

Indklagede anfører, at Klager tilsyneladende tror, at IHC er en kvantitativ teknik, hvilket ifølge Indklagede ikke er tilfældet. Indklagede gør gældende, at IHC ikke *per se* er en kvantitativ teknik, og at farvningsintensitet kan variere alt efter, hvilken procedure der anvendes.

Indklagede henviser til følgende påstand fra Klager: "In the discussion they concluded that it is likely that muscle-derived BDNF works in an autocrine and/or paracrine manner. They did not mention that this view was in conflict with the fact that they did not find any difference in release of BDNF to the medium in contraction-treated versus control C2C12 cells."

Indklagede påstår i denne forbindelse, at Klager er forvirret omkring basale endokrinologiske termer. Ifølge Indklagede er autokrin signalering en form for signalering, hvor en celle udskiller et hormon eller en kemisk budbringer, der binder til autokrine receptorer på samme celle, hvilket fører til ændringer i cellen. Parakrin signalering er en form for cellesignalering, hvor målcellen er nær den signaludløsende celle. Det faktum, at forfatterne ikke fandt en forøgelse af BDNF i cellemediet eller i dyrenes blodcirkulation, er grunden til, at de konkluderede, at effekterne hverken var parakrine, autokrine eller endokrine.

Ifølge Indklagede overser Klager gennem hele sin klage, at proteiner kan opreguleres i en muskelcelle uden at blive udskilt, eller at de kan udskilles uden at være involveret i en organ-til-organ signalering.

Indklagede gør gældende, at forfatterne, så snart de blev opmærksomme på, at visse IHC-billeder var blevet manipulerede, rapporterede de relevante artikler til UVVU, underrettede tidsskrifterne og trak artiklerne tilbage.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at det er det samme forsøgsmateriale, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 og i artikel 6, 7 og 10. Indklagede gør gældende, at det ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der ikke i disse artikler er henvist til, at samme forsøgsmateriale er anvendt i de respektive andre artikler. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:

- I forbindelse med et forskningsprojekt er der udtaget biopsier, der er delt i flere samples, så der kan udføres forskning på hver enkelt sample. Der er således ifølge Indklagede tale om, at samples udtaget samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Disse samples skal beskrives i hvert enkelt projekt, hvilket kan ske direk-

te eller evt. indirekte ved en henvisning til oplysninger om tidligere projekt.

- Med henvisning til en skrivelse fra 70 danske forskere bilagt Indklagedes høringssvar gør Indklagede gældende, at det ikke er praksis ved ovennævnte procedure at henvise til tidligere anvendelse af prøvematerialet i hver enkelt artikel, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge. Indklagede henviser endvidere til eksemplerne i høringssvaret, hvoraf det ifølge Indklagede fremgår, at en række anerkendte forskere anvender samme praksis som Indklagede og således ikke eksplicit oplyser om tidligere anvendelse af samme prøvemateriale.
- Det må efter Indklagedes opfattelse afvises, at der er et krav i Vancouver-reglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner.
- Ifølge Indklagede kan det ikke antages, at læseren af artikler som de foreliggende har en forventning om, at der er anvendt 'originalt' materiale.
- Ifølge Indklagede er der ingen statistiske problemer, ej heller hvad angår massesignifikans, ved at anvende samme biologiske materiale til testning af forskellige hypoteser, som publiceres i forskellige artikler.
- Indklagede anfægter udvalgets vurdering om, at det har betydning for forsøgsomstændighederne, at der oplyses om tidligere anvendelse af det biologiske materiale. Indklagede gør hertil gældende, at der tages højde for dag-til-dag variation ved muskelbiopsier til IHC og at nedbrydning af materialet ikke er et problem, at genbrug af materiale til mRNA-målinger ikke metodologisk har indflydelse på forsøgsresultaterne af de indklagede studier, og at det naturligvis er væsentligt, at biologisk materiale opbevares efter forskrifterne herfor, men at krydshenvisninger ikke i sig selv bidrager til at give læseren væsentlig specifik viden herom.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at der i forhold til de upræcise oplysninger, der optræder i artikel 3 og 12, og de modstridende oplysninger, der optræder i artikel 9, alene er tale om fejl og ikke uredelighed, og dette synspunkt finder ifølge Indklagede støtte i, at de pågældende tidsskrifter har accepteret, at fejlene rettes ved errata.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25.juni 2013 anfægter Indklagede udvalgets vurdering af, at Indklagede burde have opdaget billedmanipulation i artikel 1, 3 og 4. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:

- Indklagede bestrider udvalgets vurdering af, at figurteksternes omtale af kvantitative forskelle burde have givet Indklagede anledning til at undersøge billederne nærmere. Indklagede anfører, at udvalget har misforstået Indklagedes opfattelse af IHC-metoden. Indklagede er således af den opfattelse, at IHC-metoden ikke som sådan er kvantitativ, dvs. at metoden ikke

giver en numerisk endsige akkurat mængde eller koncentration, men derfor kan man godt med øjet se eksempelvis "increased expression". Ifølge Indklagede er de vendinger, der anvendes i figurteksterne, præcis sådanne vage udtryk, som ofte anvendes i forbindelse med kvalitative eller semikvantitative analyser, og dette giver således ikke anledning til særligt at undersøge figurerne nærmere.

- Indklagede havde på tidspunktet for artiklernes tilblivelse ingen mistanke om, at Milena Penkowa (Herefter betegnet "Medforfatter 1"), der ifølge Indklagede forestod IHC i artiklerne, skulle have manipuleret med de pågældende billeder. De pågældende IHC-resultater var endvidere ikke i modstrid med, hvad man i videnskabelig sammenhæng kunne have forventet.
- Indklagede havde ikke en seniorrolle i forhold til Medforfatter 1.
- Indklagede giver en kronologisk gennemgang af de omstændigheder, der førte til anmeldelse til UVVU af de pågældende artikler og Medforfatter 1's påståede uredelighed. Ifølge Indklagede viser denne gennemgang, at det var utrolig svært at opdage billedmanipulationen, og at det derfor ikke kan karakteriseres som groft uagtsomt, at Indklagede ikke opdagede manipulationerne.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 bestrider Indklagede at have haft et særligt ansvar som 'ledende seniorforfatter'. Indklagede gør således gældende, at Indklagede i forhold til de relevante artikler alene har været sidsteforfatter (ikke af alle) og i visse tilfælde korresponderende forfatter, men Indklagede har ikke haft en særlig rolle som 'guarantor', som dette udtryk anvendes i Vancouver-reglerne. Indklagede gør endvidere gældende, at det ikke kan inddrages i ansvarsvurderingen, om Indklagede har været korresponderende forfatter eller ej. Indklagede anfægter således udvalgets vurdering af, at Indklagede har handlet groft uagtsomt.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke kan deltage i sagens behandling, idet ministeren for forskning, innovation og videregående uddannelser efter Indklagedes opfattelse ikke havde hjemmel til at forlænge disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af sagen efter udløb af deres beskikkelsesperiode den 31. januar 2012. Indklagede har anlagt retssag med påstand om, at de pågældende medlemmer og suppleant ikke er/var berettiget til at deltage i sagens behandling, og Indklagede henstiller, at udvalget sætter sagen i bero på udfaldet af retssagen.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at udvalget ved vurderingen af artiklerne i sagen skal anvende det uredelighedsbegreb, der var gældende på tidspunktet for artiklernes tilblivelse. Indklagede gør hertil gældende, at der er sket en væsentlig skærpelse af begrebet over tid, bl.a. således at den tidligere utilbørlighedsbetingelse er slettet og begrebet "alvorlige brud på god videnskabelig praksis" er blevet inddraget under definitionen af videnskabelig uredelighed.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at afgørelsesudkastet ikke indeholder en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2.

5.2 Artikel 1

5.2.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: "*Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise*"

Klager gør gældende, at Interleukin-6-farvningen (IL-6-farvningen), set efter træning, var overraskende høj i betragtning af den fuldstændige mangel på farvning i hvile, og at det ikke var klart, hvordan snittene blev udvalgt til illustration af resultaterne efter træning. Klager anfører, at billedteksten til den centrale figur 1 nævner trænende forsøgspersoner, men ifølge Klager er det ikke korrekt at medtage snit fra mere end én forsøgsperson, idet der kun vises ét snit for hvert tidspunkt.

Klager anfører, at selvom der ikke blev gjort forsøg på at kvantitere IL-6-farvningen, og selvom det ikke blev eksplicit nævnt, hvor mange snit der blev evalueret, blev det i både resultatafsnit og figurtekst anført, at IL-6-immunreaktivitet steg væsentligt ved træning. Klager gør gældende, at det ikke fremgik, om mere end én forsker undersøgte snittene, og heller ikke om det blev gjort ved blindet aflæsning.

Klager påstår, at der i IL-6-mRNA blev fundet en 11 gange forøget reaktion fra præ-træning til slutningen af træningen, men at der desværre ikke blev givet værdier for præ-træning. Klager gør hertil gældende, at fraværet af IL-6-protein i muskelfibre i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile kræver en forklaring, og at behovet for en forklaring bliver mere akut, når en tidligere artikel fra gruppen tages i betragtning. I sidstnævnte artikel rapporterede forfatterne ifølge Klager, at IL-6-mRNA ikke kunne påvises i muskel før et maratonløb - og kun i 5 ud af 8 forsøgspersoner efter løbet (Ostrowski et al, J Physiol 508, 949, 1998). Disse fund blev ikke nævnt.

Klager gør gældende, at fundet af et toppunkt i mRNA ved træningens slutning passer godt med et toppunkt i intramyocellular IL-6-protein 3 timer senere, men – igen – at dette fund ikke kunne evalueres ud fra de præsenterede sparsomme IHC-data. Der er efter Klagers opfattelse mulighed for, at evalueringen af IL-6-farvningerne var påvirket af viden om mRNA-fundene i nuværende eller tidligere undersøgelser.

Klager påstår, at ovennævnte mangler giver anledning til alvorlig tvivl om artiklen som helhed, og at denne tvivl (jf. nedenfor) bekræftes af det faktum, at et af snittene vist i denne artikel (fig. 1, panel H) også blev anvendt til at illustrere en oxidativ stressmarkør (Nitt) i artikel 4 (fig. 3, panel D og F). Desuden har gruppen ifølge Klager efterfølgende offentliggjort modstridende resultater, hvad angår

IL-6-proteinudtrykket i hvilende muskelceller og fordelingen mellem forskellige fibertyper (jf. kommentarer til artikel 6 nedenfor).

Klager gør gældende, at selvom de nævnte data havde været korrekte, ville de ikke kunne begrunde konklusionen. Ifølge Klager blev der fundet en akkumulering af IL-6 i muskelceller, hvorimod en udtømning ville være nødvendig for at tage højde for frigivelse af IL-6 fra et trænende ben og den medfølgende stigning i plasma-IL-6-koncentrationer. Desuden burde det ifølge Klager være almindeligt kendt fra endokrinologien, at en endokrin kirtel generelt har hormonlagre, der opbruges hurtigt, når hormonudskillelse stimuleres. Klager gør gældende, at denne viden burde have gjort forfatterne mistænksomme hvad angår data, og – hvis ikke tidligere – kendte de til disse argumenter fra et videnskabeligt møde på Copenhagen Muscle Research Centre (CMRC) den 19. juni 2003, dvs. før artiklen blev godkendt til offentliggørelse.

Klager anfører, at der i artiklen blev anvendt en one-way ANOVA. Henset til, at der var to grupper inkluderet i undersøgelsen, var det ifølge Klager enten ikke en rigtig tilgang (skulle have været en two-way ANOVA), eller også stammer de analyserede data (IL-6-mRNA og plasmakoncentrationer) kun fra gruppen af individer, der har trænet.

5.2.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører til støtte for sin påstand, at IHC i grundforskning bruges til at forstå fordeling og lokalisering af biomarkører og differentielt udtrykte proteiner i forskellige dele af biologisk væv, men at dette ikke er en kvantitativ metode. Indklagede gør hertil gældende, at idet muskelvæv udtrykker en lav mængde IL-6-mRNA i hvile, hvilket øges med træning, var forfatterne ikke overraskede over, at IL-6-protein var lavt/fraværende i hvile og blev forøget ved træning.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Medforfatter 1, der udførte IHC-analysen, evaluering og datapræsentation. Indklagede påstår, at idet IHC ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "signifikant" anvendes i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor.

Indklagede gør endvidere gældende, at det er velkendt, at IHC ikke er en kvantitativ metode i modsætning til qPCR, og at qPCR-teknik blev udviklet til en hidtil uset følsom metode, som tillod identifikation af små mængder mRNA. Konstateringen af, at forfatterne kunne identificere IL-6-mRNA ved qPCR, mens protein var lav/fraværende, når det blev målt ved IHC, repræsenterer ifølge Indklagede ikke en selvmodsigende konstatering. Indklagede henviser i den forbindelse tillige til sine generelle bemærkninger.

Med hensyn til prætræningsniveauer anfører Indklagede, at Ct-niveauer for IL-6-mRNA i gennemsnit var 34,2, mens niveauerne var 30,7 i posttræningsprøver. Når man ser på de enkelte niveauer, var gennemsnittet ifølge Indklagede 11 gange forhøjet ved maksimal stigning efter træning.

Indklagede anfører, at "*The Ostrowski paper*" er en tidlig qPCR-artikel. Som angivet i metodeafsnittet anvendte forfatterne ifølge Indklagede en semikvantitativ PCR-metode, som er mindre følsom end qPCR. qPCR blev indført som en ny teknik til at måle mRNA efter artiklen af Ostrowski et al. var publiceret. Dette gav ifølge Indklagede et hurtigere og langt mere følsomt system til bestemmelse af mRNA-niveauer, der muliggør påvisning af lav-niveau transkripter. På denne baggrund påstår Indklagede, at det derfor nu er muligt at bestemme prætrænings-niveauer af cytokiner. Indklagede anfører, at den første fastlæggelse af, at IL-6-mRNA steg i human skeletmuskulatur målt ved qPCR, blev udført af Mark Febbraio-gruppen og samtidig var katalysator for samarbejdet mellem Indklagede og Mark Febbraio.[2]

Indklagede gør gældende, at kritikken ikke kan accepteres. Da IL-6-mRNA-niveauer ifølge Indklagede indtil dette tidspunkt alene var fundet i muskelvævet, ønskede forfatterne at vurdere, om IL-6-mRNA blev omsat til protein, og om det var til stede i muskelfibrene. Eftersom IHC ifølge Indklagede ikke er en kvantitativ teknik, kan forfatterne kun konstatere, at proteindata passede fint med de IL-6-mRNA-niveauer, der var identificeret i denne artikel og i tidligere artikler.

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret – rapporterede dette til UVVU samt det pågældende videnskabelige tidsskrift, og at de efterfølgende trak artiklerne tilbage.

Vedrørende IHC henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt".

Indklagede påstår, at konstateringen af, at følsomheden i proteinudtryk varierer mellem to uafhængige undersøgelser, ikke er overraskende. Kvaliteten af farvning afhænger ifølge Indklagede af en række faktorer, herunder antistof-fortynding, farvereagens, præparation og fiksering af celler og væv og inkubationstiden med antistof og farvereagenser. IHC er ifølge Indklagede ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure.

Indklagede påstår, at det står klart, at Klager demonstrerer en væsentlig mangel på viden med hensyn til den biologiske rolle af muskel-afledt IL-6. Det myokine IL-6 udøver ifølge Indklagede større autokrine og/eller parakrine virkninger inde i selve musklen, og dette er blevet påvist i talrige publikationer ikke mindst med hensyn til IL-6´s evne til at øge fedtoxidation i skeletmuskel. Kinetikken af træ-nings-induceret IL-6-protein-udtryk i den foreliggende undersøgelse er ifølge Indklagede helt i overensstemmelse med den kendsgerning, at IL-6 er akkumuleret i muskelceller efter træning og efter toppunktet i IL-6-frigivelse fra musklen.

Indklagede gør gældende, at Indklagede ikke genkalder sig den diskussion, som Klager henviser til i forbindelse med et møde på CMRC.

Indklagede gør endvidere gældende, at der i den indledende publikation kun blev præsenteret IL-6-IHC, idet adskillige publikationer allerede havde demonstreret, at motion inducerer en øgning i IL-6-mRNA. Imidlertid ønskede bedømmerne

[2] Starkie RL et al, J. Physiol., 533: 585-591, 2001

ifølge Indklagede præsentation af IL-6-mRNA-data for at bekræfte IHC-data vedrørende IL-6-protein, hvorfor forfatterne analyserede IL-6-mRNA på en undergruppe af personer med henblik på at bekræfte adskillige tidligere undersøgelser. Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke gav nogen data for den hvilende kontrolgruppe, og derfor blev en one-way ANOVA statistisk analyse anvendt.

Indklagede påstår, at selvom der er mistanke om, at IHC-data er behæftet med fejl, ser det ud til, at konklusionen fra den ovennævnte artikel faktisk kan være sund. På samme tid som forfatterne offentliggjorde de første immunoblots af IL-6-protein i skeletmuskelceller efter træning, offentliggjorde Hiscock et al. ifølge Indklagede understøttende IHC og *"in situ hybridization"*, der viste, at IL-6-mRNA-udtrykket steg i muskelcellerne efter motion. Denne undersøgelse er efter Indklagedes opfattelse i overensstemmelse med Indklagedes undersøgelse, og den eneste forskel vedrører de muskelfibre, der udtrykker IL-6.

Indklagede gør gældende, at de vigtigste resultater var, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6-protein som reaktion på sammentrækning. Forskellen med hensyn til muskelfibre mentes ifølge Indklagede at skyldes en forskel i motionsprotokoller, f.eks. at de fibre, der blev rekrutteret under træningen, også ville udtrykke IL-6. Den tanke, at IL-6 udtrykkes og produceres af muskelceller, er ifølge Indklagede blevet understøttet af flere efterfølgende undersøgelser.[3]

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Medforfatter 1 var førsteforfatter af artiklen og må anses som seniorforfatter.

5.3 Artikel 2

5.3.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle"*

Klager gør gældende, at de præsenterede fund er i uoverensstemmelse med "almindelig sund fornuft" og gensidigt modstridende i et omfang, som burde have gjort forfatterne forsigtige med hensyn til data og konklusioner, så meget desto mere, fordi de var blevet advaret som beskrevet ovenfor. Klager gør i den forbindelse følgende gældende:

- I løbet af træning viste de histokemiske data ophobning af IL-6 i muskelceller i forsøgspersonerne, mens IL-6 blev frigivet fra benet ind i det venøse blod. Dette er ikke i indlysende overensstemmelse med antagelsen om, at frigjort IL-6 stammede fra muskelceller.
- I løbet af træning var akkumulering af IL-6 i muskelceller ens i de to grupper, selvom IL-6 blev frigivet fra benet i forsøgspersoner men ikke hos vitaminbehandlede personer.

[3] Serrano et al, Cell Metab. 2008 Jan; 7 (1) :33-44, Glund et al Endocrinology. 2009 Feb; 150 (2) :600-6. Epub 2008 Sep 25, Green et al, Diabetes. 2011.

- I løbet af en 3-timers periode efter træning fandt der et tilsvarende markant fald sted i intracellulært IL-6 i muskelceller i begge grupper. Dette blev rent faktisk ledsaget af frigivelse af IL-6 fra benene i begge grupper. Men frigivelse var meget højere i kontrollerne end hos vitaminbehandlede patienter. Forskellen mellem grupperne i forholdet mellem IL-6-forbruget og dets frigivelse i benet blev ikke forklaret nærmere.

Klager påstår, at det formentlig ikke er muligt at forene disse forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion, og at der ikke blev gjort forsøg herpå.

Klager gør hertil gældende, at indsigelserne vedrørende de histokemiske data er de samme, som beskrevet vedrørende artikel 1. Væsentlige stigninger i IL-6-udtrykket i muskelfibre som respons på træning blev ifølge Klager rapporteret, men resultaterne var ikke baseret på kvantitering og statistiske tests. Det blev ifølge Klager ikke beskrevet, hvorledes snit blev vurderet – det burde være sket blindet og helst af mere end blot en forsker. Enkelte snit fra tre tidspunkter opnået fra en person fra hver gruppe blev ifølge Klager præsenteret i en figur, men det blev imidlertid ikke oplyst, om alle prøver, der repræsenterer kontroller eller vitaminbehandlede personer, var fra samme person.

Klager påstår, at baseret på sammenligninger mellem nabosnit farvet for henholdsvis ATPase og IL-6, konkluderede forfatterne (i modsætning til resultaterne i artikel 1), at som reaktion på træning blev IL-6 overvejende akkumuleret, men ikke udelukkende, i type 1-muskelfibre. Det blev ifølge Klager ikke rapporteret, hvor mange fibre der blev evalueret, og der blev ikke gjort forsøg på at give et kvantitativt skøn over fordelingen af IL-6-positive fibre blandt alle fibertyperne.

Ifølge Klager steg IL-6-mRNA ved træning ensartet i de to grupper, og svarene var sammenlignelige med dem, der ses i artikel 1, men der blev igen blot præsenteret såkaldte "fold changes", dvs. resultater uden brug af absolutte værdier - men blot anvendt relative forhold grupperne imellem. Dette gør det ifølge Klager umuligt at vurdere de faktiske mængder i vævet og dermed, om mRNA mest sandsynligt stammer fra muskelceller eller andre og mindre betydende celler. I den foreliggende undersøgelse – i modsætning til den tidligere undersøgelse (artikel 1) – faldt IL-6-mRNA- og proteinniveauer i muskler ifølge Klager parallelt efter træning. Klager påstår, at denne forskel ikke blev nævnt, selvom tiden mellem de to variable blev understreget i artikel 1.

Klager gør endvidere gældende, at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige, og at der tilsvarende ikke blev vist nogen tegn på statistisk forskel i tabel 1 vedrørende BMI (23,5 ± 0,3 (SE), vitamin-gruppen, vs. 25,9 ± 0,3, kontrolgruppe, kg/m2 (enhed forkert angivet) og maksimal effekt (150 ± 3 vs. 140 ± 3 W). Alligevel synes værdierne ifølge Klager at variere. Klager påstår, at blodgennemstrømningen i benet i overensstemmelse med denne antagelse også syntes at være lavere (20 %) hos kontrolpersonerne under træning ved 50 % af maksimal effekt end hos vitaminbehandlede personer (fig. 1)

5.3.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør til støtte herfor gældende, at qPCR-data (fig. 3) viste, at IL-6-mRNA akkumulerede i sammentrækkende (kontraherende) skeletmuskelvæv, mens gentagne målinger af IL-6-proteinkoncentrationen i arterie- og femoralveneprøver viste, at IL-6 blev frigivet fra det kontraherende ben, men kun under træning i den placebobehandlede kontrolgruppe (fig. 5 i artiklen). Disse resultater er ifølge Indklagede i overensstemmelse med resultaterne i adskillige andre publicerede undersøgelser.[4]

Indklagede gør gældende, at IHC-data (fig. 4) tydede på, at det øgede IL-6-mRNA svarede til et øget proteinindhold i skeletmuskel under træning og restitution. Den iagttagelse, at IL-6-protein akkumulerer i vævet og samtidig frigives til cirkulationen, forekommer ifølge Indklagede ikke at være modstridende. Indklagede påstår således, at de cirkulerende mængder IL-6 for det første kan repræsentere en effekt som følge af overføring af IL-6 til blodbanen, hvor størstedelen af IL-6 tilbageholdes i det kontraherede muskelvæv. Indklagede gør endvidere gældende, at de foreslåede autokrine og parakrine virkninger af IL-6 er i overensstemmelse med denne forklaring. For det andet er det ifølge Indklagede muligt, at farvningerne repræsenterer umodne forstadier af IL-6. For det tredje ville en simpel forsinkelse i frigivelsen ifølge Indklagede medføre et lignende resultat.

Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Indklagede anfører endvidere, at det forekommer helt usandsynligt, at alt IL-6 som er blevet translateret til protein skulle frigives øjeblikkeligt uden - i det mindste forbigående - intracellulær akkumulering af IL-6-protein, herunder dets forstadier.

Indklagede påstår, at heller ikke den iagttagelse, at translation (af IL-6-mRNA til protein) og translokation (af IL-6 i kredsløbet) er to separate trin, der reguleres separat, synes at være modstridende. Både posttranslatoriske modifikationer (spaltning, fosforylering og glycosylering) og translokation er ifølge Indklagede mest sandsynligt trin, der reguleres af andre mekanismer end dem, der regulerer translation. Indklagede påstår, at in vitro resultater antyder, at antioxidanter - som vitamin C og E - regulerer IL-6-syntese i muskelfibre på transkriptionsniveauet, men at IL-6-mRNA og IHC fra artiklen antydede, at posttranslatoriske mekanismer er involveret. Indklagede bemærker, at de præsenterede IHC-data støtter qPCR-data, men at fortolkningen om, at posttranslatoriske mekanismer er involveret, ikke udelukkende baseres på IHC-data. Indklagede gør hertil gældende, at qPCR og IHC-data begge blot betegner snapshots, hvilket ikke giver information om den faktiske omsætning af hverken IL-6-mRNA eller protein i muskelvæv. Derfor giver det ifølge Indklagede ikke meget mening at forsøge at foretage direkte sammenligninger med nettofrigørelsen af IL-6 baseret på gentagne prøver fra den femorale arterie og vene.

Indklagede gør gældende, at flere forklaringer på de observerede resultater er mulige:

---

[4] For gennemgang og metaanalyse henviser Indklagede til Fischer CP, Exerc Immunol Rev 2006; 12: 6-33

- For det første blev en frigivelse af IL-6 faktisk observeret i begge grupper, men især under restitution i den vitaminbehandlede gruppe.
- For det andet kunne intramyocellulær IL-6 blive nedbrudt lokalt uden at blive frigivet.
- For det tredje giver hverken qPCR eller IHC information om omsætningen af IL-6-mRNA eller protein i vævet. Følgelig er det muligt, at både syntese og nedbrydning var svækket i den vitaminbehandlede gruppe. Ændringer i syntese/nedbrydningshastigheden i vævet kunne sandsynligvis producere ens qPCR- og IHC-resultater, men forskellige IL-6-frigivelsesdata, når man sammenligner de to grupper.

Indklagede gør gældende, at de ovennævnte punkter kunne være blevet diskuteret mere detaljeret i artiklen, men at flere aspekter ud over translation/translokation skulle medtages i diskussionen.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Medforfatter 1, der udførte IHC, evaluering og datapræsentation i denne artikel, og idet IHC som ovenfor nævnt ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "*significant*" i forbindelse med IHC blev anvendt i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor. Indklagede bemærker, at der ikke blev gjort forsøg på at skjule det faktum, at IHC-data var kvalitative snarere end kvantitative. Indklagede henviser i denne forbindelse til, at IHC-data (fig. 4) er angivet som "Repræsentative farvninger". Desuden blev det ifølge Indklagede anført i diskussionen, at "vi kunne ikke afgøre, om skeletmuskulaturens IL-6 proteinindhold var højere i behandlingsgruppen end i kontrolgruppen, da intensiteten af farvninger for IL-6-protein ikke blev kvantiteret".

Indklagede anfører, at under skrive- og bedømmelsesprocessen af dette manuskript, fandtes kun to andre studier, der evaluerede IL-6-protein i kontraherende skeletmuskulatur: (Artikel 1 samt Hiscock N et al, FASEB J 2004, 18: 992-4). Selvom begge undersøgelser ifølge Indklagede også fandt, at IL-6-protein kunne påvises i skeletmuskler efter træning, varierede fordelingen af farvningen mellem studierne. Indklagede anfører, at både forfatterne og bedømmerne - udvalgt af tidsskriftet Journal of Physiology - ønskede et punkt i diskussionen om disse tilsyneladende forskelle i IL-6-proteinfordelingen. Mulige forklaringer blev ifølge Indklagede leveret, men der blev ikke draget en endelig konklusion vedrørende den tilsyneladende fibertypespecifikke fordeling. Det blev ifølge Indklagede konkluderet, at "muskelbiopsier opnået under udøvelse af forskellige tilstande og intensiteter ville tilføje nyttig information til de observerede forskelle i fundet af IL-6-proteinudtryk i skeletmuskler i de forskellige undersøgelser på dette tidspunkt".

Indklagede anfører endvidere, at uanset formen for qPCR-dataanalyse giver IL-6-mRNA-data kun snapshots. Der blev ifølge Indklagede ikke leveret oplysninger om syntese- eller nedbrydningsrater med den anvendte metode, og den "sande" mængde af nyligt syntetiseret IL-6 som respons på fysisk aktivitet var derfor ukendt.

Indklagede gør gældende, at δ-δ-Ct-metoden blev betragtet som en standardmetode til vurdering af kvantitative qPCR-data på tidspunktet for den eksperimentelle del af studiet. Ifølge Indklagede anvendte flere andre undersøgelser på tids-

punktet således nøjagtig den samme metode til vurdering af kvantitative qPCR-data.

Indklagede påstår, at uoverensstemmelser mellem artikel 1 og 2 - navnlig vedrørende IL-6-protein i skeletmuskler - faktisk blev diskuteret i artikel 2, og det blev konkluderet, at forskelle i modus og intensitet muligvis spillede en rolle.

Indklagede gør gældende, at hverken alder, højde, BMI, eller maksimal effekt (Pmax) afveg statistisk, når man sammenlignede de to grupper. Dette kunne ifølge Indklagede have været anført tydeligere, selvom sammenligninger mellem grupper var tydeliggjort i den nederste del af tabel 1, som indeholder plasmavitaminkoncentrationer. Indklagede anfører, at forfatterne er enige i, at BMI-enheden er forkert angivet (et minus mangler således i den trykte udgave af manuskriptet).

Angående det femorale *"blood flow"* gør Indklagede gældende, at den anvendte two-way ANOVA-test ikke viste statistisk forskel grupperne imellem, men alene indflydelsen af tid. Der blev ifølge Indklagede senere (i ph.d.-afhandlingen ved Fischer CP, 2005) udført supplerende sammenligninger ved hjælp af en *"area under curve"*-metode, men dette viste stadig ikke nogen statistisk signifikant forskel mellem grupperne ($p = 0,134$). Indklagede påstår, at når der reguleres for arbejdsbyrden, var den tilsyneladende forskel i det femorale *"blood flow"* - når man sammenlignede grupperne - endnu mindre ($P = 0,360$).

5.4 Artikel 3

5.4.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"*.

Vedrørende studiepopulationen gør Klager gældende, at det ikke er klart, om der i studie 1 deltog elleve, tolv eller måske atten forsøgspersoner, selvom det i metodeafsnittet blev præciseret, at antallet var elleve. Ifølge Klager fremgår det af billedteksten til figur 1 og 3, at seks individer blev inkluderet i hver af de to grupper (trænende eller hvilende). Ifølge Klager opstår der herved mistanke om, at en forsøgsperson kan have været udelukket, uden at det er blevet omtalt, fordi det ville være naturligt at have lige mange forsøgspersoner i de to grupper.

Klager gør endvidere gældende, at i artiklerne 1 og 4 gennemførte 18 forsøgspersoner (12 trænende og 6 hvilende) en protokol identisk med den, der anvendtes i den foreliggende undersøgelse (træning og gentagne biopsier i 24 timer). Karakteristika for personerne i de tre artikler var ifølge Klager bemærkelsesværdigt ens (alder, højde, vægt og maksimale iltoptagelse) – et forhold, der fører til spørgsmålet om, hvorvidt personerne (og følgelig vævsprøverne) anvendt i den foreliggende undersøgelse var en undergruppe af de personer, der deltog i artikel 1 og 4. Klager påstår, at materialet undersøgt i de tre artikler dybest set er identisk.

Klager gør hertil gældende, at mistanken om, at de tre undersøgelser repræsenterede det samme materiale, er yderligere understøttet af, at det i den foreliggende arti-

kel (s. 511) ifølge Klager blev anført, at "IL-8-protein ikke blev udtrykt i muskelvæv før træning (n = 12) ", hvilket indikerer, at træningsgruppen samlet omfattede 12 personer. Klager påstår, at det fremgår af metodeafsnittet, at der i artikel 4 deltog 12 forsøgspersoner i træning, mens 6 personer hvilede. Billedteksten til figur 1 angiver ifølge Klager 6 trænende og 5 hvilende personer svarende til det antal, der er angivet i metodeafsnittet i artikel 3.

Vedrørende IHC anfører Klager, at data blev illustreret ved et snit farvet for IL-8-protein fra hvert af de seks tidspunkter, hvor en muskelbiopsi blev udtaget (fig. 2). Hertil blev to snit 2-4 gange forstørret, og et snit farvet for forskellige fibertyper vist. Klager gør gældende, at det ikke blev angivet, hvorledes snittene blev udvalgt, dvs. fra en eller flere personer, eller vurderet (af én undersøger? blindet?). Klager påstår endvidere, at snittene alle var af ringe kvalitet og ikke bekræftede teksten, hvori det angives, at IL-8 blev udtrykt i cytoplasma, membraner (hvilke?), cellekerner, og periodisk (betydning?) i endotelet.

Klager påstår, at det i teksten (s. 511) blev oplyst, at der 21 timer[5] efter træning var en stærk immunreaktion for IL-8, mens det i teksten til figur 2 blev oplyst, at farvningen var let øget på dette tidspunkt. Klager gør endvidere gældende, at snittet, der repræsenterer tidspunktet 21 timer[6], synes at være det samme som det, der repræsenterer 0 timer (prætræning) tidspunktet. Og dette snit blev ifølge Klager også anvendt i artikel 5, hvor det i figur 3D blev benyttet til at illustrere tilstedeværelsen af IL-6-receptorprotein i muskelfibermembraner.

Klager påstår, at det fremgik af diskussionsafsnittet (s. 513) og af konklusionen (s. 514), at træning inducerede en markant stigning i IL-8-mRNA i muskelfibrene. Men den anvendte qPCR-analyse tillader ifølge Klager ikke lokalisering af den målte mRNA.

Klager gør endvidere gældende, at der desuden kun blev rapporteret antal gange øgning i mRNA i forhold til prætræningsværdier. Klager påstår, at den kritiske tærskelværdi/antal kredsløb, der er nødvendige for at nå detektion (Ct-værdier) med analysen, skulle have været rapporteret, for at læseren kunne vurdere, hvor stor en cellepopulation, der kunne bidrage til mRNA-målinger. Endvidere kræver fravær af IL-8-protein (ifølge histokemi) i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile en nærmere forklaring ifølge Klager.

Vedrørende beregning af IL-8-frigørelse fra benet gør Klager gældende, at forskelle i "Femorale veno-arterielle plasmakoncentration" (i fig. 5 med den forkerte enhed:. ng / min) fejlagtigt blev multipliceret med blodgennemstrømning i benet i stedet for med plasmastrøm. Klager finder det i øvrigt overraskende, at den tilsvarende beregning for IL-6 frigivelse blev korrekt udført i den foregående artikel med samme seniorforfatter (artikel 2).

Klager påstår, at der midtvejs i træningsperioden er fundet en signifikant stigning i IL-8 frigivelse over basalniveauer, men at IL-8 tenderer til at blive optaget i benet

[5] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer.
[6] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer.

snarere end at blive frigivet til blodbanen før og efter dette tidspunkt, ved hvile og under træning og restitution. Dette mønster er ifølge Klager ganske usædvanligt, men forfatterne har ikke kommenteret det.

Klager gør gældende, at forfatternes konklusion om, at muskelafledt IL-8 kan "udøve sin virkning enten endokrint eller parakrint" (s. 514), ikke kan begrundes i deres resultater, selvom denne konklusion er tentativ.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at i forhold til rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for basalværdier ikke angivet.

5.4.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" (og tabel 1) med hensyn til studiepopulation.

Indklagede gør gældende, at den del af IHC-undersøgelsen, der klages over, blev udført af Medforfatter 1.

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne - som nævnt ovenfor – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og derefter trak artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne gjorde den antagelse i diskussionen, at stigningen i muskulær IL-8-mRNA svarede til, at IHC-billedet viste en stigning i muskulær IL-8-protein.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-niveauer. Indklagede gør endvidere gældende, at IL-8-Ct-niveauer gik fra 36 (præ) til 31 (post) i forbindelse med træningsundersøgelse og fra 34 (præ) til 27 (post) i den 2-benede knæ-extensor-træningsmodel.

Indklagede anfører, at Ct-niveauer før træning kun ville udgøre <10 mRNA-kopier pr. celle, selvom proteinniveauet ville forventes at være lavt.

Indklagede påstår, at Klager er forvirret, når han sammenblander måling af netto IL-6-frigivelse og netto IL-8-frigivelse (og den respektive anvendelse af plasma og blodgennemstrømning). Hvad angår IL-6 har en undersøgelse ifølge Indklagede antydet, at dette cytokin ikke interagerer med de røde blodlegemer (Castell 1988, Eur J Biochem 177: 357-361). Indklagede gør gældende, at det er derfor, forfatterne bruger plasma flow til at beregne IL-6-nettofrigivelse fra et arbejdende ben.

Indklagede anfører, at IL-8 på den anden side er kendt for at interagere tæt med de røde blodlegemer (Van der Laken 1998, Rennen 2003). Derfor er det ifølge Indklagede mest hensigtsmæssigt at benytte blodgennemstrømning ved beregningen af

netto IL-8-frigivelse, og hvis plasmastrøm var blevet anvendt, ville nettofrigivelse være blevet undervurderet med en faktor omkring 2.

Indklagede gør gældende, at det er korrekt, at en lille nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben kun blev observeret efter 1,5 timers træning, og at det også er korrekt, at forfatterne brugte blodgennemstrømningen og ikke plasmastrømning ved beregningen af nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, hvilket ifølge Indklagede er den korrekte måde at udføre målingen på.

Indklagede påstår, at der ikke var en signifikant frigivelse eller optagelse af IL-8 på tværs af benet på noget tidspunkt - bortset fra ved 1,5 timers træning. Indklagede gør gældende, at Klagers bemærkning om, at figur 5D kan antyde, at IL-8 blev optaget i musklen på andre tidspunkter, ikke blev støttet af statistikken (som også nævnt i artiklen på side 513), og forfatterne fandt ikke nogen grund til at diskutere dette yderligere (en observation, som forfatterne mener, repræsenterer analytisk varians).

Indklagede gør gældende, at forfatterne klart konkluderede, at IL-8 synes at udøve sin virkning lokalt i det arbejdende ben (p. 514), og at det er korrekt, at de skriver endokrin eller parakrin måde blot 17 linjer over denne konklusion - det burde selvfølgelig have været autokrin eller parakrin måde (hvilket ifølge Indklagede ville være indlysende for de fleste uvildige læsere). Den kendsgerning, at forfatterne ikke så nogen systemiske stigninger i plasma-IL-8 (som også observeret af andre grupper) og kun en forbigående og mindre nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, blev ifølge Indklagede drøftet indgående i artiklen og i den samlede konklusion af undersøgelsen (sidste fire linjer s. 514).

Indklagede anfører, at selvom der er en overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i den foreliggende undersøgelse, har forfatterne en mistanke om, at IHC-data kan være fejlbehæftede, og derfor har de trukket artiklen tilbage.

Indklagede gør gældende, at IHC-data ikke var afgørende for artiklens konklusion.

Indklagede fastholder, at IL-8-data blev fremlagt og diskuteret på en afbalanceret måde i betragtning af tilgængelig litteratur, og at konklusionerne i artiklen er fuldt berettigede.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at den manglende præcision i angivelsen af antallet af forsøgspersoner alene er en fejl og ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører således, at det fremgår tydeligt fra selve teksten i resultatafsnittet og i figurteksterne til figur 1 og 3, samt af selve figuren, at der er tale om exercise-gruppen og figurteksternes n=6 refererer hertil. Indklagede anfører endvidere, at forfatterne har skrevet forkert i resultatafsnittet, hvor der skrives n=12 i stedet for n=11.

5.5 Artikel 4

5.5.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres"*.

Klager anfører, at de histokemiske resultater blev præsenteret i figur 2 og figur 3 som henholdsvis Metallothionein-udtryk (MT-udtryk) og udtryk af den oxidative stressmarkør Nitrotyrosine (NITT). Ifølge Klager illustrerede figurerne et tidsforløb ved at vise et snit af en muskelbiopsi fra hvert tidspunkt, men i figur 3 var snittet, der repræsenterede musklen efter 3 timers træning (fig. 3D) det samme som det, der viste musklen 3 timer efter træning (fig. 3F), og det samme snit blev anvendt i artikel 1 til illustration af IL-6-udtryk i muskler 21 timer efter træning (fig. 1H).

Klager gør gældende, at det ikke er klart, hvordan de fremlagte snit blev udvalgt og bedømt. Der blev ifølge Klager ikke lavet forsøg på at kvantitere farvning, men alligevel blev udtrykket "ubetydelig immunreaktivitet" anvendt. Klager påstår, at det ikke på nabosnit blev undersøgt, om den observerede variation i metallothioneinindhold mellem fibre blev ledsaget af variation i NITT, selv om konstateringen af anstrengelsesudløst MT-udtryk blev tilskrevet oxidativt stress.

Klager påstår, at der som nævnt ovenfor (se artikel 3 "subject population") er en uoverensstemmelse mellem antallet af deltagere angivet i metodeafsnittet (12 trænende og 6 hvilende = 18) og forklaringen til figur 1 om MT-mRNA (6 trænende og 5 hvilende = 11). Desuden påstår Klager, at der er mistanke om, at personer og muskelbiopsier var identiske med de i artikel 1 og 3 nævnte - og også overlappende med dem i artikel 5 (se nedenfor). Persondata præsenteret i de tre artikler er således ifølge Klager forenelige med denne mistanke.

Ifølge Klager blev det nævnt på s. 480, at mRNA-niveauer næppe var påviselige, dvs. at de grundlæggende ikke kunne kvantiteres i hvile, men ikke desto mindre blev antal gange øgning ved motion beregnet, og Ct-værdier burde ifølge Klager have været medtaget.

Klager gør gældende, at konklusionen i abstrakt og i begyndelsen og slutningen af diskussionsafsnittet om, at MT-mRNA udtrykkes i både type 1 og 2 muskelfibre efter træning, ikke retfærdiggøres af resultaterne, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at basalværdier som i denne artikel angiveligt ikke er kvantiterbare, og dette medfører ifølge Klager, at det er åbenlyst betænkeligt at anvende foldændringer.

5.5.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke har nogen bemærkninger til IHC, idet dette arbejde i sin helhed blev udført af Medforfatter 1. Forfatterne har ikke selv ekspertise i IHC, hvilket er grunden til, at de samarbejdede med Medforfatter 1 vedrørende dette element.

I forhold til studiepopulation henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1. Ifølge Indklagede informerede forfatterne læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Indklagede gør gældende, at MTII-mRNA-data i figur 1 er beregnet og præsenteret som MTII/Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-ratioer (GAPDH-ratioer), idet prætræningsniveauerne næppe var påviselige. Men for at lette forståelsen for læseren blev en omtrentlig antal gange øgning ifølge Indklagede præsenteret i resultatafsnittet. Indklagede gør gældende, at læseren fuldt ud var i stand til, ud fra ratioer vist i figur 1, selvstændigt at bedømme antal gange øgning, og der var således ingen form for vildledning af læseren.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsierne opnået fra musculus quadriceps, som repræsenterer en blanding af type 1- og type 2-fibre. Indklagede gør gældende, at da MT-proteinet syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel mellem fibertypernes evne til at udtrykke MT.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men at de ikke i første omgang fandt nogen grund til at mistænke Medforfatter 1's data. Der var ifølge Indklagede overensstemmelse mellem qPCR- og IHC-data i artiklen.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at det ikke kan anerkendes, at oplysningerne om forsøgspersoner i artiklen er behæftet med fejl. Indklagede anfører i den forbindelse, at målinger for MTmRNA-udtryk alene blev udført på elleve personer, hvilket efter Indklagedes opfattelse beskrives i figur 1, hvor det klart fremgår, at der for denne undersøgelse er tale om n=6 (exercise) og n=5 (rest). Indklagede gør gældende, at grunden hertil er, at materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret og således kun var til rådighed for så vidt angik n=6 (exercise) og n=5 (rest).

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Medforfatter 1 er artiklens førsteforfatter og har en særlig interesse i artiklens emne. Ifølge Indklagede stod Medforfatter 1 for indsendelse af artiklen og korrespondancen med tidsskriftet. På denne baggrund må Medforfatter 1 efter Indklagedes opfattelse anses som seniorforfatter af artiklen.

5.6 Artikel 5

5.6.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6"*

Klager påstår i forbindelse med studiepopulationen, at der i en af de humane undersøgelser anvendes den samme ergometerøvelsesprotokol og den samme tidsplan for blodprøve og vastusmuskel-biopsitagning, som er anvendt i artiklerne 1, 3 og 4. Dette er ifølge Klager desuden foreneligt med nogle af de antal af undersøgte, der er anført i artiklerne 3 og 4. Ifølge Klager trænede seks forsøgspersoner, mens kun fem forsøgspersoner hvilede i forsøgsperioden i denne protokol. Klager gør gældende, at de præsenterede persondata tyder på, at studiepopulationer og vævsmateriale var identiske i de fire undersøgelser.

Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Klager påstår, at det af diskussionsafsnittet fremgår, at de opnåede plasma-IL-6-niveauer var højere i infusionssystemforsøg (se nedenfor) end i træningseksperimenter, selvom målinger af plasmakoncentration ikke var blevet nævnt tidligere i artiklen. De målinger, der henvises til, er således ifølge Klager muligvis de målinger, der præsenteres i artikel 1.

Hvis materialet til de 4 artikler kom fra den samme eksperimentelle undersøgelse, blev dette ifølge Klager ikke nævnt i artikel 5, og artiklerne 3 og 4 blev ikke citeret, mens henvisningen til artikel 1 ikke nævner et tæt forhold til den nærværende undersøgelse.

Klager påstår, at recombinant humant IL-6 eller saltvand blev indsprøjtet i arteria femoralis i det andet studie, hvilket ifølge Klager synes at være en uetisk fremgangsmåde, hvis det ikke er begrundet i et andet formål end det i den nærværende undersøgelse. Det blev ikke nævnt, hvorfra blodprøverne blev taget. Klager henviser til en forudgående undersøgelse af *"FFA kinetics"* fra Indklagedes laboratorium, hvor arteria femoralis blev anvendt til infusioner identiske med dem i den foreliggende undersøgelse, mens blod blev udtaget fra den anden arteria femoralis, (van Hal et al, J Clin Endocrinol Metab 88: 3005-3010, 2003). Ifølge Klager synes personkarakteristika og plasma-IL-6-koncentrationer at være identiske i de to undersøgelser. Klager påstår, at der er mistanke om, at de to artikler var baseret på samme undersøgelse, selv om det ikke nævnes i artiklerne.

Klager gør gældende, at det snit, som anvendes til at illustrere IL-6-receptor tilstedeværelsen 21 timer efter IL-6-infusion (fig. 3D)[7], er det samme snit, der anvendes i artikel 3 for at illustrere tilstedeværelsen af IL-8 i muskel før (fig. 2A) og 21 timer efter (fig. 2G) træning. Det blev ifølge Klager ikke anført, hvordan snittene blev udvalgt til illustration (f.eks. om de repræsenterer den samme per-

[7] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer.

son på alle tidspunkter?) og heller ikke, hvordan de blev evalueret (f.eks. "blindet", af mere end en undersøger?).

Klager gør gældende, at det i diskussionsafsnittet blev oplyst, at IL-6-receptoren blev udtrykt ensartet i både type 1 og type 2 muskelfibre, men at der ikke blev præsenteret dokumentation for dette, og i metodeafsnittet blev farvning for fibertyper ikke nævnt. Mens en meget langvarig stigning i IL-6-receptor-mRNA efter træning blev modsvaret af en forøgelse i farvningen af receptoren i plasmamembranen, blev en forøgelse i receptorfarvning som respons på IL-6-infusion ikke fulgt af en forøgelse i mRNA.

Klager påstår, at Western blot af IL-6-protein ville have været hensigtsmæssigt for at understøtte de histokemiske fund.

I forbindelse med IL-6-receptor-mRNA gør Klager gældende, at evaluering af data i de humane forsøg er vanskeliggjort af, at værdier blev rapporteret som "fold-changes" fra ikke-rapporterede basisniveauer. Klager påstår, at Ct-værdier skulle have været præsenteret.

Klager gør gældende, at hvis museeksperimentet skulle være reproducerbart for andre, burde svømmebetingelserne have været bedre beskrevet (dvs. vanddybde, antallet af svømmende mus samtidigt pr. vandoverfladeareal). Klager gør endvidere gældende, at fordi skeletmuskulatur varierer, skal den præcise muskel, hvorfra prøver blev udtaget, oplyses.

Klager gør i forhold til konklusionen i artiklen gældende, at motion ikke fremkalder et fald i IL-6-niveauer.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at ved rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for basalværdier ikke angivet.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at forsøgspersonerne i "infusions-studiet" i artiklen er de samme som optræder i en tidligere artikel,[8] uden at denne tidligere anvendelse oplyses i nærværende artikel.

5.6.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser vedrørende studiepopulationen til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1.

[8] Van Hall et al., 'Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans', J Clin Endocrinol Metab 88 (7), 2003, 3005-3010.

Indklagede gør gældende, at for at undgå dobbelt-offentliggørelse af data, rapporterede forfatterne (men viste ikke) plasma-IL-6-niveauer fra den oprindelige undersøgelse, og de anførte den korrekte reference.

Indklagede anfører vedrørende Klagers bemærkning om fig. 3D, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere humant studie for at undersøge et nyt videnskabeligt spørgsmål. Ifølge Indklagede inkluderede forfatterne referencen fra denne undersøgelse i diskussionen (ref. 38), men de nævnte ikke den oprindelige undersøgelse i metodeafsnittet.

I forhold til Klagers påstand om uetisk udførelse af undersøgelsen gør Indklagede gældende, at undersøgelsen er blevet godkendt af den etiske komité.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsier opnået fra musculus quadriceps, der repræsenterer en blanding af type 1 og type 2 fibre. Indklagede gør gældende, at idet IL-6-receptorprotein syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel i fibertypeudtryk.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende Ct-værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at Ct-værdien for IL-6-receptor-mRNA i gennemsnit er 33,5 før træning, mens den er 31,3 5 timer efter træning, hvilket ifølge Indklagede viser en klar stigning i mængden af IL-6-receptor-mRNA.

Indklagede påstår i forbindelse med beskrivelsen af museeksperimentet, at detaljeringsgraden er en vurderingssag.

Indklagede anfører, at forfatterne i begyndelsen af diskussionen skrev følgende:

"Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. 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). Expression of the IL-6 receptor may therefore be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse".

Det er Indklagedes opfattelse, at dette afsnit er selvforklarende.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men den konklusion, at udøvelsen regulerer IL-6-receptor-mRNA-udtryk, er solid.

Indklagede bemærker, at forfatterne har ikke-publicerede data, der viser, at humane muskelbiopsier og humane primære muskelcellekulturer udtrykker IL-6-receptorprotein målt ved Western blot (Scheele et al, ikke-publicerede data).

5.7 Artikel 6

5.7.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles"*

Klager påstår, at der i modsætning til artikel 1 i den foreliggende undersøgelse blev fundet IL-6 i hvilende muskelfibre, og at denne væsentlige forskel mellem fund i den foreliggende og tidligere undersøgelse ikke blev nævnt af forfatterne, og at der derfor ikke blev gjort forsøg på forklaring heraf.

Klager gør gældende, at der i titel, abstrakt og i slutningen af diskussionsafsnittet lægges vægt på specificiteten af cytokinudtrykket i forskellige muskelfibertyper, mens budskabet i starten af diskussionsafsnittet er mere tvetydigt. Klager påstår, at det ikke er muligt for læseren at evaluere de underliggende beviser, da det ikke fremgår, hvordan snit blev evalueret (antal fibre per snit - og om det skete af mere end én undersøger), og forsøg på at kvantitere fundene blev ej heller forsøgt.

Diskrepansen mellem indholdet af cytokin-mRNA og protein blev ifølge Klager foreslået at bero på en posttranskriptorisk regulering, men Klager påstår, at for at retfærdiggøre hovedkonklusionen om cytokinudtrykkets fibertypespecificitet samt for at belyse diskrepansen i cytokinprotein og mRNA burde *"in situ hybridisering"* være foretaget og sammenlignet med fibertypesammensætningen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at Myosin Heavy Chain1-mRNA-niveauet (MHC1-mRNA-niveauet) afspejlede det tilsvarende proteinniveau vurderet ud fra fibertyper. Klager påstår, at dette ikke er helt korrekt, idet indholdet af dette protein var betydeligt højere i soleus sammenlignet med vastus lateralis-musklen, mens det tilsvarende ikke var tilfældet for mRNA-indholdet.

Klager henviser til kommentaren til artikel 7 og 10 vedrørende genbrug af materiale og data.

5.7.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede anfører, at som tidligere påpeget antager Klager, at IHC-teknikken er kvantitativ, hvilket ifølge Indklagede er forkert. Indklagede påstår, at styrken ved brug af IHC er, at den tilvejebringer information om lokaliseringen af et givent protein.

Indklagede gør tillige gældende, at optimal farvning afhænger af en række faktorer, herunder antistoffortyndingen, farvestoffer, præparation og/eller fiksering af celler/væv, samt inkubationstiden ved antistof/reagensfarvning. Ifølge Indklagede er IHC ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure. Om et lav-udtryk er synlig i billedet eller ej afhænger ifølge Indklagede af forskellige tekniske forhold, samt hvordan fotogra-

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

fering og den følgende billedredigering udføres. Indklagede gør gældende, at den omstændighed, at et protein vurderet ved en kvalitativ metode er synlig i et studie udført i 2005 og ikke i et andet studie gennemført i 2002, ikke er et oplagt emne til diskussion.

Indklagede gør gældende, at parallelle snit blev bedømt, og at forfatterne ikke gjorde forsøg på at kvantitere, hvor mange muskelfibre der ville udtrykke et givet cytokin.

Indklagede henviser til egne bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at brug af *"in situ hybridisering"* ville have muliggjort bestemmelse af, om muskelfibre i sig selv producerede/udtrykte cytokinprotein, hvorimod denne teknik ikke ville tillade forfatterne at konkludere noget omkring den posttranslatoriske modifikation.

Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Indklagede gør gældende, at forfatterne har vist, at triceps-, quadriceps-, og soleus- musklerne er forskellige med hensyn til den relative fordeling af type 1 og 2 fibre. Hvad angår MHC2-mRNA, fandt forfatterne ifølge Indklagede den forventede fordeling, hvorimod de havde forventet at finde et lidt højere niveau af MHC1-mRNA i soleus-musklen. Indklagede gør gældende, at en sådan biologisk variation ikke er sjælden, og at man kunne argumentere for, at det ville være ude af proportioner at drøfte dette i detaljer.

Indklagede gør gældende, at da det var CIM-personale, der udførte alle eksperimenter, finder Indklagede det usandsynligt, at Medforfatter 1 har kunnet påvirke konklusionen fra dette studie.

5.8 Artikel 7

5.8.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscle"*.

Klager gør gældende, at forsøgspersonerne, eksperimentelle protokoller og materialet, der anvendes i artiklen, er det samme, som anvendes i artikel 6 (og artikel 10) og at samme data var inkluderet i begge (alle tre) artikler. Dette genbrug er ifølge Klager ikke rapporteret i nogen af artiklerne.

Ifølge Klager baserer artiklen sig i vid udstrækning på en sammenhængsanalyse (correlation analysis) mellem på den ene side mRNA-indholdet i forskellige metaboliske gener bestemt ved muskelbiopsier og på den anden side % type 1 fibre i biopsierne. Klager påstår, at målinger fra alle forsøgspersoner og de tre muskler var inkluderet i hver analyse. Klager gør gældende, at dette ikke er den korrekte statistiske tilgang, da hvert individ kun kan bidrage med et par målinger til analysen.

Klager gør endvidere gældende, at artiklens konklusion om, at visse metaboliske gener er fibertypespecifikke, ikke er understøttet af sammenhængsanalysen. Til støtte for sin påstand anfører Klager, at man i artiklen fandt signifikante sammenhænge mellem mRNA og % type 1 fibre, fordi % type 1 fibrene varierede meget, selvom det tydeligt fremgår af dataplottene, at en sådan sammenhæng ikke fandtes i de individuelle muskler.

Klager påstår endvidere, at data fra soleus-musklen hos en af de syv forsøgspersoner ikke blev inkluderet i sammenhængsanalysen, og at begrundelsen herfor ikke blev fremført i artiklen.

5.8.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og at forfatterne ikke havde til hensigt at skjule dette.

Indklagede gør endvidere gældende, at bestemmelsen af MHC-fibertypefordeling i de tre muskler ikke var et nyt fund i nogen af artiklerne og blot blev brugt som bekræftende information for at demonstrere, at de aktuelle prøver kunne benyttes som en model for undersøgelse af MHC-fibertypefordelingens betydning for indholdet af mRNA for udvalgte metaboliske proteiner.

Indklagede erklærer sig enig i, at der er mange måder, hvorpå data fra forskellige subgrupper kan visualiseres. I den forbindelse gør Indklagede gældende, at præsentationen af data i artiklen er meget gennemsigtig, idet hvert individuelt datasæt er vist.

5.9 Artikel 8

5.9.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle"*.

Ifølge Klager fremgår det af beskrivelsen i metodeafsnittet, at farvning af IL-8-receptoren og efterfølgende undersøgelse og registrering følger samme procedurer, som anvendtes i de forudgående artikler: "primary antibody against receptor, detection by secondary biotinylated antibody and streptavidin-biotin-peroxidase complex; examination by light microscopy".

Klager påstår, at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet.

Ifølge Klager blev resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden tidligere var blevet beskrevet.

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

Klager gør således gældende, at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet.

Klager gør endvidere gældende, at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (eksempelvis af mere end en person eller blindet)

Ifølge Klager burde Western blot af receptorproteinet være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile.

Klager anfører, at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel. Klager gør gældende, at dette er i modstrid med figur 2, hvoraf det ifølge Klager fremgår, at receptoren primært var begrænset til sarcolemma (membran der omgiver muskelfibrene) eller det tilstødende cytoplasma.

Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Klager anfører endvidere, at artiklen konkluderer, at 21 timer efter træning[9] var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til niveauet før træning. Dette er ifølge Klager i modstrid med figur 2.

Klager gør gældende, at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lavt udtrykt eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter (s. 236 i artiklen), er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne.

Ifølge Klager var en anden konklusion i artiklen, at "*exercise induces CXCR2 mRNA and protein expression in the vascular endothelial cells of the muscle fibers (cf. Abstract)*". Klager påstår i den forbindelse, at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført.

Ifølge Klager fremgår det af diskussionsafsnittet, at de foreliggende fund af forøgelse af IL-8-receptor-mRNA og protein i muskel er forbundet med fundet i artikel 3 af en udledning af IL-8 fra muskel, og det foreslås, at IL-8 har en lokal rolle i muskel ("*local role of IL-8 in muscle*"). Klager gør i den forbindelse gældende, at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun blev fundet i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel først fandtes efter træning.

Klager påstår, at implikationen af fortolkning af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret. Klager gør endvidere gældende, at det lave CXCR2-RNA-niveau ikke var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1. Dette kan ifølge Klager ikke vise ratioer mellem målinger i absolutte mål, men er formentlig i stedet udtryk for brugen af en form for normaliseringsprocedure, der ikke er nærmere beskrevet.

[9] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer.

Klager gør gældende, at data blev præsenteret som geometrisk middelværdi ± S.E.M. (*standard error of the mean*), men ifølge Klager er spredningen i figur 1 symmetrisk omkring middelværdierne.

5.9.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede påstår sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at IHC-undersøgelsen af skeletmuskelsnit for CXCR2 som vist i figur 2 blev foretaget af Medforfatter 1. Indklagede anfører i den forbindelse, at der kunne være anført flere detaljer i metodeafsnittet.

I forhold til Klagers påstand om, at Western blot burde være foretaget, gør Indklagede gældende, at deres laboratorium ikke kunne udføre Western blot på daværende tidspunkt.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-udtryk.

Indklagede gør gældende, at det tydeligt fremgår af figur 1, at spredningen ikke er symmetrisk. Dette stemmer ifølge Indklagede overens med det faktum, at når data udtrykkes som geometriske middelværdier, er spredningen ikke symmetrisk.

Indklagede påstår, at der er overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i studiet. Indklagede anfører dog, at det usikkert, hvorvidt man kan stole på IHC, da denne blev foretaget af Medforfatter 1.

Indklagede gør gældende, at forfatterne er overbeviste om, at træning opregulerer udtrykket af CXCR2-mRNA-niveauer, da de har reproduceret disse resultater i museeksperimenter, hvor der demonstreres en robust forøgelse af CXCR2 i skeletmuskelen (Pedersen et al, data not published).

5.10 Artikel 9

5.10.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases"*.

Klager påstår, at det i artiklen gentagne gange anføres, at kontroller blev matchet med patienter efter alder, køn og BMI. Ifølge Klager, indikerer udsagnet i metodeafsnittet, om at kontrolprøver blev ekskluderet som følge af højere BMI end 30, dog, at en ægte ("genuine") matchningsprocedure ikke blev foretaget. Klager påstår endvidere, at kontrolindividerne ikke blev tilfældigt udvalgt, og derfor er den statistiske analyse for forskelle i alder, køn og BMI mellem patienter og kontrolprøver ikke korrekt.

Klager gør gældende, at rationalet i artiklen for at inkludere rygere i kontrolgruppen, selvom et inklusionskriterium for patienter var ikke-rygning i mindst 2 må-

neder, er uklart, og at data ikke blev diskuteret vedrørende påvirkningen af vedvarende rygning.

I forhold til at fire patienter ifølge Klager var i behandling med perorale steroider, gør Klager gældende, at det ikke blev rapporteret, hvorvidt cytokinforekomst var forskellige for disse og andre patienter.

Klager gør gældende, at det er forvirrende, at ATPase-farvning for fibertypeidentifikation beskrives i to forskellige dele af artiklen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at muskelsnit blev farvet for IL-8 (s. 164). I den forbindelse gør Klager gældende, at det er overraskende, at IL-8-resultater, i modsætning til IL-18-resultater, ikke blev rapporteret og sammenlignet med gruppens tidligere IL-8-fund.

Klager påstår, at der er en diskrepans mellem figur 3 og figur 4. Ifølge Klager illustrerer figur 3, at IL-18- og Caspase-1-niveauer var meget lave eller fraværende i muskelfibre fra raske forsøgspersoner, hvorimod der var et forøget udtryk af disse peptider i patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (COPD), hovedsagligt forekommende i type 2 fibre. Ifølge Klager illustrerer figur 4, at TNF-α og IL-6-indhold også var meget lavt i kontrolprøverne, hvorimod en forøgelse af TNF-α blev fundet i patienter, hovedsagligt lokaliseret i type 2 fibre. Ifølge Klager anføres det, at IL-1-β næsten ikke udtrykkes i nogen af grupperne, hvilket er overraskende, idet det anføres, at IL-1-β og IL-18 er nært forbundne, og begge aktiveres af Caspase-1, hvilket var forøget i COPD-patienter.

Ifølge Klager var IL-18-mRNA-niveauer i muskel – vist i figur 2 uden enheder – også højere i patienter end i kontrolprøverne. Klager gør gældende, at i modsætning til denne overensstemmelse mellem mRNA og protein blev en signifikant forskel af lignende størrelsesorden i IL-18-mRNA mellem rygende og ikke-rygende kontrolprøver (fig. 2) ikke ledsaget af en forskel mellem disse grupper i histokemisk påvist IL-18-protein (fig. 3). Dette fund blev ifølge Klager ikke diskuteret.

Ifølge Klager blev der også observeret manglende overensstemmelse mellem mRNA- og proteinudtryk for TNF-α, hvor mRNA-niveauer i muskel var mindst lige så høje i kontrolprøverne som i patienterne (fig. 2). Ifølge Klager blev det antydet, at dette muligvis reflekterede en negativ *feedback* af forhøjet TNF-protein på TNF-α-transskription, men efter Klagers opfattelse ville en sådan mekanisme ikke være i stand til at inhibere en initial øgning i mRNA.

Klager gør gældende, at der også var mangel på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund, for så vidt angår IL-6, hvilket forfatterne tilsyneladende ikke opdagede. Klager påstår således, at IL-6-mRNA var identisk mellem grupperne (fig. 2), hvorimod histokemisk påvist IL-6-protein blev beskrevet som meget lavt i kontrolprøverne og som reduceret til under kontrolniveau for COPD-patienter. Ifølge Klager kræver de skildrede fund en grundigere beskrivelse af evalueringen af de IHC-data. Endvidere gør Klager gældende, at Western blot skulle være foretaget for at bekræfte de histokemiske fund.

Klager påstår, at de præsenterede værdier for plasmaniveauerne af IL-8[10] er 2-4 gange højere i abstraktet end i figur 1.

Klager gør endvidere gældende, at fordi forøget skeletmuskeludtryk af IL-18 blev fundet i COPD-patienter med normal vægt, blev det konkluderet (jf. abstrakt), at IL-18 potentielt er involveret i COPD-forbundet muskelforfald. Ifølge Klager synes den modsatte konklusion mere oplagt. Klager påstår således, at på trods af forøget IL-18-udtryk var der ikke sket forfald, selv ikke hos to patienter, der modtog oxygen terapi, og seks patienter, der ventede på lungetransplantation. I den sammenhæng er det ifølge Klager overraskende, at en sammenligning mellem de observerede ændringer i forskellige cytokinmålinger og muskelhistologi og de kliniske forhold for patienter ikke blev foretaget.

Klager gør gældende, at der udover manglende enheder for mRNA (figur 2) også mangler enheder for BMI og BMD (tabel 1) og for fiberstørrelse (tabel 2). Herudover gives der ifølge Klager ikke P-værdier i tabel 1.

5.10.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at forfatterne valgte at ekskludere overvægtige patienter. Indklagede påstår, forfatterne besluttede at matche grupperne for BMI med det formål at ekskludere alvorlig slut-stadie COPD.

Indklagede anfører, at forfatterne finder det meget oplagt, at fortsat rygning er et problem/spørgsmål inden for COPD's patofysiologi.

Indklagede påstår, at ekskluderingen af de fire patienter ikke havde indflydelse på nogen inflammationstegn.

Indklagede gør gældende, at selvom forfatterne ikke inkluderede data fra fedtvæv, valgte de at informere læserne om, at der også blev isoleret RNA fra dette væv.

Indklagede erklærer sig enig med Klager i, at informationen vedrørende IL-8-farvning er irrelevant.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende manglen på sammenhæng mellem mRNA og protein.

Indklagede påstår, at plasma-IL-8 ikke blev målt i dette studie.

Indklagede erkender, at IL-18-niveauerne i abstraktet og figur 1 ikke stemmer overens. Indklagede anfører, at forfatterne er meget bekymrede og undskyldende overfor det faktum, at de ikke opdagede denne fejl noget før. Indklagede påstår, at forfatterne af artiklen lavede to analyser af plasma-IL-18, fordi der pga. tekniske fejl manglede værdier i den første analyse. Indklagede gør gældende, at de

[10] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Det er således udvalgets opfattelse, at der skal stå "IL-18" i stedet for "IL-8".

må have blandet de to analyser sammen ved en fejl, således at resultaterne fra analyse nr. to optræder i abstraktet og analyse nr. 1 optræder i figur 1. Indklagede anfører, at forfatterne vil skrive et erratum til tidsskriftet. [11]

Indklagede gør gældende, at ovenstående er en utilsigtet fejl og ikke repræsenterer aktiv manipulation.

Indklagede påstår, at konklusionen er underbygget og balanceret i forhold til formålet med artiklen. Indklagede gør gældende, at man kunne argumentere for, at det ville have været ukorrekt at foretage en analyse af en association mellem IL-18 og f.eks. kapillarisation, idet forfatterne ikke havde opstillet en hypotese herfor.

Indklagede påstår, at P-værdier fremgår af resultatafsnittet.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke fuldt ud kan udelukke, at IHC-data er fejlagtige, idet Medforfatter 1 delvist foretog dette arbejde.

Indklagede påstår, at der i studiet er overensstemmelse mellem qPCR og IHC for IL-18. Indklagede gør endvidere gældende, at artiklens resultater stemmer overens med et andet studie (Plomgaard et al, Diabetologia, 2007 Dec;50(12):2562-71. Epub 2007 Oct 10.), hvor man fandt, at TNF-α-proteinudtryk er øget i muskelbiopsier fra patienter med type 2 diabetes, men at TNF-α-mRNA ikke var øget.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at forskellen i angivne niveauer for IL-18 i abstraktet og figur 1 beror på en fejl, der skyldes, at resultaterne fra en delvist mislykket analyse blev benyttet i figur 1. Indklagede anfører, at udvalget ikke har gengivet Indklagedes forklaring vedrørende dette punkt korrekt. Om interassay-variationen gør Indklagede gældende, at denne selvsagt ikke stemmer overens med de niveauer, der er angivet i figur 1, da disse niveauer stammer fra en kasseret analyse. I tilknytning hertil anfører Indklagede, at laboratoriets interassay-variationskoefficienter er beregnet på baggrund af et større materiale med inklusion af IL-18-ELISA-analyser, der er foretaget over lang tid og under samme forsøgsbetingelser. Den omhandlede fejl er ifølge Indklagede allerede berigtiget ved et erratum til artiklen, hvilket efter Indklagedes opfattelse understøtter, at der alene har været tale om en fejl og ikke uredelighed..

5.11 Artikel 10

5.11.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition"*.

[11] Udvalget bemærker, at der er blevet udstedt et erratum til artiklen. Dette erratum er publiceret online den 13. november 2011.

Klager påstår, at muskelbiopsier og data fra et tidligere studie (artikel 6 og 7) tilsyneladende er blevet genbrugt i denne artikel, uden at der oplyses herom. Til støtte herfor anfører Klager, at protokollen i studie 1 var den samme som i artikel 6 og 7. Klager gør gældende, at det tilsyneladende fremgår af billedteksten til figur 2 og afsnittet vedrørende fibertypesammensætning under resultatafsnittet (s. 310), at den histokemiske undersøgelse kun blev foretaget på 7 forsøgspersoner ligesom i artikel 6 og 7, selv om det i metodeafsnittet anføres, at 14 forsøgspersoner deltog i studiet. Klager gør endvidere gældende, at forekomsten af type 1 fibre i hver af de tre muskler, der blev undersøgt (s. 310), var præcis den samme som i artikel 7.

Klager gør gældende, at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (s. 310). Ifølge Klager rapporteres samme fund i artikel 7, og Medforfatter 1 leverede kun fibertype- og ikke MHC-data. Klager påstår således, at det er uklart, om den oprindelige gruppe fra artikel 6 og 7 bestående af syv forsøgspersoner blev suppleret med syv nye forsøgspersoner, eller om 14 nye forsøgspersoner ikke bidrog til histokemien.

Klager påstår, at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2).

Klager gør således gældende, at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt.

Klager påstår, at det anføres i artiklen, at nabosnit blev farvet for fibertype og identiske fibre henholdsvist farvet for IL-15 og fibertype, angiveligt markeret med stjerne. Ifølge Klager stemmer dette ikke overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske.

Ifølge Klager blev der i figuren (fig. 2) foretaget en sammenligning mellem et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit. Klager gør gældende, at disse snit burde have været nabosnit, hvilket de tydeligvis ikke var. Klager gør endvidere gældende, at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (f.eks. antal af vurderede fibre? mere end en undersøger?).

Klager påstår, at IL-15-mRNA i studie 1 var betydeligt højere i triceps end i soleus-muskel, og at værdier i vastus lå mellem disse, men ifølge Klager viser Western blot og IHC, at IL-15-proteinniveauerne ikke var forskellige for de tre muskler.

Ifølge Klager fandt forfatterne i studie 2 en forøgelse af IL-15-mRNA ved 24 timer, hvorimod man ikke fandt en ændring i IL-15-protein bestemt ved Western blot (histokemi blev ikke foretaget). Klager gør gældende, at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus.

Ifølge Klager blev manglen på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter tilskrevet forekomsten af transskription uden translation, hvilket efter Klagers opfattelse er en meget utilfredsstillende forklaring.

5.11.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at forfatterne inkluderede muskelbiopsier fra 14 individer, som det fremgår af metodeafsnittet. Syv af disse individer var ifølge Indklagede også inkluderet i artikel 6. Indklagede påstår, at der ikke gives reference til artikel 6 i metodeafsnittet, fordi antallet af forsøgspersoner (n) var dobbelt så højt i nærværende studie, og derfor var persondata ikke ens i de to artikler. Indklagede hævder, at forfatterne tydeligt angiver, at støttedata vedrørende fibertypefordeling og IHC relaterer sig til analyser udført på n=7.

Indklagede medgiver, at muskelfibrene i figur 2C er en smule ude af position sammenlignet med figur 2D. Indklagede gør dog gældende, at dette ikke influerer på konklusionen om, at det lader til, at IL-15 udtrykkes ens af fibertyper og i forskellige muskelgrupper.

Ifølge Indklagede har Klager misforstået figur 2. Indklagede gør således gældende, at figurerne er medtaget for at vise et billede med og uden IL-15-farvning (Ba, Bb, Bc)

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret heri.

5.12 Artikel 11

5.12.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes"*.

Klager påstår, at denne artikels resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen. Klager gør således gældende, at en hovedkonklusion i artikel 6 var, at i det basale stadie udtrykkes TNF-α i skeletmuskel, dog kun i type 2 fibre, hvorimod det tilsyneladende fremgår af figur 3, at der ikke kunne demonstreres en TNF-α-farvning ved studie af kontrolpersoner i det basale stadie.

Ifølge Klager konkluderes det i artiklen, at TNF-α er forøget i skeletmuskel fra type 2 diabetikere, særligt i en udefineret undergruppe af type 2 fibre. I forhold til konklusionen i artikel 6 finder Klager det overraskende, at forfatterne fremhæver forekomsten af TNF-α i type 2 fibre frem for det faktum, at tilstedeværelsen af TNF-α i type 1 fibre hos type 2 diabetikerne var i modstrid med deres tidligere fund af, at disse fibre ikke indeholdt TNF-α i raske forsøgspersoner.

Klager gør endvidere gældende, at den markante forskel i TNF-α-farvning af muskelfibre mellem diabetikerne og kontrolpersonerne som vist i figur 3 er i modstrid med de præsenterede Western blot-data, ifølge hvilke TNF-α-proteinindholdet i muskel i gennemsnit var højst dobbelt så højt i diabetikere som i kontrolpersonerne (fig. 2). Klager påstår, at dette faktum ikke blev bemærket.

Klager gør gældende, at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (antal fibre pr. snit, procent af type 2 fibre med forøget TNF-α i diabetikere, mere end en undersøger, og om vævssnittene var kodede for undersøgeren eller ej).

Klager gør endvidere gældende, at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum, der anvendes til at blokere potentielt ikke-specifikke bindinger af de primære og sekundære antistoffer.

Ifølge Klager fandt man i artiklen en 'kløvet' form af TNF-α-protein i muskel i tillæg til membranbundet proTNF-α, og ifølge teksten og de viste blots (fig. 2) var mængderne af proTNF større end dem i den kløvede form. Klager påstår, at dette er i modstrid med figur 2B og C, hvor værdier blev udtrykt i forhold til β-actin-protein, og hvor den omvendte relation ser ud til at gælde. Klager gør endvidere gældende, at det fremgår af resultat- og diskussionsafsnittet, at niveauer for begge former var højere hos diabetikere end hos kontrolpersoner, og at TNF-α var forhøjet i diabetikeres muskler sammenlignet med kontrolpersoner uafhængigt af omfanget af overvægt. Dog fremgår det ifølge Klager af figur 2B og resultatafsnittet, at forskellen ikke var signifikant for proTNF i ikke-overvægtige forsøgspersoner. Klager påstår, at billedteksten til figuren fastslår, at en one-way ANOVA blev benyttet, men at dette står i kontrast til resultatet beskrevet i billedteksten og i statistikafsnittet.

Klager gør gældende, at diskrepansen mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer i artiklen forsøgsvist blev tilskrevet posttransskriptorisk regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback hæmning af mRNA.

Ifølge Klager fremgår det af indledningen og metodeafsnittet, at et "case-control" design blev anvendt. Klager gør gældende, at dette ikke er korrekt, idet kontrolpersonerne blev behandlet som en gruppe og ikke blev individuelt matchet med patienterne.

Klager gør gældende, at VO2 max- og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variable ikke.

Klager gør gældende, at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af, at denne sammenhæng ikke var signifikant for kontrolpersonerne. Klager påstår endvidere i den forbindelse, at sammenhængskoefficienten for diabetikere kun var 0,3, og bedømt ud fra de præsenterede p-værdier skønnes denne værdi meget lav, når der justeres for diverse confounders.

Klager gør gældende, at spredningen på estimatet for adskillige variable var meget lille. Klager påstår således, at det i lyset af de små spredninger er overraskende, at det var muligt at etablere signifikante sammenhænge, f.eks. var 95 % "confidence interval" for sTNFR2 mindre end 2 % i raske forsøgspersoner, og alligevel blev denne variabel signifikant korreleret med HOMA2-IR.

5.12.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at der i studiet er inkluderet klinisk studiemateriale bestående af i alt 199 deltagere (patienter og kontrolpersoner). Ifølge Indklagede fremstår det klart, at mRNA fra muskelbiopsier er opnået fra 84 kontrolpersoner og 83 diabetiske patienter. Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne foretog yderligere analyser (Western blot og IHC) i en sub-gruppe af individer (n=8 i hver af fire grupper), og at denne information videregives til læseren.

Indklagede påstår, at IHC-billedet blev inkluderet for at give et indtryk af, hvorvidt muskelceller udtrykte TNF-protein. Ifølge Indklagede inkluderede fokus for diskussionen ikke IHC-data pga. de mange andre resultater, der fremkom i dette store studiemateriale.

Indklagede gør gældende, at IHC-teknikken ikke er kvantitativ, og derfor er det ikke korrekt at diskutere afvigelser mellem fund opnået ved den kvantitative Western blot-metode og fund opnået ved IHC.

Indklagede anfører, at formålet med artiklen ikke var at beskrive, hvor mange fibre der udtrykker cytokinet, men derimod at få et indtryk af, om cytokiner blev udtrykt af muskelceller. Ifølge Indklagede repræsenterer IHC-figuren støttedata.

Indklagede gør gældende, at pladsmangel gjorde, at forfatterne ikke kunne give dybdegående beskrivelser af de sub-grupper, der undergik yderligere analyse.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke gav alle detaljer ved opsummeringen af data i begyndelsen af diskussionsafsnittet, men at figur 2 ifølge Indklagede giver læseren et klart overblik herom.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende sammenhængen mellem mRNA- og proteinniveauer.

Indklagede anfører, at der blev anvendt et *"case-control"*-design i studiet.

Indklagede gør gældende, at en multivariatanalyse blev foretaget, og at fem forskellige modeller blev præsenteret. Indklagede påstår, at plasma-TNF er signifikant sammenhængende med insulinsensitivitet i alle modellerne. Ifølge Indklagede inkluderede kontrolgruppen ikke individer med forringet glukosetolerancetest og repræsenterer derved en homogen gruppe i forhold til insulinsensitivitet. Ifølge Indklagede medfører dette, at en korrelation mellem plasma-TNF og insulinsensitivitet ikke kan forventes.

Indklagede anfører, at data udtrykkes som middelværdier og SEM.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret.

5.13 Artikel 12

5.13.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation vis activation of AMP-activated protein kinase"*.

Klager gør gældende, at metodeafsnittet ikke nævner kontrolpersoner i hvile, men at sådanne kontrolpersoner nævnes i resultatafsnittet og i billedteksten til figur 1 og 2. Klager påstår, at analysen af hvilekohorten præsenteres, men at oprindelsen og sammensætningen af kohorten ikke beskrives.

Klager påstår endvidere, at usikkerheden vedrørende oprindelsen af studiepopulationen understøttes af, at blodpladetallene i figur 2 ikke gives i absolutte tal - men som en procentdel af baseline-værdierne. Klager gør gældende, at antallet af forsøgspersoner i figur 2 var ti og i figur 1 var otte, hvilket betyder at antallet af forsøgspersoner i figur 2 er højere end antallet beskrevet i metodeafsnittet. Ifølge Klager er det bemærkelsesværdigt, at alder, vægt og højde for de otte forsøgspersoner i artiklen er de samme som de 15 personer i artikel 8.

Klager gør gældende, at det er overraskende i forhold til fundene i artiklen vedrørende Brain-derived neurotrophic factor-protein (BDNF-protein) efter 24 timers træning, at BDNF-protein i trænende forsøgspersoner ikke blev målt hyppigere før og efter 24 timer-punktet, og at det ikke blev målt i hvilende kontrolpersoner.

Klager tvivler på, hvorvidt den observerede 1,5 (-3) gange forøgelse af BDNF-mRNA kan sammenkædes med 50 % forøgelsen af BDNF-protein, fordi tidligere studier af rottemuskulatur ifølge Klager viser, at en 5 gange forøgelse af BDNF-mRNA ikke blev fulgt af en forøgelse af protein. Ifølge Klager styrker det immunoblot, der illustrerer disse fund, ikke tiltroen til målingerne, idet β-actin-indhold og billedkontrast varierer betydeligt mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne.

I forbindelse med at C2C12 "myotubes" blev elektrisk stimuleret til sammentrækning in vitro i timer, påstår Klager, at forfatterne ikke diskuterede den observerede forskel mellem "myotubes" og menneskelig muskel i forhold til fundet af en 70 % forøgelse af både BDNF-mRNA og protein i den afsluttende fase af sammentrækningerne. Ifølge Klager konkluderes det, at det er sandsynligt, at muskelafledt BDNF "works in an autocrine and/or paracrine manner". Klager påstår, at forfatterne ikke nævner, at dette er i modstrid med, at de ikke fandt en forskel i udledningen af BDNF til mediet i sammentrækningsbehandlet versus kontrol C2C12-celler. Klager gør gældende, at fordi data ikke blev vist, kan det ikke vurderes, hvorvidt en udledning overhovedet fandt sted.

Klager påstår, at det i forbindelse med IHC for BDNF-protein ikke rapporteres, hvordan snittene blev udvalgt, hvor mange fibre de repræsenterede, og hvordan de blev vurderet. Ifølge Klager ser farvningen for 24 timer efter træning mærkelig ud og overskrider tilsyneladende 50 % forøgelsen af BDNF fundet ved Western blot. Klager gør gældende, at dette ikke kommenteres af forfatterne.

Klager påstår, at det faktum, at BDNF-mRNA-niveauer i vastus-muskel i studiet formentlig var meget lave, ikke fremgår klart for læseren, fordi niveauerne præsenteres efter en form for normaliseringsprocedure, der ikke bliver beskrevet.

Ifølge Klager kunne en signifikant forøgelse i mRNA-niveau demonstreres ved AUC (*"area under curve"*), men beregningsproceduren og de beregnede antal blev ikke rapporteret.

Klager påstår, at den i bedste fald lave numeriske forøgelse af BDNF-mRNA, bedømt ud fra figur 1, der kun ligger lige over meget lave grundniveauer, ikke kan redegøre for den udbredte forøgelse i intramyocellulær BDNF som indikeret ved IHC-fundene.

I forhold til den ifølge Klager signifikante forøgelse af fedtoksideringen i L6-myotubes stimuleret med BDNF (figur 4) gør Klager gældende, at illustreringen af forøgelsen var misvisende, fordi y-aksen ikke begynder ved nul. Endvidere påstår Klager, at spredningerne var overraskende lave og varierede mellem lignende eksperimenter (SEM var omkring 1,4 % i panel e og op til 4,3 % i panel d).

Ifølge Klager foreslår forfatterne, at BDNF forøger fedtoksidering ved stimulering af skiftevis AMPK og ACC, selv om L6-myotubes-ACC blev fosforyleret ved en lavere dosis BDNF end AMPK (figur 4), hvorimod ACC i isoleret rottemuskel blev fosforyleret tidligere end AMPK ved behandling med BDNF (figur 5).

5.13.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede accepterer Klagers kritik af, at den første del af metodeafsnittet ikke indeholder en præcis beskrivelse af studiematerialet. Indklagede gør gældende, at forfatterne i forbindelse med en tilpasning i forhold til pladskrav ved en fejl udelod beskrivelsen af det ene af to studier. Indklagede påstår, at et studie blev foretaget kun til brug for nærværende artikel, og at dette studie ikke er anvendt i andre publikationer. Studiet inkluderede ifølge Indklagede 10 forsøgspersoner, der trænede, og 10 forsøgspersoner der hvilede. Ifølge Indklagede blev der udtaget muskelbiopsiprøver fra vastus lateralis på tidspunkterne 0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h. Dette materiale ledte ifølge Indklagede til de data, der fremgår af figur 1A, 1B, 1D og figur 2.

Indklagede anfører, at forfatterne vil gøre det pågældende tidsskrift opmærksom på ovenstående.[12]

Indklagede påstår, at forfatterne pga. utilstrækkeligt muskelprotein (pga. nedbrud af fryser) inkluderede materiale fra et tidligere studie (n=8, kun træning) til brug for Western blot. Beskrivelsen i metodeafsnittet i den oprindeligt publicerede artikel refererer ifølge Indklagede til det sidstnævnte materiale.

Indklagede gør gældende, at forskelle i størrelsen af ændringer mellem mRNA- og proteinniveauer er almindelige, idet proteinudtryk involverer en balance mellem translatorisk effektivitet/virkningsgrad og proteinomsætning og stabilitet.

Indklagede påstår, at forfatterne præsenterer data, som de er og uden overfortolkning. Ifølge Indklagede anvendte de AUC efter råd fra deres statistiker.

Indklagede anfører, at det er uklart, hvad Klager mener med "billedkontrast" i forhold til sit klagepunkt om variation mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne vedrørende β-actin-indhold og billedkontrast, idet det repræsentative blot er det originale og ikke sammensat af resultater fra forskellige eksperimenter. Indklagede gør således gældende, at der er tale om et enkelt billede, og derfor kan hver bane ikke være manipuleret i forhold til andre baner.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende autokrin og parakrin signalering. Indklagede gør gældende, at data fra celleforsøgene ikke blev fremlagt, fordi forfatterne ikke fandt nogen ændringer i BDNF i mediet.

Indklagede påstår, at IHC kun blev foretaget for at opnå en indikation af, om BDNF-udtryk kunne være forøget i muskelfibre. Indklagede påstår, at forfatterne valgte at vise IHC-billedet fra den person, der havde det mest påfaldende mRNA-respons. Ifølge Indklagede havde denne person tilsyneladende også det mest udtalte BDNF-proteinrespons. Indklagede gør således gældende, at forfatterne viste det IHC-billede, der bedst underbyggede opfattelsen af, at forøgelsen i BDNF-udtryk 24 timer efter træning rent faktisk var intramyocellulær (figur 1D).

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende reguleringen af mRNA og protein og vedrørende præsentation af mRNA-niveauer som normaliserede værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at synspunktet om, at en Ct-værdi på 37 er en kritisk værditærskel, ikke deles af alle molekylærbiologer. Indklagede gør gældende, at forfatterne beskriver deres data uden overfortolkning.

Indklagede påstår, at der i litteraturen er mange indikationer på, at skeletmuskel i gnavere udtrykker BDNF, og at kontraktioner stimulerer en opregulering af dette udtryk. Indklagede anfører, at forfatterne finder det højest sandsynligt, at menneskelig skeletmuskel responderer på lignende vis, og derfor konkluderer forfatterne, at deres data er konsistente med den publicerede litteratur.

[12] Udvalget konstaterer, at der den 10. januar 2012 er udstedt et erratum til artiklens metodeafsnit.

Indklagede gør gældende, at der intet misledende er ved, at y-aksen i figur 4 ikke starter ved 0. Indklagede påstår, at forfatterne ikke forsøgte at skjule, at aksen omfattede fra 2-2,6 mg/protein/pr. time, hvilket klart indikeres i figuren. Ifølge Indklagede er målingen udtryk for en 'rate' og ikke en akkumulering, hvilket antyder, at ændringerne er hårfine men konsistente og statistisk relevante.

Ifølge Indklagede udførtes der ét eksperiment i en rotte-fuldmuskel ex vivo og ét eksperiment i en muskelcellelinje in vitro. Det faktum, at responskinetikken i to vidt forskellige modelsystemer er noget forskellig, bør ifølge Indklagede ikke være overraskende.

Indklagede gør gældende, at det vigtige er, at AMPK/ACC blev fosforyleret, når enten muskelceller eller hele muskelstykker stimuleredes af BDNF, og at fedtoksideringen ("palmitate oxidation") var forøget i begge uafhængige modelsystemer. Indklagede gør endvidere gældende, at effekten af BDNF på fedtforbrændingen blev elimineret, når AMPK blev blokeret af to meget forskellige interventioner (farmakologisk blokade og genetisk adenovirus). Indklagede påstår således, at de kombinerede data klart indikerer, at BDNF øger fedtforbrændingen i muskelceller via aktivering af AMPK.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med korrekturlæsning af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen til dels falder ud af metodebeskrivelsen, og således ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører hertil, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Indklagede anfører til støtte for, at der alene er tale om en fejl, at tidsskriftet har accepteret at rette de pågældende mangler gennem udstedelse af et erratum. Indklagede påstår, at fejlen i metodebeskrivelsen er et spørgsmål om forskningens kvalitet, hvilket efter Indklagedes opfattelse medfører, at dette spørgsmål falder uden for udvalgets kompetenceområde.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Indklagede ikke er sidsteforfatter af artiklen, og at udvalgets argumentation vedrørende 'ledende seniorforfatter' derfor ikke holder.

6 Regelgrundlag

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 med tilhørende bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen).

Definitionen af videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af UVVU-bekendtgørelsens § 2:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:
1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.

2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

UVVU's kompetenceområde er blandt andet beskrevet i UVVU-bekendtgørelsen, §§ 3 og 6:

"§ 3. Udvalgene kan ikke behandle sager, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed eller sager, der vedrører forskningskvaliteten af et videnskabeligt produkt.

[...]

§ 6. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan behandle sager, hvor der klages over et skriftligt videnskabeligt produkt efter den indklagedes frivillige afgivelse deraf, jf. § 1, stk. 4.
Stk. 2. Udvalgene kan også behandle sager, hvor der klages over en ansøgning, der er indgivet med henblik på at søge tilskud fra offentlige forskningsbevillinger."

7 Vurdering

7.1 Udvalgets sammensætning

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægtet udvalgets sammensætning og gjort gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke er berettiget til at deltage i sagens behandling, herunder træffe afgørelse, idet forlængelsen af disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af en række sager i USF ikke havde fornøden hjemmel.

Udvalget bemærker, at ministeren for forskning, innovation og videregående uddannelser efter lov om forskningsrådgivning m.v. har kompetencen til at beskikke medlemmer og suppleanter i UVVU. Ministeren har forholdt sig til Indklagedes indsigelse mod udvalgets sammensætning i breve af 3. og 16. september 2013.

Ministeren fastholder i ovennævnte breve, at forlængelsen af de pågældende medlemmer og suppleant var lovlig. Udvalget finder på denne baggrund ikke grundlag for, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke skulle være berettiget til at deltage i sagens behandling. De pågældende medlemmer og suppleant vil således medvirke til at træffe afgørelse i nærværende sag.

Udvalget finder endvidere på denne baggrund ikke grundlag for at udsætte afgørelsen på udvalget af retssagen anlagt af Indklagede.

7.2 Uredelighedsbegrebet

Indklagede har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 påpeget, at ordlyden af definitionen af videnskabelig uredelighed har ændret sig, således at uredelighedsbegrebet på tidspunktet for artiklernes tilblivelse havde en anden formulering end den nugældende definition. Indklagede gør hertil gældende, at udvalget i deres vurdering skal anvende uredelighedsdefinitionen, som denne var formuleret på tidspunktet for artiklernes tilblivelse.

I perioden 1992-1998 fremgik definitionen af videnskabelig uredelighed alene af et sæt vedtægter for UVVU godkendt af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) 18. december 1992. Her lød definitionen:

"§ 2.

Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed

[...]

stk. 2. Videnskabelig uredelighed omfatter alle bevidst svigagtige handlinger i forløbet af ansøgnings-forsknings-publikationsprocessen samt så grove tilfælde af sjusk, at de må anses for at udgøre en tilsvarende belastning af den videnskabelige troværdighed. Dette svarer til, at der skal foreligge forsæt eller grov uagtsomhed.

stk. 3. Den del af videnskabelig uredelighed, som UVVU's arbejdsområde inddrager, er karakteriseret ved at forfalske eller forvride det videnskabelige budskab eller på et falsk grundlag fremhæve forskeres indsats deri, og omfatter således:
- konstruktion af data
- selektiv og skjult kassation af uønskede resultater
- substitution med fiktive data
- bevidst fejlagtig anvendelse af statistiske metoder med det formål at kunne drage andre konklusioner, end data giver basis for
- forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner
- plagiering af andres resultater eller hele artikler
- fordrejet angivelse af andres resultater
- uretmæssig forfatterrolle
- vildledende ansøgninger"

I 1998 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i bekendtgørelsen om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. nr. 933 af 15. december 1998, der trådte i kraft den 1. januar 1999. § 3 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 3. Videnskabelig uredelighed omfatter handlinger eller undladelser, hvorved der i forskning sker forfalskning eller forvridning af det videnskabelige budskab eller grov vildledning om en persons indsats i forskningen, og omfatter bl. a.:

1) Konstruktion af data.
2) Selektiv og skjult kassation af uønskede resultater.
3) Substitution med fiktive data.
4) Bevidst vildledende anvendelse af statistiske metoder,
5) Bevidst forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner.

6) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
7) Bevidst fordrejet gengivelse af andres resultater.
8) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle.
9) Ansøgninger med urigtige oplysninger.

Stk. 2. For at kunne betegne en adfærd som videnskabelig uredelighed skal det kunne dokumenteres, at den pågældende har handlet forsætligt eller udvist grov forsømmelighed i forbindelse med forholdet."

I 2005 blev definitionen af videnskabelig uredelighed ændret ved udstedelse af en ny bekendtgørelse om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 668 af 28. juni 2005, der trådte i kraft 1. august 2005. § 2 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås en forsætlig eller groft uagtsom adfærd i form af forfalskning, plagiering, fortielse eller lignende, der indebærer en utilbørlig vildledning om egen videnskabelig indsats og/eller videnskabelige resultater. Omfattet er herefter bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Ved lov nr. 552 af 16. juni 2008 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i lov om forskningsrådgivning m.v. Bestemmelsen vedrørende en definition af videnskabelig uredelighed trådte i kraft den 1. december 2008, jf. bekendtgørelse nr. 1130 af 24. november 2008.

Af forarbejderne til lovændringen fremgik, at der var tilsigtet en præcisering af bestemmelsen.

Definitionen havde følgende ordlyd, som er bevaret i den nugældende lov om forskningsrådgivning m.v., jf. § 2, nr. 3:

"Videnskabelig uredelighed: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater."

Som følge af lovændringen blev bekendtgørelsen om UVVU også ændret, så lovens definition fremgik. Følgende definition blev indsat ved bekendtgørelse nr. 1122 af 25. november 2008, og i den nugældende bekendtgørelse fra 2009 er ordlyden bevaret:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Det er udvalgets opfattelse, at selvom der er sket ændringer i formuleringen af definitionen af videnskabelig uredelighed, er der ikke væsentlige indholdsmæssige ændringer i de forskellige definitioner. Det materielle indhold i definitionen er således ens i de forskellige formuleringer. Denne opfattelse understøttes af, at formanden for UVVU både ved ændringen af formuleringen i 2005 og 2008 i UVVU's årsberetninger angiver, at der ved 2005-ændringen ikke ses at være en realitetsforskel i uredelighedsdefinitionen, og at der ved 2008-ændringen alene er tale om en præcisering af den daværende definition. Eksempelopregningerne i de enkelte formuleringer af definitionen er endvidere næsten enslydende fra 1992 og frem til i dag.

Udvalget bemærker, at kravet om en "utilbørlig vildledning" i definitionen fra 2005 ikke kan genfindes direkte i definitionen fra 2008. Udvalget bemærker hertil, at formuleringen "utilbørlig" blev valgt for at signalere, at der skal være tale om forhold af en vis grovhed, hvilket dækkes i definitionen fra 2008 af, at det alene er 'alvorlige' brud på god videnskabelig praksis, som kan føre til uredelighed. I vurderingen af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, ligger implicit, at et sådant brud er egnet til at vildlede læseren af det pågældende videnskabelige produkt. I praksis vil et kriterium om vildledning derfor indgå i UVVU's vurdering af, om et givent forhold kan karakteriseres som videnskabelig uredelighed.

Det subjektive krav i definitionen har været forsæt eller grov uagtsomhed siden 1992. Formuleringen 'grov forsømmelighed' i definitionen fra 1998 ændrer ikke herpå, da denne formulering i praksis er blevet fortolket som svarende til grov uagtsomhed.

På denne baggrund finder udvalget, at definitionen af videnskabelig uredelighed med den nuværende formulering har haft samme indhold siden 1992. Udvalget har ved vurderingen af de enkelte klagepunkter under anvendelse af den på afgivelsen af det videnskabelige produkt gældende definition af videnskabelig uredelighed heller ikke fundet grundlag for en anden vurdering, end den der følger af anvendelsen af den nugældende definition. Udvalget vil således ved nedenstående vurdering alene anvende den definition af videnskabelig uredelighed, som fremgår af den nuværende lov om forskningsrådgivning m.v. og UVVU-bekendtgørelsen.

7.3 Medforfatteransvar

Udvalget er af den opfattelse, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens indhold, herunder medansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Dette følger af god videnskabelig praksis og fremgik bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabe-

lig praksis fra 1998, dvs. fra tiden inden artiklerne i nærværende sag blev indsendt til publicering:

Af UVVU's vejledninger fra 1998 fremgår således bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har inden for det muliges og rimeliges grænser medansvar for, at den er baseret på redelig forskning."

Denne praksis omkring forfatternes medansvar for artiklens indhold er endvidere sidenhen nedskrevet i talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 2009[13], European Code of Conduct for Research Integrity[14] samt de såkaldte Vancouver-regler,[15] der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

Af UVVU's vejledninger fra 2009 fremgår bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har desuden - inden for mulighedernes og rimelighedens grænser - et medansvar for, at den er baseret på redelig forskning, således at risikoen for svindel minimeres. Påvises der uregelmæssigheder eller uredelighed i forskningen, vil det være vanskeligt for medforfatterne på et sådant arbejde at fralægge sig et medansvar."

Af European Code of Conduct fra 2011 fremgår bl.a. følgende:
" All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication."

Af Vancouver-reglerne seneste opdateret 2013 fremgår lignende vedrørende forfatterskab:

"Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 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. Authors should meet conditions 1, 2, 3, and 4."

På denne baggrund er det udvalgets opfattelse, at den ledende forfatter (ofte betegnet seniorforfatter eller sidsteforfatter) af en videnskabelig artikel har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Dette følger af fast praksis og under hensyn til den rolle, en ledende forfatter har i forbindelse med publicering af en artikel. Udvalget bemærker hertil, at det er praksis, at den ledende forfatter anføres som sidsteforfatter på artikler af den karakter, som er behandlet i denne afgørelse. Denne praksis understreges bl.a. ved, at sidsteforfatter-status har betydning ved bedømmelse af forskere (afspejlet ved den

[13] http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab, p. 31 ff.
[14] http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html, p. 7.
[15] Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010, pkt. II.A.1, p. 3.

pågældendes publikationsliste), herunder i forbindelse med ansøgning om tildeling af professorater og forskningsmidler.

Et medansvar for videnskabelig uredelighed forudsætter, at den medansvarlige opfylder betingelserne for at statuere videnskabelig uredelighed efter UVVU-bekendtgørelsen. Dette indebærer, at der skal foreligge et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som skal være begået forsætligt eller groft uagtsomt, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2.

Udvalget vil i forbindelse med vurderingen af Indklagedes medansvar for videnskabelig uredelighed basere vurderingen på Indklagedes kvalifikationer og særlige forhold, således at vurderingen relaterer sig til Indklagedes konkrete rolle og bidrag til de videnskabelige artikler.

7.4 Artikel 1

I artiklen *"Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise"* påviser forfatterne, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6 i forbindelse med muskelaktivitet.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af IL-6 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om forskningsgruppens offentliggjorte modstridende resultater mht. IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at IL-6-mRNA-ændringen ved træning ikke kunne evalueres ud fra de foreliggende data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne ikke kan begrunde konklusionen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om den anvendte statistiske analyse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstandene vedrørende genanvendt biopsimateriale og billedmanipulation, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.5 Artikel 2

I artiklen, " *Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle*", undersøger forfatterne, hvordan oral tilførsel af vitamin C og E influerer på frigørelsen af IL-6 i arbejdende skeletmuskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om ophobning af IL-6 i muskelceller versus venøst blod under træning og i kontrolgruppe (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om akkumulering af IL-6 i muskelceller hos personer med og uden vitaminbehandling (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om en 3-timers periode efter træning med fald af intracellulært IL-6 i muskelceller (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke er muligt at forene forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende relation til muskelfibertype ved sammenligninger mellem nabosnit farvede for henholdsvis ATPase og IL-6 (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Indklagede har oplyst, at BMI-enheden er forkert angivet, idet der mangler et minus i den trykte udgave af manuskriptet.

Udvalget finder, at det på baggrund af det af Indklagede oplyste kan konstateres, at der er sket en tryk-/skrivefejl i forbindelse med den trykte udgave af artiklen.

Udvalget finder, at en sådan tryk-/skrivefejl ligger under UVVU's bagatelgrænse for forhold, der kan berettige til mistanke om videnskabelig uredelighed.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6 mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til '0' anfører Indklagede, at δ-δ-Ct-metoden til udregning af mRNA-udtryk var standard metode for præsentation af data som i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen har redegjort tilstrækkeligt for betingelserne for udregningerne af mRNA-resultaterne, og i figur 3 er der angivet variation for alle observationstider. Det er således udvalgets opfattelse, at artiklens læsere har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

7.6 Artikel 3

I artiklen *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"* påviser forfatterne, at muskler producerer cytokinet interleukin-8 (IL-8) ved træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af IL-8 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om det manglende grundlag for at udtale sig om IL-8-mRNA i muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-8-mRNA og IL-8-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om udregningen af IL-8-frigivelsen fra benet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-8-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til prætræningsværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1, således som forfatterne har gjort i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til at undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen detaljeret har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i figur 1. Udvalget finder desuden, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0', men at variation er angivet for data fra de øvrige observationstider. Udvalget bemærker hertil, at IL-8-udtrykket er lavt ved tiden '0'.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation af data til tiden '0' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der ikke alene på baggrund af antallet af forsøgspersoner er grundlag for at konkludere, at resultater fra én forsøgsperson er udeladt.

Udvalget finder dog, at der vedrørende antallet af forsøgspersoner er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner i studie 1.

Den trænende gruppe er i abstraktet beskrevet som bestående af 6 personer (n = 6), mens den hvilende gruppe samme sted er beskrevet som bestående af 5 personer (n = 5). Det samlede antal forsøgspersoner i studie 1 beskrives i metodeafsnittet som bestående af 11 personer.

Resultatafsnittet indeholder følgende beskrivelse af forsøgspersoner:

"The IL-8 protein was not expressed in muscle tissue before exercise (n = 12, Fig. 2A), and repetitive muscle samples at rest did not show induction of IL-8 expression (n=6, data not shown)."

Endvidere angives der alene én gruppe som bestående af 6 personer (n = 6) i figur 1 og 3 i artiklen. Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af n=12 i resultatafsnittet alene skyldes en skrivefejl, og at angivelsen af n=6 i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen. Indklagede anfører hertil, at det i figur 1 og 3 havde været mere korrekt at skrive n=6 'exercise' og n=5 'rest', men at det ud fra en læsning af artiklen er klart, at angivelsen af n=6 i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen.

Udvalget finder på baggrund af de oplysninger, Indklagede er fremkommet med under sagen, at den uklare beskrivelse af forsøgspersoner i artikel 3 alene er udtryk for en beklagelig fejl, der dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.7 Artikel 4

I artiklen *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibre"* påviser forfatterne, at træning medfører udtryk af metallothionein i humane muskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forsk-

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

ningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af metallothionein og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendige for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det rapporterede udtryk af metallothionein-mRNA i type 1 og 2 muskelfibre efter træning ikke var retfærdiggjort af resultaterne (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner.

Det samlede antal forsøgspersoner i artiklen beskrives i metodeafsnittet som bestående af 18 personer, hvoraf den trænende gruppe udgør 12 personer (n = 12) og den hvilende gruppe udgør 6 personer (n = 6). I figur 1 i resultatafsnittet er den trænende gruppe angivet at bestå af 6 personer (n = 6) og den hvilende gruppe af 5 personer (n = 5), dvs. at det samlede antal forsøgspersoner i henhold til beskrivelsen i figur 1 angives til 11 personer.

Indklagede har vedrørende antallet af indgåede forsøgspersoner/biopsier anført, at forfatterne informerede læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Udvalget finder dog ikke, at en sådan oplysning om mRNA-målingerne fremgår af artiklen.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af antallet af forsøgspersoner i figur 1 til 11 skyldes, at de målinger af MTmRNA-udtryk, der optræder i figuren, kun blev udført på denne del af den samlede forsøgspopulation, da materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret fra start.

Udvalget bemærker, at det ikke fremgår klart af artiklen, at MTmRNA-målingerne kun blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation, og at kriterierne for denne udvælgelse heller ikke er beskrevet i artiklen. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i figur 1 i artikel 4 kun er inddraget 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklen.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan

selektion beskrives i artiklen. Dette fremgår bl.a. af lærebog i lægevidenskabelig forskning, hvori det anføres:

"Under omtalen af materialet bør det være klart for læseren, hvilke patienter forfatterne eventuelt udgik fra i et primærmateriale, og hvilke der af den ene eller den anden grund ikke gennemførte undersøgelserne, således at sekundærmaterialet af de og de grunde fik den og den størrelse."[16]

Udvalget finder derfor, at de manglende oplysninger i artikel 4 om, at MTmRNA-målingerne kun blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation, samt den manglende angivelse af kriterierne for denne udvælgelse, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artiklen. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede er fremkommet med i sagen, at Indklagede har haft en betydelig rolle i forhold til det studie, som ligger til grund for artiklen. Dette afspejles bl.a. ved, at Indklagede er sidsteforfatter på en række artikler, der anvender data fra dette studie, jf. afsnit 7.16. Herudover fremgår det efter udvalgets opfattelse af de oplysninger, som Indklagede er fremkommet med i sagen, at Indklagede har været involveret i beslutningen om at foretage de pågældende målinger, herunder at målinger alene blev foretaget på en del af den samlede forsøgspopulation.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et særligt ansvar for, at artiklen indeholder en retvisende beskrivelse af de inkluderede forsøgspersoner, herunder oplysninger om udvælgelse af visse forsøgspersoner til måling af mRNA-udtryk.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder således, at Indklagede i ovenstående tilfælde har handlet videnskabeligt uredeligt.

I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 4 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklens budskab, idet læseren ikke gives de nødvendige forudsætninger for at vurdere artiklens resultater vedr. MTmRNA-målingerne.

I forhold til Klagers påstand vedrørende præsentation af data som foldændringer finder udvalget, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige

[16] Riis P "Skriftlig præsentation" i: Pedersen J & Havsteen B (red.), Lægevidenskabelig Forskning – en introduktion, 2. udg. FADL's Forlag, København, 1972 og flg. udgaver.

biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 4 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0-h', men at variationen er angivet for data fra de øvrige observationstider.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.8 Artikel 5

I artiklen "*Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6*" indgår to humane studier og et studie i mus. Forfatterne undersøger samspillet mellem cytokinet IL-6 og dets receptor i muskelvæv under træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af tilstedeværelsen af IL-6-receptor og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om behovet for at understøtte de histokemiske fund ved Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende dokumentation for det i diskussionen nævnte ensartede udtryk af IL-6-receptoren i type 1 og 2 muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendig for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand vedr. plasma-IL-6-data fra træningseksperimenter, som nævnt i artiklens diskussion, angav forfatterne ifølge Indklagede reference til det arbejde, hvorfra disse data var indhentet.

Udvalget finder, at der i den del af diskussionsafsnittet, der vedrører plasma-IL-6-data fra træningseksperimenter, ikke er anført en reference til de forsøg, hvor-

fra disse data stammer. Udvalget finder derfor, at denne del af diskussionen hviler på et uklart grundlag.

Udvalget finder, at den manglende angivelse af reference ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men at dette forhold imidlertid ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, da det ikke har afgørende betydning for læserens opfattelse af artiklens resultater og konklusioner.

I forhold til Klagers påstand vedrørende det etiske aspekt af indsprøjtningen af rekombinant human IL-6 i arteria femoralis er det i artiklen angivet, at der er indhentet tilladelse til projektet fra den videnskabsetiske komite. Udvalget bemærker i den forbindelse, at sådanne etiske spørgsmål generelt falder uden for udvalgets kompetenceområde.

Angående beskrivelsen af museeksperimentet bemærker udvalget, at kravene til omfanget af sådanne beskrivelser altid er en vurderingssag, der må afgøres under inddragelse af tidsskriftets krav om sidebegrænsning i forhold til den mulige fortolkning af de opnåede resultater.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af detaljer ikke indebærer en så alvorlig mangel i beskrivelsen, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6R-mRNA i vævet fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til basisværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 5 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0-h', men at variationen er angivet for data fra de øvrige observationstider.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.9 Artikel 6

I artiklen *"Fiber type specific expression of TNF-α, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne cytokinprofilen fra forskellige typer skeletmuskelfibre.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om væsentlige forskelle mellem fund i den foreliggende og en tidligere undersøgelse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om specificitet af cytokinudtryk i forskellige muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at *"in situ hybridisering"* burde være foretaget (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om cytokin-mRNA og MHC1-mRNA-niveau i forskellige muskelfibertyper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.10 Artikel 7

I artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne en eventuel sammenhæng mellem muskelfibertyper i form af isoformer af myosins tunge kæder (MHC) og mRNA-profilen af metaboliske gener og funktion.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens konklusion om sammenhænge mellem mRNA-udtryk for visse metaboliske gener ikke understøttes af resultaterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at der er anvendt en forkert tilgang til den statistiske analyse (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Klager gør gældende, at data fra den ene muskel ikke er inkluderet, og at der ikke er redegjort for dette. Indklagede har ikke kommenteret dette punkt.

Udvalget finder, at det burde have været bemærket over for læserne, at data fra den ene muskel ikke var inkluderet.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af denne detalje ikke indebærer en så alvorlig mangel i den pågældende beskrivelse, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.11 Artikel 8

I artiklen "*Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle*" undersøger forfatterne, hvorvidt muskelderiveret IL-8 kan stimulere angiogenese ved muskelarbejde.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer blev præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden var blevet beskrevet tidligere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at Western blot af receptorproteinet burde være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen, om at 21[17] timer efter træning var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til samme niveau som før træning, var i modstrid med figur 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lav eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter,

[17] Udvalget lægger til grund, at det snit klager refererer til må være 24-timers snittet, idet der ikke er foretaget biopsier ved 21 timer.

er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klager påstand om at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun sås i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel ikke sås før efter træning (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fejlagtigt blev præsenteret som geometrisk middelværdi +/- S.E.M. (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Vedrørende Klagers påstand om, at fortolkningen af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret, finder udvalget, at det lave CXCR2-mRNA-niveau ikke uden videre var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1.

Udvalget finder, at denne fremgangsmåde viser ratioer mellem målinger i absolutte mål (CXCR2-RNA/GAPDH), og at der er brugt en form for normaliseringsprocedure, der i detaljer er beskrevet for læseren i afsnittet om materialer og metoder.

Udvalget finder således, at der ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis, da læseren gives tilstrækkelige forudsætninger for at vurdere artiklens resultater.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.12 Artikel 9

I artiklen "*Elevated levels of IL-18 in Plasma and Skeletal Muscle in Chronic Obstructive Pulmonary diseases*" påviser forfatterne, at proteinet interleukin-18 (IL-18) kan spille en rolle i de processer, der fører til muskeltab hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at der ikke er foretaget en ægte matching mellem kontroller og forsøgspersoner og påstand om, at kontrollerne ikke er tilfældigt udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der kan sættes spørgsmålstegn ved hensigtsmæssigheden i at inkludere rygere i kontrolgruppen og i sammenhæng hermed påstanden om, at effekten af rygning ikke blev diskuteret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fra fire ekskluderede steroidbehandlede patienter ikke blev publiceret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

- Klagers påstand om at ATPase-farvning beskrives i to forskellige afsnit i den publicerede artikel (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det beskrives, at man immunfarver muskelvævet for IL-8, men at data ikke rapporteres (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-1-β og IL-18-udtrykket (vedrører spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-18-mRNA-niveauer og IL-18-protein i udvalgte grupper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem TNF-α-mRNA og TNF-α-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen er uholdbar (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Vedrørende Klagers påstand om at information vedrørende IL-18-niveauer i plasma i abstraktet ikke harmonerer med data i figur 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at IL-18-data i abstraktet er højere end værdierne gengivet i figur 1. Udvalget finder endvidere, at enheden for spændvidde i abstraktet ("range") (pg/pl) ikke harmonerer med de givne IL-18-niveauer i de to undersøgte grupper (pg/ml) i figur 1.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at diskrepansen i artiklen vedrørende IL-18-niveauer skyldes, at de niveauer, der angives i figur 1, stammer fra en teknisk mislykket analyse og således slet ikke skulle være inddraget i artiklen. Dette forklarer ifølge Indklagede også, hvorfor niveauer i figur 1 ikke harmonerer med interassay-variationen.

Udvalget finder på denne baggrund, at diskrepansen mellem IL-18-niveauer i artiklen alene er udtryk for en fejl, der ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Vedrørende Klagers påstand om manglende p-værdier i relation til resultater i tabel 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at p-værdier ikke er angivet i tabel 1, men flere af p-værdierne står i teksten i resultatsektionen ('Patient Characteristics').

Udvalget bemærker endvidere, at p-værdier ikke er angivet for indikatorer for lungefunktion (FEV, FEV1/FVC, RV, TLC, diffusion capacity, $PaCO_2$, PaO_2, saturation og leukocyte count).

Udvalget finder, at den manglende angivelse af p-værdier i artiklen ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet de relevante data er tilgængelige i artiklen (mean ± SD og antal personer i hver gruppe).

7.13 Artikel 10

I artiklen *"Expresssion of Interleukin-15 in human skeletal muscle effect on exercise and muscle fiber composition"* påviser forfatterne, at cytokinet interleukin-15 (IL-15) forekommer i type 2 muskelceller, og at mængden øges yderligere ved fysisk aktivitet under modstand.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2) (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at tilstødende snit farvet for fibertype og identiske fibre farvet for IL-15 og fibertype angiveligt blev markeret med stjerne, og at dette ikke stemmer overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der i figuren (fig. 2) er foretaget en sammenligning af et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit, og at disse snit burde have været tilstødende, hvilket de tydeligvis ikke var (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 1 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at manglen på parallelitet mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter blev tilskrevet eksistensen af transskription uden translation (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.14 Artikel 11

I artiklen *" Associations between insulin resistance and TNF-a in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes"* påviser forfatterne, at der er sammenhæng mellem plasma-TNF-α og insulinresistens, men at der ingen sammenhæng er mellem indholdet af TNF-α i fedt- og muskelvæv og graden af insulinresistens.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende sammenhæng mellem TNF-α-farvning og TNF-α-Western blot af muskelfibre fra diabetikerne og kontrolpersonerne (fig. 3) (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der er diskrepans mellem figur 2B og C (teksten og de viste blots), hvad angår mængderne af membranbundet proTNF-α og en kløvet form af TNF-α (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at diskrepans mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer tilskrives posttransskriptionel regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback inhibition af mRNA (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at VO2 max og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variabler ikke (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af resultaterne for kontroller og diabetikere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at spredningen på estimatet for adskillige variabler var meget lille (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalget bemærker, at det fremgår af artiklens statistiske afsnit, at der er anvendt two-way ANOVA for at analysere forskellen på mean/gennemsnitlige ratioer mellem pro-TNF-α og β-actin og kløvet TNF-α og β-actin, mens det fremgår af figurteksten (fig. 2), at der er anvendt one-way ANOVA.

Baseret på, at der er tale om gennemsnit i flere patientgrupper men ikke gentagne målinger i de samme grupper, finder udvalget, at en anvendelse af one-way ANOVA er den korrekte videnskabelige fremgangsmåde, og at der derfor må være tale om en fejl i metodeafsnittet.

Udvalget finder, at den skete fejl ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet udvalget har lagt vægt på, at det væsentligste må være, at data er analyseret korrekt, og at dette fremgår af artiklen. Udvalget finder således, at det fremgår tilstrækkelig klart af artiklen, hvordan data er blevet analyseret, og at data endvidere er analyseret korrekt i artiklen.

Vedrørende forfatternes valg af *"case-control"*-designet bemærker udvalget, at *"case-control"*-studier kan analyseres med både matchede og ikke-matchede statistiske tests.

I det konkrete tilfælde har forfatterne valgt at analysere med ikke-matchede tests, selv om det i artiklens indledning peges på, at man valgte at matche cases og kontrolpersoner. På den anden side er der også i det endelige materiale et ulige antal cases og kontrolpersoner, hvorfor ikke-matchede tests giver bedre mulighed for at udnytte alle data.

Udvalget finder, at baggrunden for valget af *"case-control"*-designet kunne have været tydeligere forklaret i artiklen, men finder ikke, at den manglende forklaring er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet det fremgår tilstrækkeligt klart af artiklen, hvorledes data er analyseret.

7.15 Artikel 12

I artiklen " *Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase*" påviser forfatterne, at BDNF induceres i skeletmuskulatur under sammentrækning og øger lipidoxidering via aktivering af AMPK.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om valg af tidspunkter for indsamling af prøvemateriale til måling af BDNF-protein (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand omkring manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved Western blot (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende diskussion af divergerende fund i BDNF-mRNA-udtryk i C2C12-'myotubes' versus human muskel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om mangelfuld metodebeskrivelse af den udførte IHC samt dårlig sammenhæng mellem BDNF-protein detekteret med IHC versus Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved IHC (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).

- Klagers påstand om placering af 0-punkt på Y-aksen ved præsentation af BDNF-induceret fedtoxidering (figur 4) og den lave spredning på data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om at der drages forkerte konklusioner vedrørende de intra-cellulære signalveje for den observerede BDNF-inducerede stigning af fedtoxideringen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder BDNF-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til '0'/prætræningsværdier vedhjælp af en ubeskrevet normaliseringsprocedure, henviser Indklagede til sine generelle bemærkninger om den almindelige praksis vedrørende præsentation af mRNA-udtryk.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede ikke i metodeafsnittet har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i artiklen. Udvalget bemærker, at der i den forbindelse i artiklen henvises til reference #34 (Chan et al 2004), men også i denne artikel er beskrivelsen af udregningerne udeladt, og der henvises til en yderligere reference.

Udvalget bemærker endvidere, at der i figur 1a er angivet variation af data ved alle observationer (0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h).

UVVU vurderer, at læserne af artikel 12 pga. manglende beskrivelse af fremkomst af data, der ligger til grund for figur 1a, ikke er i stand til at vurdere de præsenterede datas validitet fuldt ud.

Udvalget finder således, at den i artiklen anvendte fremgangsmåde ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis og dermed videnskabelig uredelighed, da læseren kan udlede, at en normalisering af data har fundet sted.

Vedrørende Klagers påstand om mangelfuld beskrivelse af udregningen af AUC, bemærker udvalget, at der i det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og at mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at anvende en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning af AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at forudsætningerne for beregning af AUC burde være angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Vedrørende Klagers påstand om diskrepans i beskrivelsen af de involverede forsøgspersoner bemærker udvalget, at forfatterne har udstedt et erratum til artiklen, som blev publiceret online den 10. januar 2012.

Udvalget er af den opfattelse, at den rejste kritik delvist er opstået på grund af en mangelfuld beskrivelse af forsøgspersonerne i den oprindelige artikel. Den fulde beskrivelse er nu tilføjet i det udstedte erratum.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt udtalt følgende vedrørende den oprindelige metodebeskrivelse i artiklen, jf. afgørelse af 18. december 2013:

"Udvalget bemærker, at den fulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet er tilføjet i erratum. Det fremgår nu, at kontrolgruppen og aktivgruppen udgøres af forskellige personer, og derfor er det korrekt at anvende en u-parret analyse i stedet for en parret.

I det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at bruge en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning for AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at det havde været ønskværdigt, at forudsætningerne for beregning af AUC var blevet angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Udvalget bemærker, at valget af statistisk metode var forkert i forhold til den oprindelige beskrivelse af forsøgspersonerne i artiklen, idet denne var mangelfuld.

Udvalget finder videre, at angivelserne i artiklen vedrørende antallet af personer/kontroller (n-værdier) fremstår uklare. I det oprindelige metodeafsnit er der angivet n = 8. I artiklens figur 1 er der ligeledes angivet n = 8, men det er efter udvalgets opfattelse ikke klart, om der er tale om 4 personer i hver gruppe (2 x 4 = 8) eller 8 personer i hver gruppe. I den oprindelige metodebeskrivelse er der ikke angivet en kontrolgruppe, og det fremstår umiddelbart, som om alle 8 forsøgspersoner har udført cykelforsøget. I artiklens figur 2 er der angivet n = 10, men udvalget finder, at det er uklart, om der er tale om 10 personer (2 x 5 = 10) eller 20 personer (2 x 10 = 20).

Efter udvalgets opfattelse fremgår det således ikke umiddelbart i artiklen, at der indgår to forskellige forsøgsgrupper i materialet, samt hvor mange forsøgspersoner/kontroller der reelt er i grupperne.

Udvalget finder således, at det ikke er muligt at bedømme relevansen af effekten vist i figur 1b og 1c, når det ikke nævnes i den oprindelige artikel, at forskellige

forsøgspersoners data indgår i de to figurer, og at disse forsøgspersoner har udført forsøget på forskellige tidspunkter. Det fremgår således først af erratum, at det er to forskellige forsøgsgrupper, der indgår i disse to figurer.

Et af de væsentligste krav til videnskabeligt arbejde af den aktuelle type er gennemsigtighed i metodevalg og -beskrivelse for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og vurdering af deres troværdighed.

Udvalget finder, at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne. Som beskrevet ovenfor har den mangelfulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater.

Udvalget finder, at det udstedte erratum med en revideret metodebeskrivelse ikke medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen. Udvalget finder endvidere ikke, at den omstændighed, at tidsskriftet har accepteret et erratum, kan tillægges særlig vægt ved udvalgets vurdering.

Indklagede 1 [Indklagede 1 i den pågældende sag er samme person som Indklagede i nærværende sag] *har anført, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med redigering af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen falder ud af metodebeskrivelsen og at dette ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede 1 anfører endvidere, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Dette skete ifølge Indklagede 1 som led i en omfattende redigeringsproces blandt de 16 medforfattere. Indklagede 1 er på den baggrund af den opfattelse, at den fejlagtige metodebeskrivelse ikke kan bebrejdes hende.*

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 er anført som co-director af artiklen, hvilket i nærværende tilfælde sidestilles med anførelse som sidsteforfatter, jf. afsnit 7.4. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede 1 er fremkommet med i sagen, at Indklagede 1 har været involveret i udvælgelse af forsøgspersoner til artiklen, herunder beskrivelsen af disse i metodeafsnittet, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes på grund af manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede 1 som sidsteforfatter, og hvor Indklagede 1 har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På baggrund af det af Indklagede 1 oplyste lægger udvalget til grund, at en forsøgsgruppe ved en fejl blev udeladt i den oprindelige metodebeskrivelse som led i redigeringsprocessen, og at der i forbindelse hermed blev anført fejlagtige biopsitidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at Indklagede 1 har oplyst, at det var Medforfatter 1, der udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet.

Udvalget er af den opfattelse, at Indklagede 1 under hensyn til den rolle, som Indklagede 1 har haft under udarbejdelse af artiklen, burde have opdaget og reageret på de mangelfulde oplysninger. Udvalget anerkender dog, at der under en redigeringsproces med mange medforfattere fra forskellige lande er en vis risiko for, at der sker fejl. Det er således udvalgets opfattelse, at Indklagede 1's udviste adfærd ikke kan karakteriseres som grov uagtsomhed. Udvalget har ved denne vurdering lagt vægt på, at der er tale om en fejl, som er opstået i en redigeringsproces med mange forfattere fra forskellige lande.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt."

Udvalget har således i afgørelsen angående dette kritikpunkt fundet, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt, og udvalget henholder sig derfor til denne vurdering. På denne baggrund foretager udvalget sig ikke yderligere i forhold til denne påstand i nærværende afgørelse.

Spørgsmålet om anvendelsen af det videnskabelige biopsimateriale i flere undersøgelser og videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.16 Anvendelse af det videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder

Klager har gjort gældende, at der i flere af de videnskabelige arbejder, der klages over, er sket genbrug af materiale, uden at dette anføres i de pågældende artikler. Klager anfører således:

- at artikel 1, 3 og 4 repræsenterer det samme materiale, dvs. de samme forsøgspersoner og dermed de samme vævsprøver, og endvidere er der sammenfald af materialet i de tre artikler og materialet i artikel 5 (exercise-studiet),
- at forsøgspersonerne i artikel 5 (infusions-studiet) er de samme, som optræder i en tidligere artikel[18] (herefter Van Hall et al.-artiklen) med Indklagede som sidsteforfatter
- at forsøgspersoner, eksperimentelle protokoller og materiale i artikel 6, 7 og 10 er de/det samme, og
- at der i artikel 8 og 12 er sammenfald med en gruppe af forsøgspersonerne og dermed biopsimateriale

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at det er de samme forsøgspersoner, der optræder i henholdsvis artikel 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) og artikel 6, 7 og 10. Indklagede har endvidere ved høringssvar af 12. august 2011 anført, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere studie i artikel 5, og at den tidligere anvendelse ikke nævnes i metodeafsnittet, men at der gives reference til artiklen i diskussionsafsnittet i artikel 5 (ref 38).[19]

[18] Van Hall et al., 'Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans', J Clin Endocrinol Metab 88 (7), 2003, 3005-3010.
[19] Udvalget bemærker, at denne reference er til Van Hall et al.-artiklen

Indklagede har anført, at det ville være uetisk ikke at udnytte det indsamlede materiale optimalt pga. prøvetagningens indgribende karakter, og at man derfor kan anvende tidligere indsamlet materiale, hvis der opstår nye videnskabelige spørgsmål i kølvandet på tidligere publikationer.

Indklagede har i den forbindelse anført, at det er sædvanlig praksis at lave en reference hertil i metodeafsnittet eller give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel. Indklagede gør i den forbindelse gældende, at det ikke kan anses for at være praksis, at der i en artikel eksplicit henvises til tidligere anvendelse af samme biopsimateriale, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge.

Indklagede anfører, at forfatterne i de indklagede artikler i visse tilfælde har forsømt at give en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har givet reference i resultat- og diskussionsafsnittet.

I forhold til artiklerne 6, 7 og 10 har Indklagede endvidere gjort gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og forfatterne har ikke forsøgt at skjule dette.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 oplyst, at der i forbindelse med forskningsprojektet er udtaget biopsier, der er delt i flere stykker væv, så der kan udføres undersøgelser på de enkelte stykker væv. Der er således ifølge Indklagede tale om, at stykker af væv udtaget samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Det er imidlertid udvalgets opfattelse, at undersøgelsesenheden i de pågældende studier er forsøgspersonen og ikke de enkelte dele af et opdelt biopsimateriale fra samme person. Heraf følger nødvendigheden af at oplyse om genanvendelsen af biopsimaterialet.

Indklagede afviser tillige ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013, at der er et krav i Vancouver-reglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner. Med henvisning til ovenstående er det imidlertid udvalgets opfattelse, at begrebet "subjects" i denne sammenhæng skal forstås som forsøgspersoner.

Udvalget bemærker indledningsvist, at materiale fra forsøg udført på mennesker selvfølgelig kan anvendes i flere undersøgelser og videnskabelige artikler, men at det i den forbindelse følger af god videnskabelig praksis, at der i materiale- og metodeafsnit gives oplysninger om materialets oprindelse, herunder hvis muligt at materialet er anvendt i tidligere publikationer, f.eks. i form af 1-2 relevante referencer eller henvisning til et kendt navn på et projekt, en biobank, e.l. Undlades dette, vildledes læseren til at betragte det enkelte arbejdes materiale som selvstændigt og originalt indsamlet, og læseren unddrages viden om undersøgelsesmaterialets baggrund i de forskellige artikler.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse inddraget en skrivelse fra 70 danske forskere (bilagt Indklagedes høringssvar til afgørelsesudkast af 25. juni 2013). Udvalget er enigt i synspunktet om, at der kan være særdeles gode grunde

til maksimal udnyttelse af materiale, som er indsamlet med et ikke ubetydeligt ubehag for forsøgspersonen. I tilknytning hertil anfører de 70 forskere:

"I det omfang de videnskabelige undersøgelser, der foretages på dette materiale vedrører separate problemstillinger, er der tale om separat og uafhængig videnskabelig udnyttelse af et indsamlet materiale.

Det er vigtigt, at materialet præsenteres i de videnskabelige publikationer, hvori forskningsresultaterne offentliggøres, således at læseren kan bedømme materialets karakter, men det er fra et videnskabeligt synspunkt aldeles uinteressant, om samme materiale har været brugt eller agter at blive brugt til andre videnskabelige undersøgelser."

Udvalget er af den opfattelse, at materialet i nærværende sag netop ikke kan karakteriseres som anvendt i separate eller uafhængige videnskabelige undersøgelse, da der er tale om, at en forskergruppe udfører et studie og derefter anvender materialet fra dette studie til at undersøge beslægtede videnskabelige spørgsmål i forskellige artikler. I sådanne tilfælde følger det som nævnt ovenfor af god videnskabelig praksis, at der gives oplysning om materialets oprindelse, ligesom det tilsvarende følger af god videnskabelig praksis, at der henvises til en given biobank, når der anvendes materiale herfra.

Det er endvidere udvalgets opfattelse, at det efter god videnskabelig praksis er særligt vigtigt, at der oplyses om materialets oprindelse, når der er sammenhæng mellem de videnskabelige spørgsmål, som de pågældende artikler undersøger. Hvis sådanne oplysninger ikke gives, forholdes læseren viden om sammenhængen i undersøgelsesresultaterne i de forskellige artikler og resultaternes indbyrdes afhængighed. Dette kan i yderste konsekvens føre til, at resultater fra samme studie anvendes i forskellige publikationer til at understøtte hinanden, 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 forstærke en lang række resultater via forskellige artikler, idet resultaterne derved optræder som tilsyneladende uafhængige.

Da der er sammenhæng mellem de videnskabelige spørgsmål, der undersøges i artiklerne, finder udvalget således, at det ikke som anført af Indklagede er tilstrækkeligt at give en grundig beskrivelse af design og procedure i hver enkelt artikel. Udvalget finder, at det følger af god videnskabelig praksis, at hvis det pågældende materiale og dermed forsøgspersoner har været anvendt i andre videnskabelige arbejder, skal den enkelte artikel indeholde eksplicit oplysning herom i overensstemmelse med det ovenfor anførte.

Nedenfor gennemgår udvalget i afsnit 7.16.1-7.16.4 anvendelsen af samme biopsimateriale i de artikler, hvor der er klaget over sammenfald af forsøgspersoner, og vurderer, hvorvidt de forskellige tilfælde er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis. I afsnit 7.16.5 foretager udvalget en sammenfatning af vurderingerne i afsnit 7.16.1-7.16.4, samt en vurdering af om eventuelle alvorlige brud er begået forsætligt eller groft uagtsomt.

7.16.1 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 1, 3, 4 og 5

Udvalget finder, at der i artiklerne 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) er anvendt samme biopsimateriale.

Udvalget er af den opfattelse, at artikel 1, 3, 4 og 5 beskæftiger sig med samme videnskabelige emnefelt inden for sundhedsvidenskab, idet alle artiklerne undersøger proteinudtryk i menneskets muskler som respons på træning. Udvalget finder på denne baggrund, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 burde være oplyst om biopsimaterialets oprindelse, så læseren af artiklerne får indblik i, at materialet har været anvendt i andre videnskabelige artikler.

Udvalget konstaterer, at artikel 1, 3, 4 og 5 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i andre artikler indenfor samme emnefelt.

Udvalget bemærker, at artikel 4 indeholder følgende afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

"*...and IL-6 immunohistochemical staining is significantly increased in human skeletalmuscle cells after exercise (Penkowa et al. 2003b[20]). As IL-6 is a major inducer of MT-I+II (Hernandez et al. 1997; Carrasco et al.1998; Penkowa et al. 2000), the increased IL-6 expression in muscle tissue in response to exercise might explain the increases in MT-I+II.*"

Udvalget bemærker endvidere, at artikel 5 indeholder følgende to afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

"Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. 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]). Expression of the IL-6 receptor may therefore be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse."

[...]

"We have previously shown that IL-6 is produced in both type I and type II skeletal myofibers, when subjects perform 3 h of intense ergometer bicycle exercise (4), whereas another study by Hiscock et al. reported specificity to fiber type II in response to 2 h of ergometer exercise (36). The studies (4, 36) indicate that the mode and intensity of exercise determines to which degree either fiber type expresses IL-6. In the present study, we studied 3 h of ergometer bicycle exercise and saw uniform expression of the IL-6 receptor in both type I and type II fibers, suggesting that both fiber types are rendered responsive to IL-6.

The kinetics of IL-6 and IL-6 receptor expression suggest that the pathways regulating IL-6 and the IL-6 receptor are linked, thus factors initiating IL-6 transcription may be inhibiting IL-6 receptor transcription."

[20] Dette er en henvisning til artikel 1.
[21] Note 4 er en henvisning til artikel 1.

Udvalget finder på denne baggrund, at resultaterne i artikel 4 og 5 sammenholdes med resultaterne fra artikel 1, og at resultaterne fra artikel 1 delvist anvendes til at understøtte resultaterne i artikel 4 og 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale og således de samme forsøgspersoner, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie og har været anvendt i andre publikationer med delvist samme forfattere og indenfor samme emnefelt (artikel 1), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed. Udvalget bemærker hertil, at formuleringerne ovenfor "We have previously shown..." og "In the present study" giver anledning til at tro, at der er tale om to uafhængige studier.

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 3 ikke på samme måde refererer til resultaterne i de andre artikler med samme biopsimateriale (artikel 1, 4 og 5). Udvalget finder, at det er i strid med god videnskabelig praksis, at læseren forholdes oplysninger om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie, som er anvendt i andre publikationer med delvist samme forfattere og indenfor samme emnefelt. Udvalget finder således, at artikel 3 burde have indeholdt oplysning om materialets oprindelse. Udvalget finder dog, at de manglende oplysninger ikke alene på denne baggrund kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der ikke i artikel 3 refereres til resultaterne fra disse andre publikationer. Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøtte resultaterne i artikel 3 på samme måde som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor. Udvalget finder, at tilsvarende vurdering selvsagt gør sig gældende i forhold til artikel 1, da denne er den først publicerede af de pågældende artikler.

Udvalget bemærker dog, at der optræder 18 forsøgspersoner i artikel 1 og 4, og 11 forsøgspersoner i artikel 3 og 5 (exercise-studiet), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biologiske materiale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 3 og 5 kun er inddraget 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklerne.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3 og 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

7.16.2 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 5 (infusions-studiet) og Van Hall et al.-artiklen

Udvalget finder, at der i artikel 5 (infusions-studiet) og Van Hall et al.-artiklen er anvendt samme biopsimateriale.

Udvalget er af den opfattelse, at artikel 5 og Van Hall et al.-artiklen beskæftiger sig med samme videnskabelige emnefelt indenfor sundhedsvidenskab, idet begge artikler undersøger IL-6's rolle i menneskets muskler. Udvalget finder på denne baggrund, at der i artikel 5 burde være oplyst om biopsimaterialets oprindelse, så læseren af artiklerne får indblik i, at materialet har været anvendt i andre videnskabelige artikler.

Udvalget konstaterer, at artikel 5 og Van Hall et al.-artiklen ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i andre artikler indenfor samme emnefelt.

Udvalget bemærker, at artikel 5 indeholder følgende sætning, hvor der refereres til Van Hall et al.-artiklen:

"A role for IL-6 in metabolism is suggested, as rhIL-6 infusion to humans increases lipolysis and fat oxidation (38[22])..."

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 5 sammenholdes med resultaterne fra Van Hall et al.-artiklen, og at resultaterne fra Van Hall et al.-artiklen delvist anvendes til at understøtte resultaterne i artikel 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder på denne baggrund, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie og har været anvendt i en anden publikation med delvist samme forfattere og indenfor samme emnefelt (Van Hall et al.-artiklen), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed.

Udvalget bemærker endvidere, at der optræder 18 forsøgspersoner i Van Hall et al. artiklen (n=6 med 'low rhIL-6 infusion', n=6 med 'high rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion') og 12 forsøgspersoner i artikel 5 (infusions-studiet) (n=6 med 'rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion'), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 5 kun er inddraget 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklen. Udvalget finder endvidere på baggrund af metodebeskrivelserne i de to artikler, herunder inddelingen af forsøgspersoner i grupper af 6, at forfatterne tilsyneladende har valgt kun at inkludere den ene IL-6 infusions-gruppe fra Van Hall et al. artiklen i artikel 5, uden at dette oplyses i sidstnævnte artikel.

[22] Dette er en henvisning til Van Hall et al.-artiklen.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

7.16.3 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 6, 7 og 10

Udvalget finder, at der i artiklerne 6, 7 og 10 er anvendt samme biopsimateriale.

Udvalget er af den opfattelse, at artikel 6, 7 og 10 beskæftiger sig med samme videnskabelige emnefelt indenfor sundhedsvidenskab, idet alle artiklerne undersøger produktionen af protein i menneskets muskler som respons på træning. Udvalget finder på denne baggrund, at der i artikel 6, 7 og 10 burde være oplyst om biopsimaterialets oprindelse, så læseren af artiklerne får indblik i, at materialet har været anvendt i andre videnskabelige artikler.

Udvalget konstaterer, at artikel 6, 7 og 10 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i andre artikler indenfor samme emnefelt.

Udvalget bemærker, at forfatterne i artikel 6, 7 og 10 ikke sammenholder artiklernes resultater indbyrdes, og at resultaterne fra én artikel ikke anvendes til at understøtte resultaterne i en anden artikel. Udvalget finder, at det er i strid med god videnskabelig praksis, at læseren forholdes oplysninger om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie, som er anvendt i andre publikationer med delvist samme forfattere og indenfor samme emnefelt. Udvalget finder således, at artiklerne burde have indeholdt oplysning herom. Udvalget finder dog, at de manglende oplysninger ikke alene på denne baggrund kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der ikke refereres til resultaterne fra de andre publikationer i artiklerne. Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøtte resultaterne i artiklerne på samme måde som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor.

Udvalget bemærker dog, at der optræder 14 forsøgspersoner i artikel 10 og 7 forsøgspersoner i artikel 6 og 7, hvor det er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 6 og 7 kun er inddraget 7 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 14 personer, uden at dette oplyses i artiklen.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I

den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 6 og 7 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 14 forsøgspersoner, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 6 og 7 er sket en selektion af forsøgspersoner.

7.16.4 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 8 og 12

Udvalget finder, at der i artiklerne 8 og 12 optræder forsøgspersoner med identiske beskrivelser.

I artikel 8 er der 15 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 24.9 ± 4 years, height 180.9 ± 1 cm, weight 82.0 ± 8 kg, BMI 24.9 ± 2kg m^{-2}

De 15 forsøgspersoner i artikel 8 inddeles i artiklen i to grupper - 8 trænende personer og 7 hvilende personer, og det angives i artiklen, er der ikke er nogen forskel mellem de to grupper for så vidt angår alder, vægt, højde og BMI.

I artikel 12 er der 8 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 25 ± 4 years, weight 82.0 ± 8 kg, height 181 ± 1 cm, , BMI 25 ± 2kg m^{-2}

De 8 personer i artikel 12 er alle trænende.

Udvalget lægger på baggrund af ovenstående og Indklagedes oplysning om, at forfatterne pga. mangel på materiale inkluderede et tidligere forsøg i artiklen, til grund, at de 8 personer, der optræder i artikel 12, er de 8 trænende personer fra artikel 8, idet beskrivelserne for forsøgsgrupperne i de to artikler er identiske, bortset fra at værdierne vedrørende alder, højde og BMI i artikel 12 tilsyneladende er afrundede værdier af dem, der forekommer i artikel 8, og da antallet af trænende forsøgspersoner er det samme i de to artikler.

Udvalget er af den opfattelse, at artikel 8 og 12 beskæftiger sig med samme videnskabelige emnefelt indenfor sundhedsvidenskab, idet artiklerne undersøger henholdsvis IL-8-receptor-udtryk og BDNF-udtryk i forbindelse med produktionen af protein i menneskets muskler i respons til træning. Udvalget finder på denne baggrund, at der i artikel 12 burde være oplyst om materialets oprindelse, så læseren af artiklerne får indblik i, at materialet har været anvendt i andre videnskabelige artikler.

Udvalget konstaterer, at artikel 12 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i andre artikler indenfor samme emnefelt.

Udvalget konstaterer, at de 8 trænende forsøgspersoner i artikel 8 udførte en forsøgsprotokol, hvor de cyklede i 3 timer og derefter hvilede i 6 timer.

Udvalget konstaterer endvidere, at det af den oprindelige metodebeskrivelse (dvs. inden erratum forelå) i artikel 12 fremgik, at de 8 trænende forsøgspersoner i artiklen udførte en forsøgsprotokol, hvorefter de cyklede 2 timer (120 min) efterfulgt af 6 timers hvile. Af det til artiklen udstedte erratum fremgår det ikke direkte, hvilken forsøgsprotokol de 8 trænende forsøgspersoner har fulgt, da disse personer nævnes som inkluderet på grund af mangel på materiale. Det fremgår dog intet sted i artiklen eller erratum, at disse 8 personer skulle have udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i erratum for de 10 trænende forsøgspersoner, hvilket er den samme protokol som den, der optrådte i den oprindelige metodebeskrivelse. På denne baggrund får læseren af artiklen den opfattelse, at de 8 trænende forsøgspersoner har udført samme forsøgsprotokol som de 10 trænende forsøgspersoner.

Udvalget finder på denne baggrund, at læseren er blevet forholdt væsentlige oplysninger vedrørende forsøgspersonerne i artikel 12, dels ved at det ikke oplyses i artiklen, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra en tidligere artikel, dels ved at det ikke fremgår af artiklen, at disse 8 personer har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit. Udvalget finder, at dette udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at de 8 personer i artiklen har fulgt samme forsøgsprotokol som de resterende trænende forsøgspersoner i artiklen.

7.16.5 Sammenfattende vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler

Udvalget finder, at der som grundlag for undersøgelserne i en række artikler (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 og 12) er foretaget omfattende anvendelse af samme biopsimateriale, uden at der gives oplysninger om materialets oprindelse i materiale- og metodeafsnittene i de pågældende artikler, ligesom de mulige konsekvenser heraf for undersøgelsernes resultater ikke er diskuteret i artiklerne. De manglende oplysninger i artikel 4 og 5 er efter udvalgets opfattelse særligt alvorlige, idet forfatterne i artikel 4 og 5 sammenholder artiklernes resultater med resultaterne fra artikel 1 og Van Hall et al.-artiklen, der er baseret på samme biopsimateriale fra de samme forsøgspersoner og delvist anvender artikel 1 og Van Hall et al.-artiklen til at understøtte resultaterne i artikel 4 og 5. Tilsvarende er de manglende oplysninger i artikel 3, 5, 6 og 7 efter udvalgets opfattelse særligt alvorlige, idet læseren forholdes viden om, at der er foretaget en selektion af forsøgspersoner i de pågældende artikler. Udvalget finder endvidere, at læseren forholdes væsentlige oplysninger om materialets oprindelse, herunder forsøgsprotokollen for en gruppe forsøgspersoner, i artikel 12.

Ved ovenstående manglende oplysninger i artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12 unddrages læseren muligheden for at vurdere det undersøgte materiales baggrund og dermed artiklernes resultater, herunder styrken af resultaterne og den indbyrdes sammenhæng mellem de enkelte artiklers resultater.

Udvalget vurderer på denne baggrund, at de manglende oplysninger om materialets oprindelse i artikel 3, 4, 5, 6 og 7 og den manglende oplysning om materia-

lets oprindelse, herunder beskrivelse af forsøgsprotokollen for de 8 personer, i artikel 12 er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis.

Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er sædvanlig praksis, at der refereres til tidligere studier med samme biopsimateriale i sådanne tilfælde, som er omfattet af sagen. Indklagede har hertil anført, at forfatterne i hver artikel har givet en grundig beskrivelse af design og metode, hvilket efter Indklagedes opfattelse er tilstrækkeligt.

På denne baggrund lægger udvalget til grund, at Indklagede i artikel 3, 4, 5, 6 og 7 bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier og har været anvendt i andre publikationer. Udvalget finder således, at Indklagede har handlet forsætligt i denne sammenhæng.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som co-director af artikel 12. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede er fremkommet med i sagen, at Indklagede har været involveret i udvælgelse af biopsimateriale til artikel 12, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes pga. manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8), og hvor Indklagede har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et ansvar for, at artikel 12 indeholder en retvisende beskrivelse af de inkluderede forsøgspersoner, herunder oplysninger om, at de personer, der er inddraget pga. manglende materiale, ikke har udført den forsøgsprotokol, som beskrives i artikel 12.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artikel 12 burde have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12.

I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklens budskab, idet læseren ikke gives de nødvendige forudsætninger for at vurdere artiklens resultater pga. de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse.

7.17 Det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale

Klager har gjort gældende, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er anvendt samme figurer som illustration for noget forskelligt. Det drejer sig om figur 1H i artikel 1, figurerne 2A og 2G i artikel 3, figurerne 3D og 3F i artikel 4 og figur 3D i artikel 5.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt, jf. afgørelse af 18. december 2013, konstateret, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er sket genbrug af figurer, således at samme figur er anvendt til illustration af noget forskelligt i artiklerne, og at denne genanvendelse er søgt sløret ved brug af billedmanipulation, hvilket sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget finder således med henvisning til den anden afgørelse, at genbruget af figurer i artikel 1, 3, 4 og 5 udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Indklagede har anført, at IHC-undersøgelsen i forbindelse med figurerne i artikel 1, 3, 4 og 5 er foretaget af Medforfatter 1, og at Indklagede indbragte disse artikler for UVVU, da Indklagede blev opmærksom på, at der muligvis var noget galt med figurerne.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artikel 1, 3, 4 og 5. Med henvisning til afsnit 7.3 finder udvalget, at Indklagede har været ledende forfatter af artikel 1, 3, 4 og 5 og således har haft et særligt ansvar for artiklernes samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklerne.

Udvalget finder, at Indklagede ikke umiddelbart ud fra den gennemlæsning, der følger af Indklagedes særlige ansvar som ledende forfatter, kunne eller burde have indset, at billedmaterialet i artikel 1, 3, 4 og 5 havde været anvendt i en tidligere artikel. Udvalget har ved denne vurdering tillagt det vægt, at billedmaterialet er blevet manipuleret (roteret, ændret i farve og kontrast, mv.).

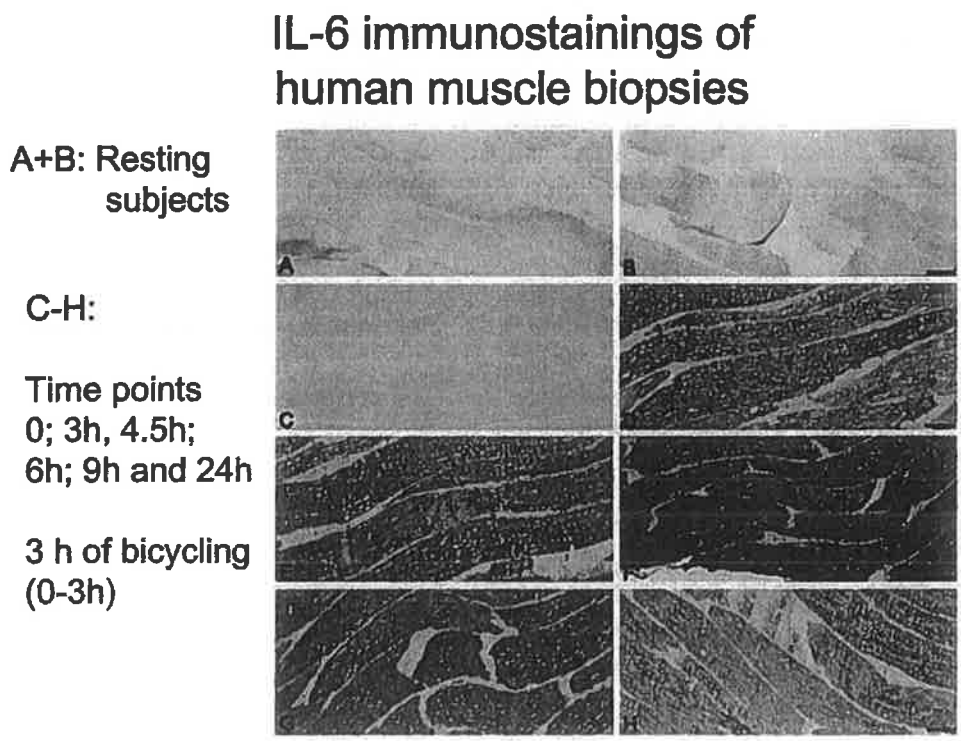
Udvalget finder dog, at det individuelle billedmateriale i hver enkelt artikel må vurderes særskilt for at klarlægge, om Indklagede ud fra en gennemlæsning af den enkelte artikel burde have opdaget, at der var sket billedmanipulation.

7.17.1 Billedmaterialet i artikel 1

Udvalget bemærker, at figur 1 i artiklen viser 8 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6 ved IHC, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 1 fra artikel 1:

Figur 1 fra *Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.* Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4. DOI: 10.1096/fj.03-0311fje



Med figurteksten:

*"**Figure 1.** IL-6 expression in skeletal muscle tissue of resting subjects **(A–C)** and exercising subjects **(D–H)**. **A, B)** Resting subjects at 1/2 h **(A)** and 6 h **(B)** show no significant IL-6 immunostaining. **C)** Before exercise began, IL-6 expression was generally absent in the muscle tissue. **D)** By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed significantly increased IL-6 immunoreactivity. **E–G)** By 4.5 **(E)**, 6 **(F)**, and 9 h **(G)**, the IL-6 expression was still significantly increased relative to that of resting muscle tissue. **H)** By 24 h, the IL-6 levels had decreased but was still clearly higher than those of resting muscle tissue. Scale bars: **A–H)** 50 μm."*

Udvalget konstaterer, at farvningen af snittene i det væsentlige fremstår som strukturelle gengivelser uden de karakteristika, der normalt lægges til grund for specifik farvning af et givet antigen. Udvalget finder endvidere, at figurens udsnit A-C fremstår svagere farvet end udsnittene D-H, der er ensartet mørkere i farveintensitet.

Udvalget bemærker, at udsnit A angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter en halv time og udsnit B angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter seks timer.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i udsnittene, at udsnit A og B udgør to halvdele af et billede, hvor den ene halvdel er roteret 180 grader i forhold til den anden. Udvalget finder på denne baggrund, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget bemærker, at udsnittene C-H angiveligt viser udsnit af biopsier udtaget sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i de enkelte udsnit, at udsnit E og D må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit E's overkant er en fortsættelse af strukturerne i overkanten af D (udsnit E er roteret 180° i forhold til udsnit D). Udvalget finder endvidere, at udsnit G og F tilsvarende må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit G's overkant er en fortsættelse af strukturerne i udsnit F's overkant (udsnit G er roteret 180° i forhold til udsnit F). Udvalget finder, at dette betyder, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget er af den opfattelse, at identifikation af de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed. Udvalget finder, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over arten af farvereaktion og dens beskrivelse i figurteksten og over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er roteret 180 °, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmaterialet, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

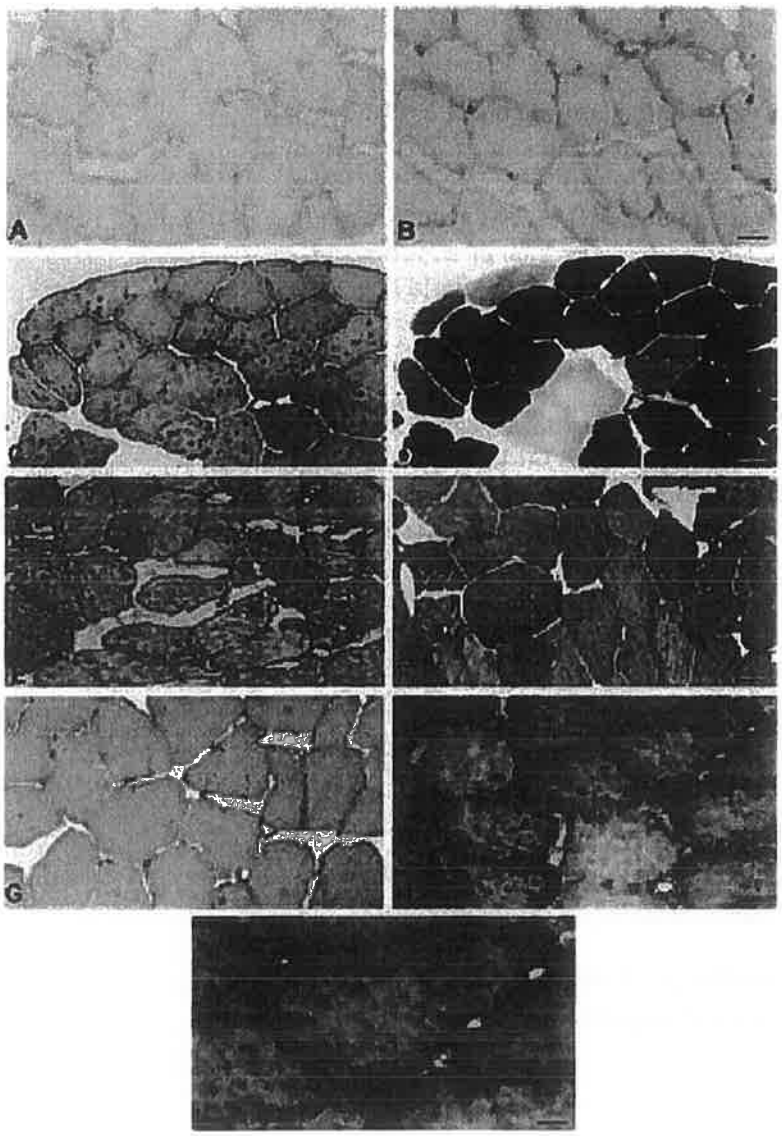
Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med billedmanipulationen i denne artikel.

7.17.2 Billedmaterialet i artikel 3

Udvalget bemærker, at figur 2 i artiklen viser 9 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, hvoraf de 8 angiveligt er farvet for IL-8 ved IHC. Udsnittene A, B, C, D, E, F og G stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 4, 5, 6, 9 og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 2 fra artikel 3:

Figur 2 fra *Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle.* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen. J. Physiol, Epub December 23, 2004. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.213231



Med figurteksten:

"Figure 2. IL-8 Immunohistochemical expression in skeletal muscle tissue before and after 3 h of bicycle exercise

A, before the exercise began IL-8 expression was almost absent in the muscle tissue. B, By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed a comparable IL-8 expression relative to the level seen before exercise. C, by 4.5 h after exercise, the IL-8 expression was significantly increased in the skeletal muscle tissue, which showed a high level of IL-8 both in general in the cytoplasm and related to the cell membranes, as well as in vessels in the muscle. D, ATPase-stained section. This is the neighbouring section to that seen in C. By comparing C and D. it is seen that both muscle fibre types express IL-8 after exercise. E and F, IL-8 expression was still very high, and peaked at 6 (E) and 9 h (F) following the bicycle exercise. G, after 24h, the levels of IL-8 protein had decreased again, and the staining appeared homogeneous and mildly increased in the fibres. H and I, higher magnification of skeletal muscle tissue at 9 h fol-

lowing exercise. As shown, IL-8 protein is mainly expressed in the cytoplasm, and it is also expressed in the membranes, including the nuclei. We also detected intermittently vascular IL-8 expression in the vessel endothelium of the muscle tissue. Scale bars; A-G, 50 μm; H, 29 μm; I, 14 μm."

Ved en sammenligning af udsnit A (før træning) og G (24 timer efter træning) konstaterer udvalget, at der foreligger udtalte sammenfald af strukturelle elementer, der indebærer, at de to udsnit efter udvalgets opfattelse må stamme samme snit. Udvalget finder derfor, at udsnittene ikke kan repræsentere forskellige tidspunkter, som det angives i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er ændret i farvetone og rykket en smule, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmateriale, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

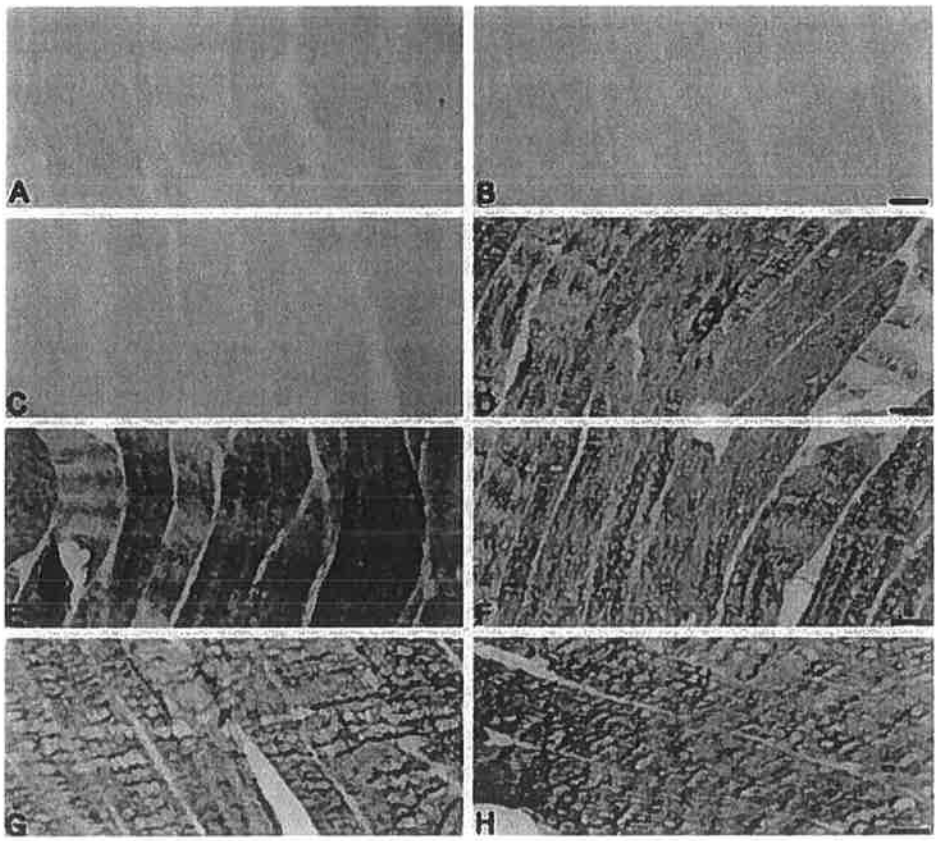
Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med billedmanipulationen i denne artikel.

7.17.3 Billedmaterialet i artikel 4

Udvalget bemærker, at figur 3 viser udsnit af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet ved IHC for den oksidative stress-markør NITT svarende til forskellige tidspunkter efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 4:

Figur 3 fra *Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres.* Penkowa M, Keller C, Keller P, Hidalgo J' Giralt, Pedersen BK. Exp. Physiol. 2005 Jul;90(4):477-86. Epub 2005 Jan 7. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.029371



Med figurteksten:

*"**Figure 3. Immunoreactivity for oxidative stress marker NITT in muscle tissue of resting (A and B) and exercising (C–H) subjects***
A and B, resting subjects at 0 h (A) and 6 h (B) show no signs of oxidative stress as NITT staining is absent. C, before exercise began, NITT immunoreactivity was generally absent in skeletal muscles. D, by 3 h when the exercise had just ended, the muscle tissue showed notably increased NITT immunostaining. E, by 4.5 h the NITT immunoreactivity peaked. F–H, by 6 h (F), 9 h (G), and 24 h (H), NITT levels in skeletal muscle decreased relative to those seen by 4.5 h. However, the NITT staining was still clearly increased when compared with resting muscle. Scale bars, 50 μm."

Udsnittene D og F repræsenterer muskulaturen henholdsvis 3 og 6 timer efter træning. Ved nærmere inspektion af de to udsnit finder udvalget, at vævsstrukturerne i underkanten af udsnit D fortsætter i overkanten af udsnit F, hvilket indebærer, at de to udsnit stammer fra samme vævssnit og dermed ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter, som det er angivet i artiklen. Udvalget finder endvidere, at udsnittene A, B og C udgør dele af samme billede og således ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter som angivet i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle

sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på billedmanipulationen. Udvalget bemærker hertil, at særligt figur 3D og F i artikel B ganske tydeligt fremstår som ét snit delt i to (taget fra artikel A), og at figur 3A, B og C i artikel B har fuldstændig identisk farvetone og viser ensartede strukturer. Indklagede har således efter udvalgets opfattelse ikke udvist den fornødne omhu, der kræves af den ledende forfatter i forbindelse med gennemlæsning og redigering af endelige manuskripter inden disse sendes ind til tidsskrifter.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet udvalget ved denne vurdering har lagt vægt på, at Indklagede er underlagt en særlig ansvarsvurdering som den ledende forfatter af artiklen, og da figuren ganske tydeligt fremstår som manipuleret, jf. ovenfor.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af denne artikel.

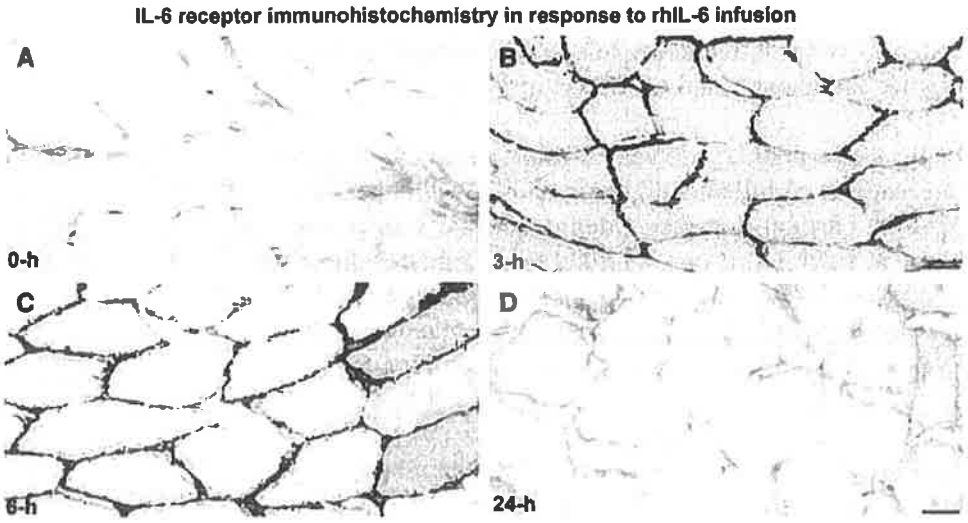
I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 4 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklens budskab, idet den manipulerede figur er af afgørende betydning for artiklens resultater, der således bliver misvisende pga. manipulationen.

7.17.4 Billedmaterialet i artikel 5

Udvalget bemærker, at figur 3 i artiklen viser udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6-receptorer ved IHC. Udsnittene A, B, C, og D stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 6, og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 5:

Figur 3 fra *Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6*. Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen. FASEB Journal, Epub April 18, 2005. DOI: 10.1096/fj.04-3278fje



Med figurteksten:

*"**Figure 3.** IL-6 receptor protein following rhIL-6 infusion (n=6+6). Protein staining of the IL-6 receptor increases in response to an rhIL-6 infusion with staining being located to the muscle fiber membranes. The staining is most pronounced at 3 and 6 h and has returned to prelevels at the 24-h time-point. **A)** 0 h; **B)** 3 h; **C)** 6 h; and **D)** 24 h. Scale bars (**A–D**): 30 μm."*

Udvalget bemærker, at der i modsætning til figurerne i artikel 1, 3 og 4 tilsyneladende ikke foreligger manipulation indenfor samme figur i artikel 5.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede som ledende forfatter af artiklen ikke burde have opdaget billedmanipulationen i artikel 5, da dette ville kræve en sammenligning med figur 2 i artikel 3.

Udvalget finder således ikke grundlag for at fastslå, at Indklagede i forbindelse med gennemlæsning og redigering af denne artikel har handlet groft uagtsomt.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med billedmanipulationen i denne artikel.

8 Sammenfatning

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved følgende forhold:

- manglende oplysninger i artikel 4 om, at MTmRNA-målingerne kun blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation, og at kriterierne for denne udvælgelse ikke blev anført i artiklen, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2

- manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie og er indgået i publikationer, med delvist samme forfattere, hvorfra resultater sammenholdes og inddrages i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes sammenhæng, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1 og 4
- manglende oplysninger i artikel 3, 5, 6 og 7 om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner, da læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3, 5, 6 og 7 er sket en uoplyst selektion af forsøgspersoner, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1 og 4
- manglende oplysninger i artikel 12 om, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra en tidligere artikel (artikel 8), og at disse 8 personer har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1
- medansvar for det manipulerede billedmateriale i artikel 4. Billedmanipulationen er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med de manglende oplysninger i artikel 4 om MTmRNA-målingerne har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var sidsteforfatter af artiklen og særligt involveret i udvælgelse af forsøgspersoner. Indklagede burde således ved en gennemlæsning af artiklen have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3, 4, 5, 6 og 7 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel. Udvalget lægger således til grund, at Indklagede bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med de manglende oplysninger om oprindelsen af 8 forsøgspersoner i artikel 12, og at disse forsøgspersoner har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit, har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var co-director af artiklen og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra artikel 8. Indklagede burde således ved en gennemlæsning af artiklen have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder, at Indklagede i relation til det manipulerede billedmateriale i artikel 4 har handlet groft uagtsomt, da Indklagede som ledende forfatter af denne artikel burde have opdaget og reageret på den tydelige manipulation.

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

Udvalget finder sammenfattende, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12, jf. § 2 i UVVU-bekendtgørelsen.

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 om forskningsrådgivning m.v.

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand
Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed

Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Bilag 26
Advokat, dr.jur.
Eigil Lego Andersen

Ministeriet for Forskning, Innovation og Videregående Uddannelser

Milena Penkowa
Sommerstedsgade 13, 2. th.
1718 København V
Danmark

Sendt både pr. post og pr. e-mail til milenapenkowa@gmail.com
1302 København K.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

18. december 2013

Styrelsen for Forskning og Innovation
Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fivu.dk
CVR-nr. 1991 8440

Ref.-nr. 13/015519-22 (tidl. 11-108616 og 11-108619)

Afgørelse fra Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning i klager af 2. og 3. april 2011 mod Milena Penkowa

Indhold

1 INDLEDNING 2
2 AFGØRELSE 2
3 RESUMÉ 2
4 SAGENS FORLØB 4
4.1 KLAGE 1 4
4.2 KLAGE 2 4
4.3 SAGENS FORLØB EFTER INDSENDELSEN AF KLAGE 1 OG 2 5
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 10
5.1 KLAGERS PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 10
5.2 INDKLAGEDES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 14
6 REGELGRUNDLAGET 21
7 UDVALGETS VURDERING AF SAGEN 22
7.1 UREDELIGHEDSBEGREBET 22
7.2 SAGENS GRUNDLAG OG GENSTAND 25
7.3 ANALYSE 25
7.4 KONKLUSION 32
8 ANDET 34
8.1 INDKLAGEDES MAIL AF 5. DECEMBER 2011 34
8.2 INDKLAGEDES MAIL AF 6. MARTS 2012 34
9 KLAGEVEJLEDNING 35

1 Indledning

Ved e-mails af 2. og 3. april 2011 til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU) fremsendte Bente Klarlund Pedersen (Klager) to klager over dig på baggrund af sin mistanke om videnskabelig uredelighed vedrørende genbrug og billedmanipulation af figurer i fire artikler.

Sagen har været behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF). Et udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har været i høring hos sagens parter, jf. § 13, stk. 3 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012. Parternes bemærkninger i høringssvarene er inddraget i den endelige afgørelse i det omfang, høringssvarene indeholder nye væsentlige oplysninger, jf. afsnit 5.

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Milena Penkowa (Indklagede), ved sin deltagelse som medforfatter til fire artikler, som nævnt nedenfor i kapitel 4, har begået videnskabelig uredelighed, jf. § 2, nr. 1, i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012.

Udvalget henstiller, jf. § 15, stk. 1, nr. 2, i bekendtgørelsen, at følgende artikler trækkes tilbage:

Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.
Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK.
FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4.

Og

Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6.
Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK.
FASEB J. 2005 Jul;19(9):1181-3. Epub 2005 April 18.

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen, Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Resumé

I april 2011 indsendte en professor ved et universitet (Klager) to klager til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed over forskning foretaget af en forsker (Indklagede) i fire nærmere anførte artikler. Forskningen i de fire artikler drejede sig om forekomsten af forskellige proteiner og enzymer i muskelvæv og deres regulering under muskelaktivitet. Klager gjorde gældende, at Indklagede ved sin udvælgelse af immunfarvede snit og efterfølgende bearbejdning af figurerne til artiklerne havde genbrugt de samme snit og de samme figurer til afrapportering af forskellige forskningsresultater.

Klager var selv medforfatter (seniorforfatter) på de fire artikler. Klager blev efter det oplyste på et tidspunkt opmærksom på, at der tilsyneladende var genbrugt figurer i artiklerne og valgte at indberette artiklerne til UVVU. Klager redegjorde i den forbindelse nærmere for, hvorledes hun mente, at genbruget var sket – herunder hvilke figurer der gik igen i de nævnte artikler.

Klager anførte, at der var tale om figurer, der var udarbejdet af Indklagede, og som illustrerede resultater fra den del af projekterne, som Indklagede havde ansvaret for. Klager anførte endvidere, at Indklagede selvstændigt havde forestået optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne. Endvidere havde Indklagede ifølge Klager forestået metodebeskrivelse for immunohistokemien samt figurtekster.

Indklagede påstod sig renset for påstanden om videnskabelig uredelighed. Indklagede bestred bl.a., at hun alene havde varetaget farvninger og udvælgelsen af snit og fotos til artiklerne.

Indklagede anførte vedrørende samarbejdet med Klager bl.a., at det hele skulle gå meget hurtigt, hvorfor der nemmere kunne ske fejl mv., ligesom ingen brugte tid på at eftertjekke detaljer, inden artiklerne blev indsendt til tidsskrifterne. Indklagede anførte endvidere, at der ingen tvivl er om, at der i forbindelse med samarbejdet mellem Klager og Indklagede er sket nogle fejl, men at hun aldrig har lavet bevidste eller overlagte fejl, endsige lavet bevidst eller overlagt svindel. Indklagede anførte i den forbindelse tillige, at der ud over Klager og Indklagede også var en række andre personer, der var forfattere på de nævnte artikler, og at disse – ligesom Klager og Indklagede – burde have opdaget fejlene.

Vedrørende de to artikler i den første klage konstaterede UVVU, at der var sket genbrug af figurer.

Vedrørende de to artikler i den anden klage konstaterede UVVU, at der var tale om de samme snit, idet der forekom identiske vævsstrukturer og samme artefakter. UVVU lagde endvidere til grund, at figurerne kun kunne være frembragt ved bevidst manipulation med ændring af udsnit og farve.

UVVU konkluderede, at der i begge klager var tale om uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data, jf. bekendtgørelsen om UVVU § 2, nr. 1, og at dette var et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. UVVU fandt, at den konstaterede uoplyste konstruktion af data eller substitution med fiktive data på baggrund af de foreliggende oplysninger ikke med sikkerhed kunne henføres til Indklagede. UVVU fandt imidlertid, at Indklagede ved sin rolle som medforfatter med særligt ansvar for billedmaterialet burde have opdaget billedmanipulationen, senest i forbindelse med færdiggørelse af manuskripterne med henblik på indsendelse til de respektive tidsskrifter. Udvalget lagde derfor efter en samlet vurdering til grund, at Indklagede havde handlet i det mindste groft uagtsomt som medforfatter af de fire artikler. Udvalget konkluderede sammenfattende, at Indklagede havde begået videnskabelig uredelighed som defineret i UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget forholdt sig under sagen alene til den indbragte klage over Indklagede. Udvalget fandt således ikke at have kompetence til af egen drift at udvide klagen til at omfatte andre end Indklagede.

Det var af Klager oplyst, at hun den 4. april 2011 informerede de involverede forfattere, herunder Indklagede, samt relevante tidsskrifter om sagen, at artikel C og artikel B er blevet trukket tilbage af de respektive tidsskrifter, og at de publicerende tidsskrifter af Klager er anmodet om at trække artiklerne A og D tilbage. UVVU henstillede til Indklagede at trække også artiklerne A og D tilbage.

4 Sagens forløb

4.1 Klage 1

Ved e-mail af 2. april 2011 indklagede Bente Klarlund Pedersen (Klager) Milena Penkowa (Indklagede) for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.
Penkowa M, Keller C[1], Keller P[2], Jauffred S[3], Pedersen BK.
FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4.[4]

og

Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres.
Penkowa M, Keller C, Keller P, Hidalgo J[5], Giralt M[6], Pedersen BK.
Exp Physiol. 2005 Jul;90(4):477-86. Epub 2005 Jan 7.[7]

Klagen var vedhæftet 3 bilag.

4.2 Klage 2

Ved e-mail af 3. april 2011 indklagede Klager endvidere Indklagede for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle.
Akerstrom T[8], Steensberg A[9], Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK.
J. Physiol. 2005 Mar 1;563 (Pt 2): 507-16. Epub 2004 Dec 23.[10]

og

Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6.
Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP[11], Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK.
FASEB J. 2005 Jul;19(9):1181-3. Epub 2005 April 18.[12]

Klagen var vedhæftet 4 bilag.

---

[1] I det følgende benævnt medforfatter 1
[2] I det følgende benævnt medforfatter 2
[3] I det følgende benævnt medforfatter 3
[4] I det følgende benævnt artikel A
[5] I det følgende benævnt medforfatter 4
[6] I det følgende benævnt medforfatter 5
[7] I det følgende benævnt artikel B
[8] I det følgende benævnt medforfatter 6
[9] I det følgende benævnt medforfatter 7
[10] I det følgende benævnt artikel C
[11] I det følgende benævnt medforfatter 8
[12] I det følgende benævnt artikel D

Senere den 3. april 2011 indsendte Klager en korrigeret e-mail, idet den første e-mail indeholdt en fejl vedrørende årstal.

4.3 Sagens forløb efter indsendelsen af klage 1 og 2

Ved e-mail af 5. april 2011 videresendte Klager en e-mail af samme dato fra Kristine Færch (MSc PhD, Senior Scientist) til Klager og anmodede om, at e-mailen blev vedlagt sagen (klage 1).

Ved e-mail af 17. august 2011 sendte sekretariatet for UVVU Klagers henvendelser i høring hos Indklagede via dennes advokat.

Ved e-mail af 27. september 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Indklagedes advokat bemærkninger med bilag 1-2 til begge klager samlet i et brev. Indklagede opfordrede endvidere UVVU til at rekvirere alt materialet inklusiv råfotos og oplyste, at det ligger i en database på en fælles computer i fotomikroskopirummet på Panum Instituttet.[13]

Ved e-mail af 3. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU Indklagedes bemærkninger af 27. september 2011 med bilag i høring hos Klager.

Ved e-mail af 27. oktober 2011 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger med bilag G_1 til G_18.

Ved e-mail af 28. oktober 2011 sendte sekretariatet for UVVU Klagers bemærkninger af 27. oktober 2011 i høring hos Indklagede via dennes advokat.

Ved e-mail af 17. november 2011 modtog sekretariatet for UVVU fra Indklagedes advokat Indklagedes afsluttende bemærkninger. Indklagede anmodede endvidere om at få fremlagt alle *"Author Declarations"*, der eksisterer i relation til de her omtalte arbejder. Hun anmodede endvidere om, at UVVU bad Klager om at oplyse hvilke af de anmeldte artikler, der indgår i hvilke personers videnskabelige afhandlinger. Særligt anførte Indklagede, at det er relevant at få udleveret *"Author Declarations"* i relation til artikel C – både i forbindelse med publiceringen og især i forbindelse med artiklens inddragelse i videnskabelige afhandlinger.

Indklagedes bemærkninger blev ved e-mail af 22. november 2011 sendt til Klager til orientering.

Sekretariatet for UVVU modtog efterfølgende den 24. november 2011 en e-mail fra Klager med anmodning om, at en vedhæftet e-mail af 24. november 2011 blev bilagt sagen. Den nævnte e-mail af samme dato var fra førsteforfatteren til artikel C (medforfatter 6) og drejede sig om figur 2 i artikel C.

I forlængelse heraf modtog sekretariatet for UVVU den 25. november 2011 en e-mail, hvor figuren var vedhæftet i jgp.fil. Figuren blev endvidere sendt pr. bud til sekretariatet på en CD-rom i tiff format.

[13] I det følgende benævnt Universitetslaboratoriet

Sekretariatet for UVVU anmodede ved e-mail af 25. november 2011 om Indklagedes eventuelle bemærkninger hertil.

Ved e-mail af 5. december 2011 sendte Indklagede sine bemærkninger hertil.

Indklagede fremsatte her endvidere bemærkninger vedrørende "Separate forhold i sagen" og "Ny oplysning i sagen" og anmodede UVVU om særskilt behandling heraf, ligesom hun ønskede UVVU's vurdering af, om Klager i den angivne forbindelse har handlet forsvarligt eller acceptabelt.

Indklagede anmodede endvidere på ny om at få fremlagt alle "Author Declarations", der eksisterer i relation til de her omtalte arbejder m.v., jf. tillige ovenfor.

Ved e-mail af 13. december 2011 anmodede sekretariatet for UVVU om Klagers bemærkninger hertil.

Den 20. december 2011 sendte Klager sit svar til Indklagedes bemærkninger – herunder vedrørende de "Separate forhold i sagen" og "Ny oplysning i sagen", jf. ovenfor. Klager vedlagde endvidere erklæringer fra medforfatter 2 (af 15. december 2011) og medforfatter 6 (17. december 2011) vedrørende samarbejdet med Indklagede vedrørende fremstilling af de immunhistokemiske figurer.

Ved e-mail af 9. januar 2012 anmodede sekretariatet for UVVU om Indklagedes bemærkninger hertil.

Den 20. januar 2012 sendte Indklagede sine bemærkninger hertil og anmodede på ny om fremlæggelse af *"Author Declarations"*.

Samtlige medforfattere til de 4 artikler blev ved e-mail af 21. februar 2012 fra UVVU anmodet om at oplyse hvilke bidrag eller dele af artiklerne, som de hver især har bistået med. Endvidere anmodede UVVU dem om at hjælpe med at få oplyst, hvem der har udarbejdet og bearbejdet artiklens øvrige data, herunder billedmaterialet.

Medforfatter 1 indsendte ved e-mail af 11. marts 2012 medforfattererklæringer vedrørende alle fire artikler.

Medforfatter 2 indsendte ved e-mail af 11. marts 2012 medforfattererklæringer vedrørende alle fire artikler.

Medforfatter 3 indsendte ved e-mail af 25. februar 2012 medforfattererklæring vedrørende artikel A.

Medforfatter 4 indsendte ved e-mail af 22. februar 2012 medforfattererklæringer på egne vegne og på vegne af medforfatter 5 vedrørende artiklerne B og D.

Medforfatter 6 oplyste i e-mail af 23. februar 2012, at han ikke har noget at tilføje til sin erklæring af 17. december 2011 indsendt af Klager, jf. ovenfor.

Medforfatter 7 indsendte ved e-mail af 29. februar 2012 medforfattererklæringer vedrørende artiklerne C og D.

Klager indsendte ved e-mail af 25. april 2012 egne medforfattererklæringer samt forfattererklæringer vedrørende alle artiklerne.

Medforfatter 8 indsendte ved e-mail af 17. juni 2012 medforfattererklæring vedrørende artikel D.

Medforfatter 3 har i sin erklæring oplyst, at han ikke har haft nogen indflydelse på den redaktionelle del af tilblivelsen af artikel A, og at han derfor ikke har nogen viden om, hvordan og med hvilke bidrag, artiklen er blevet til.

De indsendte medforfattererklæringer beskriver overordnet, at Indklagede forestod immunhistokemien, bidrog med data, udvalgte repræsentative snit, producerede billedmateriale og figurtekster.

Af erklæring fra medforfatterne 4 og 5 fremgår endvidere vedrørende artikel B bl.a.:

"...
As far as I know, but I cannot demonstrate it, the muscle samples were coming from B.K. Pedersen laboratory; she together with P. Keller and C. Keller were the ones doing the experiment regarding design of the study, recruitment of volunteers, maximal oxygen uptake test, muscle collection, PCR analysis (Figure 1), and input to the manuscript.

Our contribution was very minor: we provided the polyclonal MT+1&2 antibody (raised in my lab) and input to the manuscript.

In my opinion, MP received the human samples from B.K. Pedersen lab, and she prepared the sections and carried out the histochemistry and immunohistochemistry (Figs 2 and 3). MP analyzed the stainings, prepared the figures and wrote the first draft of the paper. Mercedes and I never looked at the original stainings, and we do not know if anyone from Pedersen's lab did. Rather, we got from MP Figs 2 and 3 and believed that they represented the mean result of all the samples of those stainings.
..."

Og vedrørende artikel D bl.a.:

"In this manuscript there is data produced in humans and data produced in mice (comparison of IL-6 KO mice with wild-type mice). The mouse experiments were carried out in my lab; P. Keller and C. Keller came several times to my lab and were also involved in the mouse experiments and in the RT-PCR analyses of their muscles described in the paper (Fig 4). Besides, we provided input to the manuscript once we got the draft. All the human data come from B.K. Pedersen lab (recruitment of volunteers, study design, exercise, IL-6 infusion, ELISA and RT-PCR), and in this case they were the ones responsible for the writing of the paper. The role of MP here was again to receive muscle biopsies from those experiments, prepare sections, and doing stainings: presumably MP did the stainings of IL-6r shown in the paper (Figs 2 and 3). I believe MP analyzed the stainings obtained and decided which ones were representative of all the samples. Mercedes and I never looked at the original stainings, and we do not know if anyone from Pedersen's lab did.

This paper was also reported to DCSD, because apparently MP again used the same tissue sections in two different papers: it looks like that Figure 3.D of this paper is identical to Figure 2.A in a paper where I was not a coauthor (Akerstrom et al. J Physiol. 563, 507 (2005). Again, a very stupid thing to do, and I would not rule out that MP rather committed a mistake when picking up the photo. But since she did not provide any information to any of us, it was the logical step to denounce the papers to DCSD and to inform the journals. The second paper has been retracted, while the decision of Faseb J is still pending."

Af erklæring fra medforfatter 8 fremgår endvidere bl.a. vedrørende artikel D:

"...2. My knowledge about contribution by the other authors

According to my knowledge, the other authors of the article contributed in the following way:

Pernille Keller: Helped with Study 1 and was deeply involved in carrying out the experimental part of Study 3. Analysed and prepared the presentation of the data (except plasma IL-6 levels, Table 1, and immunohistochemistry, Figure 2 and 3), wrote the manuscript draft, coordinated implementation of revisions suggested by the coauthors and, finally, submitted the final manuscript.

Milena Penkowa: Responsible for the immunohistochemistry (IHC) presented in Figure 2 and 3, including the preparation of the images, writing the method section regarding IHC and writing the result section about the IHC data.

Charlotte Keller: Helped with Study 1 and was deeply involved in Study 3. Involved in the revision of the manuscript before submission.

Adam Steensberg: Deeply involved in running Study 2. Involved in the revision of the manuscript before submission.

Mercedes Giralt: Involved in Study 3. Involved in the revision of the manuscript.

Juan Hidalgo: Provided the animals (wildtype and IL-6 knockout mice) and animal facilities used in Study 3. Involved in designing Study 3. Involved in the revision of the manuscript.

Bente Klarlund Pedersen: Responsible for the overall concept regarding IL-6 presented in the manuscript. Involved in the overall design of the 3 studies included in the article. Involved in establishing collaboration with Milena Penkowa, Mercedes Giralt and Juan Hidalgo. Involved in the interpretation of the presented data and involved in the revision of the manuscript before submission.
..."

Yderligere

Ved e-mail af 6. marts 2012 anmodede Indklagedes advokat om svar på følgende spørgsmål:

"...

1. Har UVVU valgt at se bort fra – eller indhente svar på – min klients opfordring af 27. september 2011 om undersøgelse af råfotos i den fælles computer i fotomikroskopirummet på Universitetslaboratoriet? (side 3, 1. afsnit).
2. Har UVVU valgt at se bort fra – eller indhente svar på – min klients opfordring af 17. november 2011 om indhentelse af "Author Declarations"? (side 4, 3. afsnit). Opfordringen er gentaget i min klients svar af 5. december 2011 (side 2, afsnit 5) og i min klients bemærkninger af 20. januar 2012 (side 1, afsnit 2-6).
3. Har UVVU taget initiativ til at spørge andre relevante medarbejdere, der var involveret i samarbejdet mellem Klager og Indklagede, herunder eksempelvis Dan Sonne Pedersen og Remi Mounier?
4. Hvilke initiativer har UVVU taget i relation til de personer, der selvstændigt har anvendt de data, som min klient nu beskyldes for bevidst at have forfejlet – herunder i forhold til disse personers skriftlige tilkendegivelse af selv at kunne stå inde for indholdet?"

Sekretariatet for UVVU oplyste (ad spørgsmål 2 ovenfor) ved e-mail af 13. april 2012 præciserende:

"...at UVVU på nuværende tidspunkt alene har indhentet de nævnte udtalelser fra medforfatterne vedrørende deres indsats i forbindelse med udarbejdelsen af de nævnte artikler. UVVU har således på nuværende tidspunkt ikke taget stilling til de øvrige initiativer eller til de spørgsmål, som du stiller i din e-mail af 6. marts 2012. Spørgsmålene vil senest blive besvaret i forbindelse med UVVU's afgørelse.
..."

På baggrund af Indklagedes opfordring af 6. marts 2012 om undersøgelse af råfotos i den fælles computer i fotomikroskopirummet på Universitetslaboratoriet anmodede UVVU efterfølgende (ad spørgsmål 1 ovenfor) ved e-mail af 14. juni

2012 til Indklagedes advokat om at få tilsendt data, der kunne medvirke til at identificere de nævnte fotofiler. UVVU oplyste nærmere, at det drejede sig om:

Fig. 1H i artikel A

Fig. 3D og Fig. 3F i artikel B

Fig. 2A og Fig 2G. i artikel C

Fig. 3D i artikel D

UVVU har ikke modtaget svar på denne henvendelse.

I forbindelse med UVVU's afsluttende undersøgelser tilskrev sekretariatet ved mails af 22. februar 2013 de involverede forlag og anmodede dem om i overensstemmelse med Indklagedes opfordring som anført ovenfor at få tilsendt kopi af de forfattererklæringer (*"Author Declarations"*), som blev indsendt i forbindelse med offentliggørelsen af de fire artikler.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Fra FASEB Journal modtog sekretariatet ved mail af 4. marts 2013 dels kopier af *"Copyright Transfer & Dual Publication Statement"* underskrevet af de deltagende forfattere for henholdsvis artikel A og for artikel D, dels kopi af mail vedrørende Indklagedes proof-reading af artikel A. FASEB Journal har i den forbindelse tilkendegivet ikke at være i besiddelse af andre former for forfattererklæringer.

Fra Experimental Physiology modtog sekretariatet ved mail af 1. marts 2013 kopi af *"Copyright Assignment Form"* underskrevet af Indklagede som førsteforfatter for artikel B. Experimental Physiology tilkendegav at ville se efter evt. yderligere dokumentation, men er ikke siden vendt tilbage.

Fra Journal of Physiology (artikel C) modtog sekretariatet ved mail af 21. marts 2013 kopi af *"Copyright Assignment Form"* underskrevet af medforfatter 6, som var førsteforfatter af artiklen.

Kopi af korrespondancen med forlagene er tilsendt sagens parter til orientering i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse.

Udvalget har taget stilling til de ovenfor anførte spørgsmål 3 og 4 nedenfor under afgørelsens kapitel 8.

Ved e-mail af 25. juni 2013 sendte sekretariatet udkast til afgørelse af 25. juni 2013 i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger 15. august 2013.

Ved e-mail af 15. august 2013 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013.

Udvalget har ikke modtaget bemærkninger fra Indklagede til afgørelsesudkast af 25. juni 2013.

5 Parternes påstande og anbringender

5.1 Klagers påstande og anbringender

Klage 1

Artiklerne A og B

Klager har under sagen påstået, at der er begået videnskabelig uredelighed, idet Indklagede har genbrugt figurer og foretaget billedmanipulation i de nævnte artikler.

Klager har gjort gældende, at et immunhistokemisk billede fra figur 1 i artikel A er genbrugt i figur 3 i artikel B. Figur 1H fra artikel A (mikrografier af IL-6 i muskelbiopsier) lader således til at være genbrugt i artikel B som figur 3D og F (mikrografier af NITT i muskelbiopsier). Dette er sket ved at rotere artikel A's figur 1H 90 grader og dele den i to, så den nu i artikel B fremstår som figur 3D og F. I artikel A anføres at figur 1H viser IL-6 immunhistokemiske farvninger af muskelbiopsier taget 24 timer efter start af tre timers træning, mens det i artikel B anføres at figur 3D og F viser NITT immunhistokemiske farvninger af muskelbiopsier taget henholdsvis tre timer efter start af tre timers træning og seks timer efter start af tre timers træning.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Klager har anført, at hun endvidere er blevet gjort opmærksom på, at figur 3E (fire timer og 30 minutter efter start af tre timers træning) og G (ni timer efter start af tre timers træning) i artikel B kunne se ud til at stamme fra samme snit, delt i to og rykket samt roteret en smule i forhold til hinanden, og at hun er enig i, at meget tyder på, at den samme illustration er brugt i to forskellige videnskabelige artikler og publiceret i henholdsvis 2003 og 2005.

Klager har endvidere indsendt en e-mail af 5. april 2011 fra Kristine Færch, MSc PhD, til Klager, hvoraf bl.a. fremgår:

"...
Jeg ved ikke, om du og UVVU har opdaget at Milena Penkowa allerede manipulerede med billederne i FASEB artiklen fra 2003.
Vi er et par stykker, der har kigget nærmere på billederne fra artiklen, og det viser sig at 6 af billederne i Figur 1 passer sammen 2 og 2 hvis man vender det ene billede på hovedet (billede A+B, D+E og F+G) – se eksempel nedenfor.
Dette vidner om snyd helt tilbage i 2003 og ikke blot genbrug af billeder i 2005.
...
I Exp. Physiol. artiklen fra 2005 har hun brugt samme metode. Her passer billede B+C og billede D+F tydeligt sammen.

Hvis du og UVVU allerede er klar over disse forhold kan du blot se bort fra denne mail. Hvis ikke, bør det vel indberettes til UVVU.
..."

Klager har anført, at der er tale om figurer, der er udarbejdet af Indklagede, og som illustrerer resultater fra en del af projektet, som Indklagede har haft ansvaret for. Klager har anført, at den del af projektgruppen, der var lokaliseret på Rigshospitalet, udførte forsøg på Rigshospitalet[14], hvor de udtog muskelbiopsier, og at disse er

[14] I det følgende benævnt Universitetshospitalet

analyseret af Indklagede på Universitetslaboratoriet, fordi den aktuelle analysemetode ikke findes i Klagers afdeling.

Klager har endvidere anført, at Indklagede i en e-mail af 21. februar 2003 (Indklagedes bilag 1) skrev til Klager, at hun ville tage fotos af vævene og forelægge dem for Klager, at Klager responderede den 22. februar 2003 (bilag G_4), og at det fremgår heraf, at Indklagede ville medtage "Præsentations-sæt af resultaterne, de færdige figurer, klar til publikation (på fotopapir og på CD), metode- og resultat- og figurtextafsnittene til manuscriptet (papir og CD)". Klager har anført, at Indklagede på forespørgsel fra Klager bekræftede, at hun har skåret alle biopsier, men at Klager aldrig så dokumentationen for, at alle biopsier var analyserede, og heller ikke så dokumentation for, at Indklagede valgte repræsentative snit til publikationen.

Klager har videre anført, at selve fibertype-farvningen blev udført i hendes laboratorium, jf. bilag G_5, at hun modtog de endelige IL-6 fotos fra Indklagede (bilagene G_6 og G_7), og at Klager var corresponding author, mens Indklagede tog hele korrespondancen i forbindelse med proof-reading af artikel A (bilag G_8).

Klager har anført, at det fremgår af korrespondancen, at der blev farvet parallelt for IL-6 og metallothionein (MT), at de og andre allerede havde publiceret flere artikler om exercise-induceret IL-6 produktion, at Klager foreslog, at de forsøgte en "fast track" til FASEB Journal, dvs. en ultrakort artikel vedrørende IL-6 data ifølge Klager, at de valgte at publicere MT-data separat, at det fund, at muskler udtrykker MT, var en helt ny historie, der krævede flere data for at kunne publiceres, og at artikel B således først blev publiceret i 2005 i en form, der inkluderede forsøg udført af medforfatter 4 og medforfatter 5.

Klager har endelig anført, at det ved udarbejdelsen af artikel B alene var Indklagede, der forestod det immunhistokemiske arbejde, inklusiv udvælgelse af snit og fremstilling af figur til publikation uden involvering af personer fra Klagers laboratorium (bilag G_17). Indklagede var førsteforfatter og corresponding author for artikel B (bilag G_18).

Klage 2

Artiklerne C og D

Klager har under sagen påstået, at der er begået videnskabelig uredelighed, idet Indklagede har genbrugt figurer og foretaget billedmanipulation i de nævnte artikler.

Klager har vedrørende artikel C gjort gældende, at figur 2A (pre exercise) og figur 2G (24 timer efter start af tre timers træning) repræsenterer samme vævsprøve, men de viste snit er flyttet en smule. Klager har endvidere anført, at da snittenes farve er forskellig, og da fotografierne af snittene er en smule forskellige, er det vanskeligt at få øje på overlappet, medmindre man leder efter det. Klager har anført, at vedrørende artikel C og D er det opfattelsen, at figur 2A (pre exercise) i artikel C er identisk med Figur 3D (24 timer efter start af tre timers træning) i artikel D. Det er anført, at der er vedhæftet to jpg filer med forstørrelse af billederne, som de omtaler, og at det overlappende vævssnit i artikel C er indrammet med en rød boks.

Klager har tillige vedrørende disse artikler anført, at der er tale om figurer, der er udarbejdet af Indklagede, og som illustrerer resultater fra en del af projektet, som Indklagede har haft ansvaret for. Klager anfører hertil, at der blev udført forsøg på Universitetshospitalet, hvor der blev udtaget muskelbiopsier, og at disse blev analyseret af Indklagede på Universitetslaboratoriet, fordi den aktuelle analysemetode ikke fandtes i Klagers afdeling.

Vedrørende artikel C har Klager særligt anført, at det fremgår af mailkorrespondancen, at Indklagede udførte analysearbejdet og udformning af figur samt figurtekst til artiklen og sendte den endelige figur direkte til medforfatter 6 og Klager (bilagene G_9 og G_10).

Vedrørende artikel D har Klager særligt anført, at det ligeledes fremgår af mailkorrespondancen, at Indklagede udførte analysearbejdet og udvalgte de snit, der skulle indgå i den figur, der præsenteres i artiklen (bilagene G_11, G_12, G_13 og G_14).

Ovenstående dokumentation viser efter Klagers opfattelse klart, at Indklagede fremsendte de endelige figurer til Klager og hendes samarbejdspartnere.

Begge klager

Hvad angår begge klager, har Klager bl.a. anført, at når man ser på artiklerne hver for sig, giver det ikke umiddelbart anledning til mistanke om svindel, men forelagt figurerne som særskilte jpg-figurer, er der efter Klagers opfattelse næppe tvivl.

Klager har gjort gældende, at samarbejdet med Indklagede er beskrevet i Klagers bilag G_1, og at det heraf fremgår, at Indklagede og Klager var ligeværdige seniorforskere, og at Klager ikke på noget tidspunkt har haft en mentor-funktion i forhold til Indklagede. Klager er derfor uenig i Indklagedes formulering om, at Klager havde "bestemmelsesretten og beslutningstagningen alene og suverænt".

Klager har anført, at Indklagede vedrørende de fire artikler, der er indberettet til UVVU på mistanke om billedmanipulation, selvstændigt forestod optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne, og at Indklagede endvidere forestod metodebeskrivelse for immunhistokemien samt figurtekster.

Klager har endvidere anført, at da de i Klagers forskningsgruppe blev opmærksomme på fejl vedrørende deres artikler, informerede hun i første omgang sin dekan og foreslog, at det uafhængige panel, der skulle nedsættes af Det Frie Forskningsråd med henblik på at undersøge Indklagedes forskning, blev informeret om ovenstående. Klager har anført, at da sagen blev præsenteret i BT og omtalt i den øvrige del af pressen (2. april og 3. april 2011), besluttede hun i samråd med sin dekan at indberette artiklerne til UVVU, at deres forskningsgruppe i den forbindelse gennemgik alle de artikler, som Indklagede er medforfatter på med henblik på at finde andre eventuelle fejl eller manipulationer, at de med hjælp udefra identificerede fejl vedrørende endnu to artikler, og at de bad en ekstern konsulent (en erfaren

patolog) gå alle billeder igennem, men patologen fandt ikke tegn på anden billedmanipulation end det, der blev indberettet til UVVU den 3. og 4. april 2011[15].

Klager har oplyst, at hun den 4. april 2011 informerede de involverede forfattere, inklusiv Indklagede, samt relevante tidsskrifter om sagen (bilag G_15), at artiklerne C og B er blevet trukket tilbage, og at FASEB Journal er anmodet om at trække artiklerne A og D tilbage (bilag G_16).

Klager har anført, at det er højst beklageligt, at de ikke tidligere erkendte, at der i de aktuelle artikler er foretaget billedmanipulation og/eller alvorlige fejl, som anført i henvendelserne til UVVU. Klager har gjort gældende, at der imidlertid ingen tvivl er om, at Indklagede alene forestod optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af de endelige figurer og figurtekster til de videnskabelige tidsskrifter.

Yderligere bemærkninger m.v.

Klager har ved indsendelsen den 24. og 25. november 2011 af figur 2 (artikel C) i jpg.fil og i tiff format på CD-rom bl.a. videresendt en e-mail af 24. november 2011 fra medforfatter 6. Det fremgår bl.a. af denne, at:

"Jeg er den førsteforfatter, som [Indklagede] omtaler i forbindelse med [artikel C] [Indklagede] var den der udformede figur 2 [artikel C]. [Indklagede] gav mig figuren på en CD-rom. Denne CD-rom indsendes af [Klager] til UVVU. Den udgave af figuren som vi brugte til artiklen er på CD-rom "Ny revideret figur 22-11-04" som [Indklagede] har brændt på en CD til mig. Jeg fik efterfølgende tilsendt teksten til figuren via e-mail (se bilag G.9-2). Jeg har ikke spillet nogen rolle i udformningen af figur 2. Det er en figur som jeg har fået i færdig format af [Indklagede]."

Klager har efterfølgende ved e-mail af 20. december 2011 indsendt yderligere bemærkninger (svar på Indklagedes bemærkninger, se nedenfor, til den nævnte fremsendelse af CD-rom). Klager har bl.a. anført, at Indklagedes bemærkninger primært vedrører artiklerne C og D, hvor medforfatter 6 og medforfatter 2 er førsteforfattere.

Klager vedlagde som ovenfor nævnt erklæringer fra medforfatter 2 (G_19) og medforfatter 6 (G_20), der beskriver samarbejdet med Indklagede vedrørende fremstilling af de immunhistokemiske figurer.

Klager har hertil anført, at medforfatter 2's artikel (artikel D) indgik i medforfatter 2's PhD-afhandling, mens medforfatter 6 (førsteforfatter på artikel C) ikke inddrog ovenstående artikel i sin PhD-afhandling. Klager har henvist til, at medforfatter 2 (førsteforfatter på artikel D) skriver, at Indklagedes IHC data ifølge medforfatter 2's opfattelse udgjorde ca. 30 % af artikel D, og at medforfatter 2 derfor beskrev sit bidrag med henblik på udførelse af forsøg og bearbejdning af data til artikel D med et B, hvilket svarer til et eget bidrag på 34-66 % (G_19).

Klager har endvidere anført, at de i hendes forskningsgruppe udførte fibertypefarvningerne (ATPase) i regi af Center for Muskelforskning på Universitetshospitalet eller via en bioanalytiker, (ansat hos Klager), som enten udførte farvningerne hos Klager eller i Indklagedes laboratorium. Klager har gjort gældende, at

[15] De to klager i denne sag blev modtaget i sekretariatet for UVVU den 2. og 3. april 2011.

hvad angår de nævnte artikler, har de i hendes forskningsgruppe ikke foretaget fotografering, udvælgelse eller fremstilling af figurer, ej heller figurer, der indeholder ATPase farvede slides. Hun har anført, at Indklagede fik de ATPase farvede slides, så hun kunne sammenholde disse med parallelle snit, farvet for f.eks. IL-6 eller IL-8, udført i hendes laboratorium, og at dette var fremgangsformen for ovenstående artikel med medforfatter 6 som 1. forfatter (G_20). Klager har henvist til, at det fremgår af medforfatter 6's erklæring, at hverken han eller deres laboratorium var involveret i fremstilling af den endelige figur. Hun har videre anført, at der ikke var ATPase-farvninger i medforfatter 2's artikel (artikel D).

For så vidt angår de to artikler, hvor Indklagede er førsteforfatter (artikel A og B), har Klager bl.a. anført, at der er en ATPase farvning i artikel A. Denne indgår ikke i figur 1, hvor der er påvist fejl/uredelighed. ATPase-farvningen indgår kun i figur 2. Den færdige figur, som indeholder en ATPase-farvning og en IL-6 farvning blev fremsendt af Indklagede til Klager (G_6). Der er ingen ATPase-farvninger i artikel B.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni har Klager gjort gældende, at udvalget ikke har behandlet alle Klagers påstande om videnskabelig uredelighed. Klager anfører således med henvisning til e-mail af 5. april 2011 fra Kristine Færch, at seks af billederne i artikel A's figur 1 passer sammen parvis. Dette drejer sig ifølge Klager om figur 1A og B, figur 1D og E, samt figur 1F og G. Disse tre billedpar stammer efter Klagers opfattelse fra enkelte snit som er delt i to, hvorefter den ene af de to dele er drejet 180 grader. Tre oprindelige snit kommer derved til at fremstå som seks forskellige billeder. Klager anfører videre, jf. e-mail af 5. april 2011 fra Kristine Færch, at samme metode er anvendt i artikel B's figur 3, hvor figur 3B og C, samt figur 3D og F er fire billeder frembragt fra to oprindelige snit.

5.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagerne om videnskabelig uredelighed.

Indklagedes generelle bemærkninger

Indklagede har til støtte for sin påstand bl.a. generelt anført, at klagerne relaterer sig til et formelt samarbejde imellem Klager og Indklagede, som bestod i, at Indklagede leverede en immunhistokemisk farvning, som Klageren kunne råde over og lade indgå i sine muskelstudier. Indklagede har gjort gældende, at hun intet havde med det videre forløb at gøre, og at hun heller ikke deltog yderligere i muskelstudierne.

Indklagede har for så vidt angår måden, samarbejdet foregik på, henvist til sit bilag 1, der er en e-mail af 21. februar 2003 fra Indklagede til Klager.

Af dette fremgår bl.a.:

"...
Jeg har nu set en IL-6 farvning og farvning for MT-I+II (metallothionein isoform I og II) i alle dine muskelbiopsier. Det er meget interessant fordi både IL-6 og MT-I+II er signifikant øget i forbindelse med exercise. I muskler fra "rest"-grupperne er der næsten intet af hverken IL-6 eller MT-I+II.
Det er logisk at de begge er øget, idet de også i hjernen og i andre væv "følges ad" ved patologi / stress.

De er her (i hjernen og også i milt og lever og knoglemarv) begge tilstede akut ved inflammation / patologi og de er også begge tilstede og vigtige ved regeneration.

IL-6 er en overordnet inducer af MT-I+II, så det er meget sandsynligt, at både IL-6 inducerer det øgede MT-I+II i dine muskler, men idet MT-I+II også er potente antioxidanter og faktorer involveret kraftigt i og induceret af inflammation /patologi, vil selve exercisen garanteret også inducere MT-I+II i sig selv. Jeg går ud fra exercise medfører et stress på vævet og fremkalder frie radikaler, ikk?

Det næste jeg vil gøre er, at tage fotos af vævene og forelægge dig dem, så du kan se det selv.
Lige et spørgsmål, de forskellige tidsangivelser der er ved exercise grupperne (-1/2; 3; 41/2; 6; 9; 24) er det tiden før /efter exercise? Lige et andet spørgsmål, skal vi ikke lave andre farvninger på vævene (fx kunne disse være relevante/interessante: TNF-alfa, TNF-alfa-receptor, IL-1, farvninger for forskellige andre antioxidanter, farvninger for forskellige oxidativt-stress-markører, farvninger for forskellige apoptose –markører).....?
..."

Indklagede har endvidere bl.a. anført, at hun alene perifert blev involveret i Klagers muskelforskning. Hun har anført, at det eneste, hun varetog, var en række farvninger på nogle muskelbiopsier, der ankom på Universitetslaboratoriet fra Klagers afdeling, hvor man havde udført et cykelstudie, hvor raske frivillige personer i 3 timer cyklede på en kondicykel. Der var således ifølge Indklagede ikke daglig kontakt mellem laboratorierne, som lå på hhv. Universitetshospitalet og Universitetslaboratoriet, hvorfor samarbejdet foregik relativt distanceret.

Indklagede har bl.a. anført, at alle de sagsrelevante farvninger hos hende blev foretaget på biopsierne fra dette ene cykelstudie, at der således var tale om "samlebåndsmetode", idet en given biopsi endte med at blive farvet adskillige gange for forskellige markører, at der for hver enkelt immunfarvning (eller efter et par få farvninger) blev produceret en ny muskelartikel, som i øvrigt indeholdt andre data fra Klagers gruppe, at Klager havde bestemmelsesretten og beslutningstagningen alene og suverænt, ligesom hun selv udvalgte, hvad der skulle indgå i den enkelte artikel, og at der på denne måde blev genereret artikler på samlebånd på basis af de relativt få biopsier på det ene (ovennævnte) cykelstudie.

Indklagede har videre anført, at det aldrig kunne gå hurtigt nok, hvorfor der ofte var en strøm af e-mails frem og tilbage for at koordinere, hvilke farvninger som Klager ville have ind i hvilken artikel, samt for at fremsende hende fotos, at Indklagede i starten tog råfotos af alt det farvede væv, og at Klagers egne folk senere tog fotos, ligesom de selv lærte at lave farvningerne og mikroskopere dem m.v. i Indklagedes laboratorium, som hun stillede til rådighed.

Indklagede har gjort gældende, at alle snittene og vævet fra cykelstudiet, som var blevet farvet i Indklagedes laboratorium, efterfølgende blev overdraget Klager, jf. Indklagedes bilag 1. Klager er derfor den eneste, der kan gå tilbage og finde ud af, hvad der er gået galt med hvilke biopsier inklusiv mærkningen af biopsier samt tilhørende snit, herunder hvorfor en eller flere af disse – tydeligvis fejlagtigt og dybt beklageligt – optræder ukorrekt som værende både et *"pre-exercise"* og et *"24h post-exercise"* væv, som det desværre er sket eksempelvis i artikel C.

Indklagede har gjort gældende, at det overvejende sandsynlige er, at dette foto er fra *"24h post-exercise"* gruppen, idet samme biopsi optræder for netop denne gruppe – det vil sige *"24h post-exercise"* i artikel D. Idet farvningerne altid skulle laves

på serielle nabosnit af hensyn til sammenlignelighed farvningerne imellem (dvs. sammenligning af lokalisationen for forskellige cytokiners expression i muskelfiberen), så er de to fotos, man ser i henholdsvis Figur 2G i artikel C og i Figur 3D i artikel D ifølge Indklagede næppe en fejl, idet de to fotos viser 2 nabosnit fra den samme biopsi, nemlig en biopsi, der er fra *"24h post-exercise"* gruppen.

Indklagede har hertil anført, at dette er vigtigt, fordi Klager vælger at udelade denne ret væsentlige pointe, at Klager desuden vælger at fremstille sagen så "svindleragtig" som muligt, idet hun undlader at bemærke, at det er to *"24h post-exercise"* fotos med to forskellige farvninger, at hun i stedet kun viser det ene *"24h post-exercise"*- foto sammen med "pre-exercise" – fotoet, således at ovenstående pointe omkring biopsien (som værende en korrekt *"24h post-exercise"* biopsi) maskeres og dermed udebliver. Indklagede har gjort gældende, at hun jo omvendt ikke kan udelukke, at Klager måske ikke selv har opdaget dette, men i så fald ville hun vel næppe have påstået, at dette skulle bunde i bevidst svindel begået af Indklagede alene.

Indklagede har gjort gældende, at tilsvarende fejl er til stede i de to artikler omhandlende IL-6 og MT (methallothionein) expression i muskler, at der i disse artikler som IL-6 og MT desuden er sket det, at fotos fra én biopsi er blevet fejlagtigt arkiveret, idet samme fotos fra det samme snit ligger arkiveret som både *"3h post-exercise"* og *"6h post-exercise"* i artikel B og som *"24h post-exercise"* i artikel A. Indklagede har endvidere gjort gældende, at dette utvivlsomt er en fejl, som er dybt dybt beklagelig, og som burde have været opdaget, idet det er åbenlyst, at der er noget galt, og at de samme fire forfattere (Indklagede, medforfatter 1, medforfatter 2 og Klager) går igen i de to artikler, hvorfor det er alt for dårligt, at end ikke én af dem opdagede dette. Indklagede har hertil anført, at når tingene altid skal gå hurtigst muligt, så sker der langt nemmere fejl og sjusk, ligesom ingen har brugt tid på at eftertjekke detaljerne, inden artiklen er blevet submitted.

Indklagede har anført, at noget lignende er sket i klageteksten i klage 2, idet Klager flere steder kalder artikel C fra 2005 for "the 2004 IL8 article og IL8 article 2004", og at denne fejl er så mangetallig i hendes fremsendte materiale, at det er en anelse ironisk, fordi fejlen illustrerer den måde, hvorpå også artiklerne blev færdiggjort, dvs. alt for hurtigt og sjusket til at dobbelttjekke og rette efter m.m. Indklagede har anført, at der endvidere også er fejl i klageteksten i klage 1, idet Klager i denne anfører, at Figur 3E og Figur 3G i artikel B skulle repræsentere svindel, og at dette må være en misforståelse hos Klager, hvilket enhver kan se i artikel B´s Figur 3.

Indklagede har anført, at der i forbindelse med samarbejdet med Klager i praksis blev produceret en ny muskelartikel hver gang, der forelå nogle nye immunfarvningsdata, og hertil indgik andre data såsom mRNA målinger og lignende, som var lavet af/i Klagers gruppe. Indklagede har oplyst, at hun ikke var involveret i disse data, og da muskelstudier som allerede nævnt ikke indgik i hendes interessefokus, kan hun nu se og derfor beklage, at hun ikke var opmærksom nok på sammensætningen af data i artiklerne eller den endelige fremstilling i forbindelse med de dragne konklusioner i artiklerne.

Indklagede har anført, at hun fortryder dette, ligesom hun fortryder og er ked af, at hun ikke deltog mere aktivt i hele processen ved dette muskelstudie, idet hun dermed måske havde opdaget, at der tydeligvis er sket fejl og/eller forbytninger af prøver og fejl ved arkiveringen eller overdragelsen af nogle fotos. Der er dog ifølge

Indklagede næppe tale om fejl i alle de af Klager nævnte tilfælde – vævet i henholdsvis Figur 2G i artikel C og Figur 3D i artikel D er efter al sandsynlighed korrekt, men det er derimod korrekt, at der er noget galt med vævet i Figur 2A i artikel C, som utvivlsomt enten er registreret, mærket eller arkiveret forkert.

Indklagede har anført, at hun i ovennævnte sammenhæng desuden fortryder, at hun ikke deltog mere aktivt i hele processen omkring dette muskelstudie, idet hun dermed måske kunne have afværget, at der i nogle af muskelartiklerne er selvmodsigende oplysninger og/eller oplagt overfortolkende konklusioner.

Indklagede har supplerende anført, at der ingen tvivl er om, at der er sket de ovennævnte fejl, men at der fra hendes side aldrig er sket bevidste eller overlagte fejl, endsige bevidst eller overlagt svindel. Hertil kommer, at der udover Indklagede desuden også er andre forfattere, der medvirker i alle de nævnte artikler, ligesom der er forfattere, der medvirker i mere end én af artiklerne, og disse kunne og burde ligesom Indklagede have opdaget fejlene eller have reageret.

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Indklagede har hertil anført, at ikke mindst burde nogen have reageret i de tilfælde, hvor selvsamme data er blevet brugt selvstændigt af de andre forfattere – eksempelvis når en ph.d. afhandling – udgået fra Klagers gruppemedlemmer – har været baseret på disse data, at doktoranden i sådanne tilfælde har angivet at have været alle processer igennem selv, hvorfor denne kan stå inde for data og arbejdet, og at doktoranden og/eller som minimum vejlederen velsagtens i disse sammenhænge burde have opdaget fejl og sjusk, men at de heller ikke dér har reageret.

Indklagede har anført, at hun ikke personligt har anvendt de publicerede og sagsrelevante data fra muskelstudiet i afhandlinger, vejledningsopgaver/-afhandlinger, bøger, præsentationer eller lign., men at hun ikke kan forestille sig, at hun ikke også ville have spottet fejlene, såfremt hun havde benyttet data i sådanne sammenhænge. I de tilfælde, hvor de sagsrelevante data har dannet baggrund for videnskabelige afhandlinger og/eller kandidat/bachelor-opgaver, kunne og burde forfatteren/doktoranden og dennes vejleder, der i det konkrete tilfælde var Klager, have foretaget fejlfinding. Det samme er gældende, når de her omtalte data med tilhørende artikler er blevet brugt af Klager i forbindelse med hendes større reviews, hvor hun selv har taget den fulde ære for arbejderne (eksempelvis kan nævnes følgende review, som er fra i år: BK Pedersen; Muscles and their myokines, J Exp Biol 214: 337-346,2011), ligesom Klager i øvrigt ifølge Indklagede fortsat citerer de artikler, som hun nu selv undsiger overfor UVVU.

Indklagede har vedrørende processen omkring artikelskrivningen inklusiv opsætningen af resultater anført, at alle medforfattere, inklusiv hende selv, kunne have gået det hele bedre efter, men at hun erkender, at hun ikke deltog nok, at det er korrekt, at hun har haft ansvaret for, hvordan immunfarvningen skulle laves, og at hun har sørget for, at de blev lavet enten af en laborant eller den primære investigator (typisk en ph.d.-studerende), og at hun dog ikke har deltaget videre i selve arbejdet med artikelskrivningen herunder beslutningen om, hvilke data der indgik, sikring mod fejl, dobbelttjek af eventuelle processer, mv.

Indklagedes bemærkninger til de enkelte artikler

Artiklerne A og B

Indklagede har anført, at Klager i sine bilag G_1, G_3 og G_4 faktisk bekræfter, at muskelstudier ikke var Indklagedes fokusområde, at hun kun havde en mindre interesse heri, og at hun blot forelagde og fremviste præsentationssæt af data for Klager, som så selv så på og vurderede disse. Dette støttes ifølge Indklagede tillige af Klagers bilag G_5, hvoraf man kan se, at Indklagede kun har lavet et "udkast", som dernæst tilgik Klager med henblik på hendes gennemsyn og bedømmelse. Indklagede har anført, at det derfor ikke er korrekt, når Klager påstår, at hun intet havde at gøre med farvninger.

Indklagede har anført, at det i bilagene er dokumenteret, at det ikke alene var hende, der varetog farvninger og udvælgelsen af snit og fotos til artiklerne.

Indklagede har hertil yderligere anført, at det fremgår af bilagene, at nogle af farvningerne (ATPase histokemi), som ses i figurerne, ikke er foretaget hos eller af Indklagede, idet denne farvning foregik hos Klager (eks. bilag G_5). Endvidere har hun anført, at det af bilag G_6 fremgår, at Indklagede sendte en figur til Klager, hvori der er fotos af henholdsvis IL-6 immunhistokemi og den ovennævnte ATPase histokemi, og at sidstnævnte i sig selv beviser, at det ikke kun var Indklagede, der foretog farvninger eller valgte fotos ud til figurerne. ATPase farvningsmetoden foregik på dette tidspunkt alene efter Klagers protokol, og den blev udført hos Klager og/eller af Klagers medarbejder, hvorfra snit blev udvalgt til artiklen.

Indklagede har anført, at når hun som i bilag G_6 skrev til Klager, at den medsendte figur var "færdig", så betød det, at dens enkeltvise billeder nu var monteret på én figurside, der var sammensat af dels ATPase farvningen (fra Klagers laboratorium) og IL-6 farvningen (fra Indklagedes eget laboratorium), og at der var påført bogstavmarkering, scale bars mv. Det betyder i den sammenhæng ifølge Indklagede ikke, at hun alene har lavet alle farvningerne og udvælgelsen af snit og fotos.

Indklagede har anført, at hun – som det ses i bilag G_7's e-mailkorrespondance – har sørget for at gemme de relevante figurer i de rette formater (jpeg. og psd.) og i rette opløsning mv. svarende til det af tidsskriftet ønskede, og at hun har sørget for udprint af figurerne på fotopapir m.m. Dette forhold vedrører ifølge Indklagede alene en klargøring forud for artiklens indsendelse og publikation og er ikke i sig selv udtryk for, hvem der farvede eller fotograferede hvilke snit. Det er således misvisende, når Klager med henvisning til dette og lignende bilag påstår, at hun har dokumentation for, at Indklagede alene skulle have snydt med egne og/eller Klagers data.

Indklagede har anført, at det af de øvrige bilag, f.eks. bilag G_8, fremgår, at artikler og deres revision foregik i et samarbejde, hvor Indklagede overdrog sine specifikke bidrag til Klager, som ultimativt gennemgik Indklagedes og de andre medforfatteres bidrag. Hun har videre anført, at Klager ikke har kommenteret det anførte om, at det aldrig kunne gå hurtigt nok, men at hun har bekræftet Indklagedes synspunkt i bl.a. bilag G_5, hvori Klager i en e-mail skriver, at hun har



"copy-pasted en del", hvorfor de andre gerne må "rydde de værste misforståelser af vejen". Dette vidner ifølge Indklagede om manglende omhyggelighed og en tilsyneladende ligegyldighed og uagtsomhed overfor mulige sjuskefejl, hvilket Klager bærer langt det væsentligste ansvar for.

Indklagede har anført, at tilsvarende uagtsomhed afspejles i bilag G_1, hvori Klager har beskrevet sit samarbejde med Indklagede, og at dette forhold er nærmere kommenteret i Indklagedes første svar. På trods heraf har Klager i bilag G_1, skrevet, at Indklagede foretog og manipulerede med "immunoblots", hvilket er faktuelt forkert, idet immunoblotting er en metode, Indklagede aldrig har arbejdet med. Når Klager end ikke skelner mellem immunhistokemi og immunoblotting, som trods deres delvist fælles navnebetegnelse er 2 meget forskellige metoder, der resulterer i 2 fundamentalt forskellige slags data-set, så er det ikke overraskende, hvis Klager har begået fejl, som hun nu forsøger at fralægge sig ansvaret for.

Indklagede har hertil anført, at det fremgår, at Klager heller ikke skelner mellem dét at skære snit af en biopsi og dét at analysere (immunhistokemisk farve) de skårne snit. Hun har hertil henvist til bilag G_4, hvor Klager spurgte Indklagede, om hun har lavet snit af alle biopsier, hvilket hun bekræftede. Alligevel har Klager omtalt dette i sit svar, som om hun ikke har fået dokumentation for, at alle biopsier er blevet analyseret, hvilket ifølge Indklagede er noget helt andet, end at de er blevet skåret. Dette illustrerer igen efter Indklagedes opfattelse den ovennævnte grad af manglende omhyggelighed og/eller ligegyldighed over for arbejdet.

Omkring artikel B og dennes immunfarvninger og figurfremstillinger har Klager specifikt skrevet, at ingen fra hendes laboratorium har været involveret. Dette er ifølge Indklagede igen faktuelt forkert, idet artiklen indeholder ATPase farvning, hvilket kun kan være sket med Klagers indsats, jf. Indklagedes beskrivelse heraf.

Hertil kommer, at bilag G_17 ifølge Indklagede viser, at der var involvering af personer fra Klagers gruppe, hvilket også kun er naturligt, siden samme person er medforfatter på artiklen, og at artiklen indeholder figur-1 data, som er udgået fra Klagers laboratorium. Indklagede har anført, at det faktum, at hun på den ene artikel var corresponding author, ikke er at ligestille med dokumentation for Klagers påstande.

Artiklerne C og D

Indklagede har vedrørende artikel C anført, at det er ukorrekt, når Klager påstår, at hun vedlægger e-mailkorrespondance, der afslører, at Indklagede alene skulle have udført al arbejdet inklusive figuren (med figurtekst), og at førsteforfatteren dermed intet skulle have haft med arbejdet at gøre. Indklagede har i den forbindelse henvist til Klagers bilag G_9 og G_10, hvor det af bilag G_9 fremgår, at førsteforfatteren har skrevet til Klager, at han pr. e-mail modtog figur-teksten fra Indklagede, men han har også skrevet, at han ikke modtog figuren pr. mail, sådan som Klager påstår. Hun har endvidere anført, at det af bilag G_9_2 fremgår, at Klager ikke bare fik færdige resultater fra Indklagede, idet der foregik en dialog og vidensudveksling mellem hendes medarbejdere såsom førsteforfatteren og

Indklagede. Bilaget viser ifølge Indklagede således bl.a. også, at det er ukorrekt, når Klager påstår, at ingen fra hendes gruppe deltog i det histologiske arbejde.

Indklagede har hertil anført, at Klagers påstande ikke er forenelige med det faktum, at data er anvendt i forbindelse med videnskabelige afhandlinger udgået fra hendes gruppe, hvortil der er udarbejdet *"Author Declarations"*, som modsiger Klagers påstande om, at Indklagede alene skulle have varetaget al arbejdet.

Indklagede har anført, at bilag G_10_1 ligeledes modsiger Klagers påstande, idet bilaget viser figur 2 fra artikel C, som bla. viser en ATPase farvning, hvilket beviser, at Klager har været aktivt involveret i denne artikels figurfremstilling, idet Indklagede ikke foretog ATPase farvningen eller snithåndteringen hertil, jf. tillige det ovenfor beskrevne, idet det samme ifølge Indklagede gjaldt de øvrige artikler.

Indklagede har hertil anført, at det således i bedste fald er en fordrejning af sandheden, når Klager i sit svarbrev til UVVU har skrevet, at Indklagede skulle have udført al arbejdet omkring denne figur i artikel C, og det er usandt, når Klager påstår, at ingen i hendes gruppe har været inddraget i dette arbejde.

Indklagede har anført, at hun har arbejdet med at montere de enkeltvise billeder på én figurside og indsat beskrivelser/bogstavmarkeringer og scale bars m.v., inden hun overdrog figuren til førsteforfatteren, at dette forhold imidlertid ikke betyder, at hun alene har lavet alle farvninger og udvælgelsen af snit m.m. til figuren, at der, som det også fremgår af bilag G_10_2, alene er tale om, at Indklagede sendte en figur, hvorpå hun ændrede figurens bogstavmarkeringer, således disse blev erstattet af beskrivelser, at hun til førsteforfatteren sendte en figurtekst samt en figur med ændrede markeringer, og at figuren blev udarbejdet i fællesskab, ligesom mikroskopifundene er udvekslet i dialog, hvilket også ses af bilag G_9 og G_10.

Hun har i den forbindelse anført, at det er direkte usandt, når Klager til UVVU har skrevet, at ovenstående dokumentation klart viser, at Indklagede fremsendte de endelige figurer til Klager og hendes "samarbejdspartnere". Der er ifølge Indklagede ikke tale om dokumentation, og de omtalte samarbejdspartnere er Klagers ph.d.-studerende.

Vedrørende artikel C har Indklagede anført, at der er lige så lidt dokumentation for Klagers usande påstande her, at bilag G_11 afslører, at der – modsat Klagers påstande – foregik udveksling af data mellem Klagers medarbejdere og Indklagede, at bilag G_12 udelukkende er en gennemgang af fundene efter mikroskopi af snittene, hvilket også er anført øverst i bilaget, hvor der står, at dette er en "beretning", og at det endvidere fremgår af teksten i bilaget, at Indklagede foreslog, at de skulle sammenholde deres data indbyrdes, hvilket modsiger Klagers påstande om selvsamme bilag og sagshåndtering.

Indklagede har anført, at dette bilag derfor ikke er et bevis for, at Indklagede skulle have været ene om at fremstille en figur til artiklen, endsige at hun skulle have haft interesse i at svindle med denne. Hun har tillige anført, at det er endnu vigtigere at bemærke, at bilag G_12 slet ikke omhandler publikationens figur, men derimod et foredrag, som Klager skulle holde på daværende tidspunkt, at

bilaget afspejler, at det alene var Klager, der ultimativt tog beslutningen omkring valg af data m.v., og at det første afsnit i "efter exercise"-sektionen indikerer, at der er sket en forbytning af prøver, hvilket er foreneligt med indholdet i Indklagedes første høringssvar.

Indklagede har afsluttende anført, at det således er et faktum, at disse ovennævnte bilag ikke indeholder det, som Klager påstår og i øvrigt hårdnakket gentager i sit svar. Der er intet i de vedlagte bilag, som opfylder Klagers åbenlyse ønske om at konstruere dokumentation for sine påståede anklager med henblik på at kunne fortsætte med sin ansvarsforflygtigelse.

Indklagede har anført, at man samlet set af alle Klagers bilag kan udlede, at Indklagede efter bedste evne har forsøgt at efterkomme Klagers ønsker i form af at stille sit laboratorium og sin viden til rådighed.

Hun har endvidere anført, at der under samarbejdet med Klager samlet set er taget mere end 2000 billeder af muskelvævet, som altid har ligget frit tilgængeligt på fotomikroskopets harddisk, og at arbejdstempoet- og kulturen hos Klager og/eller i det hele taget ikke gør det umuligt, at der kan være sket en beklagelig fejl under råbilledernes arkivering eller navngivning/mærkning.

Yderligere bemærkninger m.v.

Vedrørende Klagers indsendelse den 24. og 25. november 2011 af figur 2 (artikel C) i jpg.fil og i tiff format på CD-rom har Indklagede bl.a. anført, at CD-rommen ikke indeholder andet end en figur, som hun – som allerede beskrevet – havde brændt på cd-rommen.

Indklagede har endvidere afslutningsvist sammenfattet essensen i sine tidligere indsendte redegørelser, jf. ovenfor, og bl.a. anført, at hun arbejdede med at montere de enkeltvise billeder på én figurside og indsatte beskrivelser/bogstavmarkeringer og scale bars m.v., inden hun overdrog figuren til førsteforfatteren, men at dette forhold imidlertid ikke betyder, at hun alene har lavet alle farvningerne og udvælgelsen af snit m.m. til figuren.

6 Regelgrundlaget

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010, og bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012.

Definitionen på videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af bekendtgørelsens § 2.

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

1) *Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.*
2) *Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.*

3) *Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.*
4) *Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.*
5) *Plagiering af andres resultater eller publikationer.*
6) *Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.*
7) *Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."*

7 Udvalgets vurdering af sagen

7.1 Uredelighedsbegrebet

Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 påpeget, at ordlyden af definitionen af videnskabelig uredelighed har ændret sig, således at uredelighedsbegrebet på tidspunktet for artiklernes tilblivelse havde en anden formulering end den nugældende definition.

I perioden 1992-1998 fremgik definitionen af videnskabelig uredelighed alene af et sæt vedtægter for UVVU godkendt af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) 18. december 1992. Her lød definitionen:

"§ 2.

[...]

stk. 2. Videnskabelig uredelighed omfatter alle bevidst svigagtige handlinger i forløbet af ansøgnings-forsknings-publikationsprocessen samt så grove tilfælde af sjusk, at de må anses for at udgøre en tilsvarende belastning af den videnskabelige troværdighed. Dette svarer til, at der skal foreligge forsæt eller grov uagtsomhed.

stk. 3. Den del af videnskabelig uredelighed, som UVVU's arbejdsområde inddrager, er karakteriseret ved at forfalske eller forvride det videnskabelige budskab eller på et falsk grundlag fremhæve forskeres indsats deri, og omfatter således:
- konstruktion af data
- selektiv og skjult kassation af uønskede resultater
- substitution med fiktive data
- bevidst fejlagtig anvendelse af statistiske metoder med det formål at kunne drage andre konklusioner, end data giver basis for
- forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner
- plagiering af andres resultater eller hele artikler
- fordrejet angivelse af andres resultater
- uretmæssig forfatterrolle
- vildledende ansøgninger"

I 1998 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i bekendtgørelsen om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. nr. 933 af 15. december 1998, der trådte i kraft den 1. januar 1999. § 3 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 3. Videnskabelig uredelighed omfatter handlinger eller undladelser, hvorved der i forskning sker forfalskning eller forvridning af det videnskabelige budskab eller grov vildledning om en persons indsats i forskningen, og omfatter bl. a.:

1) Konstruktion af data.
2) Selektiv og skjult kassation af uønskede resultater.
3) Substitution med fiktive data.
4) Bevidst vildledende anvendelse af statistiske metoder,
5) Bevidst forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner.
6) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
7) Bevidst fordrejet gengivelse af andres resultater.
8) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle.
9) Ansøgninger med urigtige oplysninger.

Stk. 2. For at kunne betegne en adfærd som videnskabelig uredelighed skal det kunne dokumenteres, at den pågældende har handlet forsætligt eller udvist grov forsømmelighed i forbindelse med forholdet."

I 2005 blev definitionen af videnskabelig uredelighed ændret ved udstedelse af en ny bekendtgørelse om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 668 af 28. juni 2005, der trådte i kraft 1. august 2005. § 2 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås en forsætlig eller groft uagtsom adfærd i form af forfalskning, plagiering, fortielse eller lignende, der indebærer en utilbørlig vildledning om egen videnskabelig indsats og/eller videnskabelige resultater. Omfattet er herefter bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Ved lov nr. 552 af 16. juni 2008 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i lov om forskningsrådgivning m.v. Bestemmelsen vedrørende en definition af videnskabelig uredelighed trådte i kraft den 1. december 2008, jf. bekendtgørelse nr. 1130 af 24. november 2008.

Af forarbejderne til lovændringen fremgik, at der var tilsigtet en præcisering af bestemmelsen.

Definitionen havde følgende ordlyd, som er bevaret i den nugældende lov om forskningsrådgivning m.v., jf. § 2, nr. 3:

"Videnskabelig uredelighed: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater."

Som følge af lovændringen blev bekendtgørelsen om UVVU også ændret, så lovens definition fremgik. Følgende definition blev indsat ved bekendtgørelse nr. 1122 af 25. november 2008, og i den nugældende bekendtgørelse fra 2009 er ordlyden bevaret:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Det er udvalgets opfattelse, at selvom der er sket ændringer i formuleringen af definitionen af videnskabelig uredelighed, er der ikke væsentlige indholdsmæssige ændringer i de forskellige definitioner. Det materielle indhold i definitionen er således ens i de forskellige formuleringer. Denne opfattelse understøttes af, at formanden for UVVU både ved ændringen af formuleringen i 2005 og 2008 i UVVU's årsberetninger angiver, at der ved 2005-ændringen ikke ses at være en realitetsforskel i uredelighedsdefinitionen, og at der ved 2008-ændringen alene er tale om en præcisering af den daværende definition. Eksempelopregningerne i de enkelte formuleringer af definitionen er endvidere næsten enslydende fra 1992 og frem til i dag.

Udvalget bemærker, at kravet om en "utilbørlig vildledning" i definitionen fra 2005 ikke kan genfindes direkte i definitionen fra 2008. Udvalget bemærker hertil, at formuleringen "utilbørlig" blev valgt for at signalere, at der skal være tale om forhold af en vis grovhed, hvilket dækkes i definitionen fra 2008 af, at det alene er 'alvorlige' brud på god videnskabelig praksis, som kan føre til uredelighed. I vurderingen af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, ligger implicit, at et sådant brud er egnet til at vildlede læseren af det pågældende videnskabelige produkt. I praksis vil et kriterium om vildledning derfor indgå i UVVU's vurdering af, om et givent forhold kan karakteriseres som videnskabelig uredelighed.

Det subjektive krav i definitionen har været forsæt eller grov uagtsomhed siden 1992. Formuleringen 'grov forsømmelighed' i definitionen fra 1998 ændrer ikke herpå, da denne formulering i praksis er blevet fortolket som svarende til grov uagtsomhed.

På denne baggrund finder udvalget, at definitionen af videnskabelig uredelighed med den nuværende formulering har haft samme indhold siden 1992. Udvalget har ved vurderingen af de enkelte klagepunkter under anvendelse af den på afgivelsen af det videnskabelige produkt gældende definition af videnskabelig uredelighed heller ikke fundet grundlag for en anden vurdering, end den der følger af anvendelsen af den nugældende definition. Udvalget vil således ved nedenstående vurdering

alene anvende den definition af videnskabelig uredelighed, som fremgår af den nuværende lov om forskningsrådgivning m.v. og UVVU-bekendtgørelsen.

7.2 Sagens grundlag og genstand

Udvalget har til brug for sagens behandling lagt de dokumenter til grund, som er omtalt ovenfor under kapitel 4. Sagens forløb.

Udvalget har, som det fremgår under kapitel 4, indhentet særlige, individuelt udformede forfattererklæringer fra samtlige forfattere til de fire artikler i de to klager. Endvidere har sekretariatet for UVVU i februar/marts 2013 direkte hos de involverede tidsskrifter rekvireret kopi af de forfattererklæringer, som blev indsendt til tidsskrifterne i forbindelse med offentliggørelse af manuskripterne. Indklagedes opfordring om fremlæggelse af *"Author Declarations"* er efter Udvalgets opfattelse således opfyldt. Det er dog samtidig Udvalgets opfattelse, at forfattererklæringerne fra tidsskrifterne ikke har relevans for vurderingen af sagen, idet tidsskrifternes erklæringer alene vedrører spørgsmål om copyright, men ikke afdækker f.eks. de enkelte forfatteres bidrag til artiklerne.

Udvalget bemærker, at Indklagede ikke har besvaret udvalgets anmodning om tilsendelse af data, der kunne medvirke til at identificere de fotofiler (råfotos), som Indklagede har oplyst ligger i en database på en fælles computer i fotomikroskopirummet på Universitetslaboratoriet.

UVVU har på denne baggrund ikke haft mulighed for at identificere de nævnte filer og har dermed ikke haft grundlag for at henvende sig til universitetet og anmode om undersøgelse af råfotos i den nævnte computer på Universitetslaboratoriet

Der foreligger således alene den i artiklerne publicerede dokumentation af billedmaterialet.

Vurderingen af sagen og UVVU's afgørelse er truffet på ovennævnte grundlag.

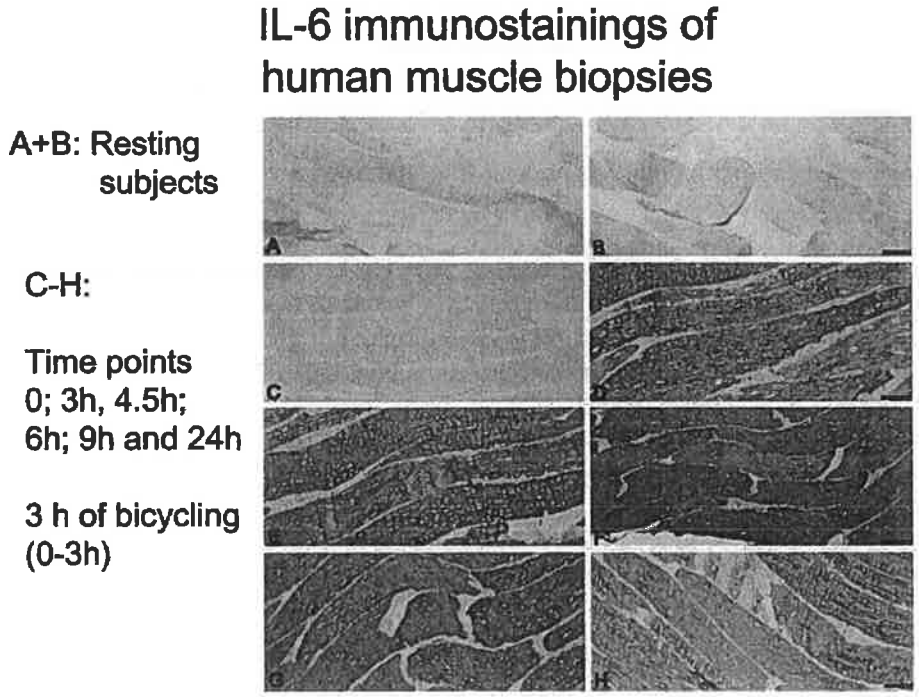
7.3 Analyse

Klage 1

Klagen omhandler figurer med tilknyttet beskrivelse i artiklerne A og B, der i artiklerne var gengivet således:

Figur 1 fra artikel A:

Figur 1 fra *Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.* Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4. DOI: 10.1096/fj.03-0311fje

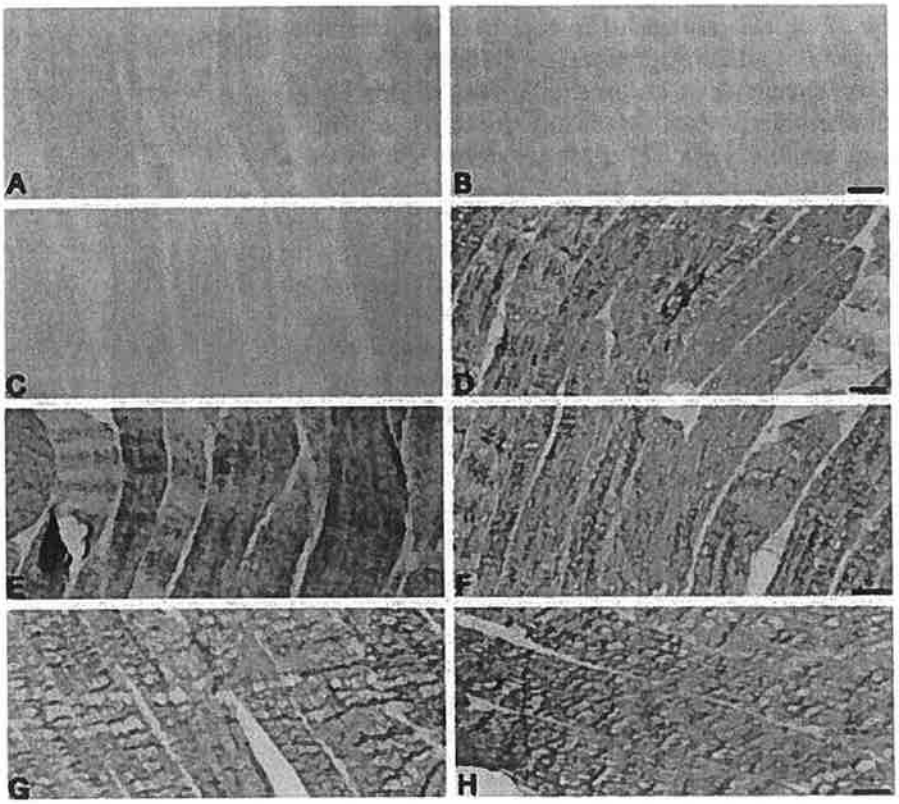


Med figurteksten:

*"**Figure 1.** IL-6 expression in skeletal muscle tissue of resting subjects (**A–C**) and exercising subjects (**D–H**). **A, B)** Resting subjects at 1/2 h (**A**) and 6 h (**B**) show no significant IL-6 immunostaining. **C)** Before exercise began, IL-6 expression was generally absent in the muscle tissue. **D)** By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed significantly increased IL-6 immunoreactivity. **E–G)** By 4.5 (**E**), 6 (**F**), and 9 h (**G**), the IL-6 expression was still significantly increased relative to that of resting muscle tissue. **H)** By 24 h, the IL-6 levels had decreased but was still clearly higher than those of resting muscle tissue. Scale bars: **A–H)** 50 μm."*

Figur 3 fra artikel B:

Figur 3 fra *Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres.* Penkowa M, Keller C, Keller P, Hidalgo J' Giralt, Pedersen BK. Exp. Physiol. 2005 Jul;90(4):477-86. Epub 2005 Jan 7. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.029371



Med figurteksten:

*"**Figure 3. Immunoreactivity for oxidative stress marker NITT in muscle tissue of resting (A and B) and exercising (C–H) subjects***
A and B, resting subjects at 0 h (A) and 6 h (B) show no signs of oxidative stress as NITT staining is absent. C, before exercise began, NITT immunoreactivity was generally absent in skeletal muscles. D, by 3 h when the exercise had just ended, the muscle tissue showed notably increased NITT immunostaining. E, by 4.5 h the NITT immunoreactivity peaked. F–H, by 6 h (F), 9 h (G), and 24 h (H), NITT levels in skeletal muscle decreased relative to those seen by 4.5 h. However, the NITT staining was still clearly increased when compared with resting muscle. Scale bars, 50 μm."

Vedrørende det objektive indhold i de to artikler har udvalget lagt til grund, at der i artiklerne A og B er anvendt de samme figurer som illustration for noget forskelligt. Det drejer sig om figur 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 1G og 1H i artikel A, samt figurerne 3A, 3B, 3C, 3D og 3F i artikel B. Vedrørende figur 3E og 3G i artikel B vurderer udvalget at der ikke er grundlag for at antage, at der er anvendt de samme figurer som illustration for noget forskelligt. Udvalget finder således ikke, at figur 3E og 3G fremstår som manipulerede.

Udvalget finder efter en vurdering af billedmaterialet omfattet af klage 1, at der ikke kan være tvivl om, at vævssnittene, der viser IL-6 ekspressionen hos hvilende individer efter en halv time (figur 1A i artikel A) og efter seks timer (figur 1B i artikel A), udgør to halvdele af et snit, hvor den ene halvdel er roteret 180 grader i forhold til den anden. Udvalget finder, at tilsvarende er tilfældet for figur

1D og 1E i artikel A, samt figur 1F og 1G i artikel A (figur 1F er endvidere reduceret til 90 % af oprindelig størrelse). I artikel A præsenterer disse fire illustrationer IL-6 ekspression i muskelvæv henholdsvis tre timer efter start af træning (figur 1D), fire timer og 30 minutter efter start af tre timers træning (figur 1E), seks timer efter start af tre timers træning (figur 1F) og ni timer efter start af tre timers træning (figur 1G).

Udvalget finder efter en vurdering af billedmaterialet ydermere, at der ej heller kan være tvivl om, at vævssnittet, der er farvet for IL-6 og repræsenterer en biopsi taget 24 timer efter start af tre timers træning, og som udgør figur 1H i artikel A, er roteret 90 grader og herefter delt i to for efterfølgende at blive præsenteret som vævssnit fra biopsier taget henholdsvis tre (figur 3D) og seks timer (figur 3F) efter start af tre timers træning og påstået farvet for NITT i figur 3 i artikel B.

Udvalget finder således, at der ikke kan være tvivl om, at figurerne 3D og 3F i artikel B er to sammenhørende dele af et enkelt oprindeligt snit. Dette er i sig selv en logisk følge af det ovenfor konstaterede genbrug og manipulation af billedmateriale fra artikel A i artikel B.

Efter en vurdering af billedmaterialet finder udvalget, at der ikke kan være tvivl om at figur 3B og 3C i artikel B stammer fra et enkelt oprindeligt snit. Udvalget bemærker, at det i forbindelse med udvalgets analyse af sammenhængen mellem figur 3B og 3C i artikel B blev klart, at figur 3A i artikel B udgør en tredje del i sammenhæng med de to førnævnte billeder.

Efter en vurdering af billedmaterialet finder udvalget derimod ikke grund til at antage, at figur 3E og 3G i artikel B stammer fra det samme snit, som skulle være delt i to, rykket, samt roteret en smule.

Vedrørende den subjektive tilegnelse har udvalget nærmere vurderet parternes påstande og anbringender som gengivet ovenfor i kapitel 5. Udvalget har tilsvarende vurderet de redegørelser, som er afgivet af de øvrige involverede forskere. Udvalget har navnlig hæftet sig ved følgende:

Klager har under sagen gjort gældende, at Indklagede for så vidt angår figurerne i de to artikler selvstændigt forestod optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne. Indklagede forestod endvidere ifølge Klager metodebeskrivelse for immunhistokemien samt udarbejdede figurtekster.

Indklagede har under sagen bestridt, at hun alene varetog farvninger og udvælgelsen af snit og fotos til artiklerne. Indklagede har bl.a. anført, at hun har monteret figurens enkeltvise billeder på én figurside, der var sammensat af dels ATPase-farvningen (fra Klagers laboratorium), dels IL-6-farvningen (fra Indklagedes laboratorium).

Indklagede har endvidere anført, at der i denne sag bl.a. er sket det, at fotos fra én biopsi er blevet fejlagtigt arkiveret, idet samme fotos fra det samme snit ligger arkiveret både som *"3h post-exercise"* og *"6h post-exercise"* i artikel B og som *"24h post-exercise"* i artikel A. Indklagede har anført, at dette utvivlsomt er en fejl, som er dybt beklagelig, og som burde have været opdaget, idet det er åbenlyst, at der er noget galt.

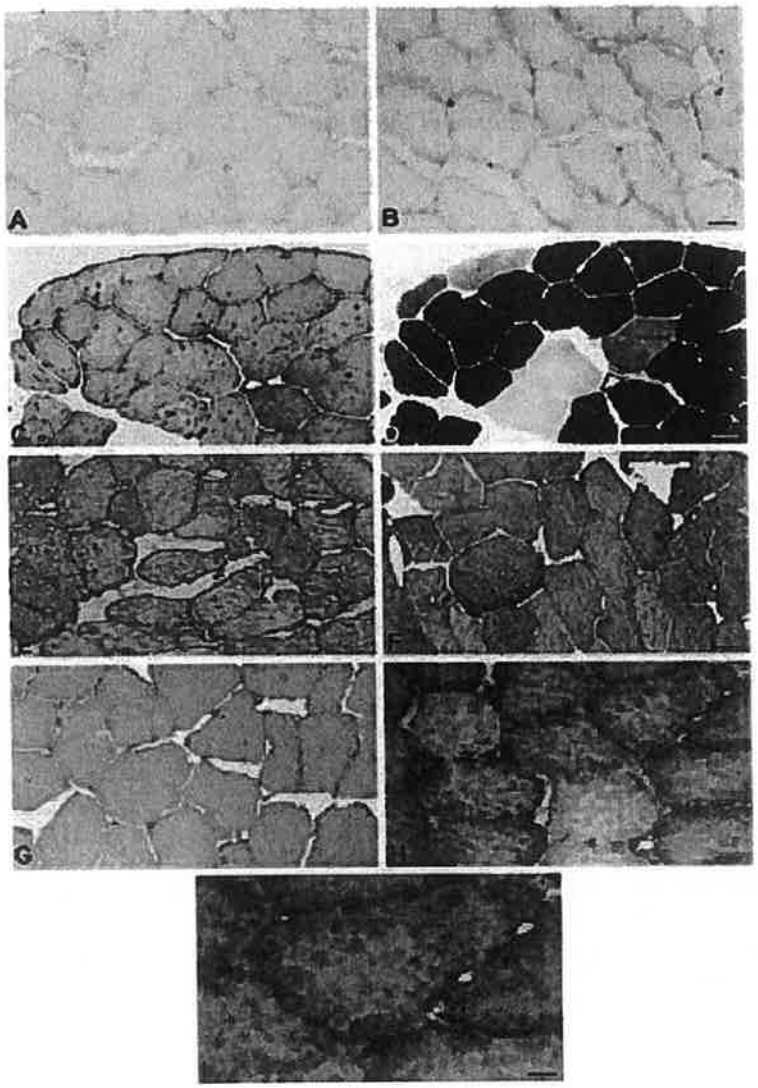
Udvalget bemærker, at medforfatterne i et vist omfang har støttet Klagers udlægning af forløbet i de to artikler, men at flere af medforfatterene har oplyst, at det ikke kun var Indklagede, som behandlede billedmaterialet.

Klage 2

Klagen omhandler figurer med tilknyttet beskrivelse i artiklerne C og D, der i artiklerne var gengivet således:

Figur 2 fra artikel C:

Figur 2 fra *Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle.* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen. J. Physiol, Epub December 23, 2004. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.213231

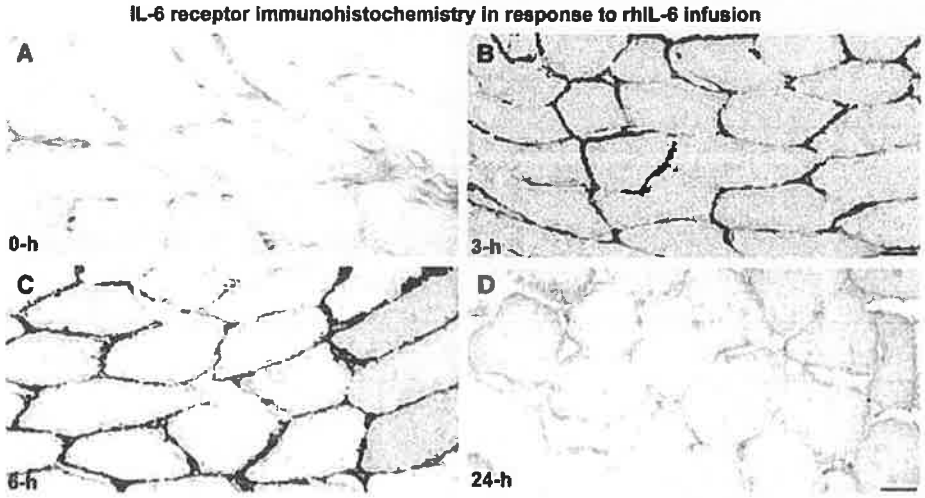


Med figurteksten:

*"**Figure 2. IL-8 Immunohistochemical expression in skeletal muscle tissue before and after 3 h of bicycle exercise***
A, before the exercise began IL-8 expression was almost absent in the muscle tissue. B, By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed a comparable IL-8 expression relative to the level seen before exercise. C, by 4.5 h after exercise, the IL-8 expression was significantly increased in the skeletal muscle tissue, which showed a high level of IL-8 both in general in the cytoplasm and related to the cell membranes, as well as in vessels in the muscle. D, ATPase-stained section. This is the neighbouring section to that seen in C. By comparing C and D. it is seen that both muscle fibre types express IL-8 after exercise. E and F, IL-8 expression was still very high, and peaked at 6 (E) and 9 h (F) following the bicycle exercise. G, after 24h, the levels of IL-8 protein had decreased again, and the staining appeared homogeneous and mildly increased in the fibres. H and I, higher magnification of skeletal muscle tissue at 9 h following exercise. As shown, IL-8 protein is mainly expressed in the cytoplasm, and it is also expressed in the membranes, including the nuclei. We also detected intermittently vascular IL-8 expression in the vessel endothelium of the muscle tissue. Scale bars; A-G, 50 μm; H, 29 μm; I, 14 μm."

Figur 3 fra artikel D:

Figur 3 fra *Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6.* Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen. FASEB Journal, Epub April 18, 2005. DOI: 10.1096/fj.04-3278fje



Med figurteksten:

*"**Figure 3.** IL-6 receptor protein following rhIL-6 infusion (n=6+6). Protein staining of the IL-6 receptor increases in response to an rhIL-6 infusion with staining being located to the muscle fiber membranes. The staining is most pronounced at 3 and 6 h and has returned to prelevels at the 24-h time-point. **A)** 0 h; **B)** 3 h; **C)** 6 h; and **D)** 24 h. Scale bars (A–D): 30 µm."*

Vedrørende det objektive indhold i de to artikler har udvalget lagt til grund, at der i artiklerne C og D er sket genbrug af figurer. Det drejer sig om figurerne 2A og 2G i artikel C og figur 3D i artikel D.

Indklagede har anført, at vævet i henholdsvis figur 2G i artikel C og figur 3D i artikel D sandsynligvis er korrekt gengivet, da det viser to nabosnit fra samme biopsi. Indklagede mener dog, at der er noget galt med vævet i figur 2A i artikel C, som utvivlsomt enten er registreret, mærket eller arkiveret forkert. Hun har hertil anført, at en eller flere biopsier inklusive mærkningen af biopsier samt tilhørende snit derfor tydeligvis og dybt beklageligt optræder ukorrekt som værende både et *"pre-exercise"* og et *"24h post-exercise"*-væv som eksempelvis i artikel C.

Udvalget finder, at der ikke kan være tvivl om, at figur 2A og 2G er to billeder af en og samme vævsprøve. Udvalget bemærker hertil, at figur 2A fremstår med mindre intens farvetone end figur 2G, og at billedudsnittene fra biopsien er rykket en smule i forhold til hinanden. Udvalget lægger derfor til grund, at figurerne kun kan være frembragt ved bevidst manipulation med ændring af beskæring og farvetone mellem de to figurer.

Udvalget finder efter en vurdering af figur 2G i artikel C og figur 3D i artikel D, at lighedspunkterne mellem de publicerede fotos er meget stor, især når de nævnte fotos detailvurderes, og der ses på farveintensitet. Udvalget finder i den forbindelse, at det ikke forekommer sandsynligt, at to nabosnit vil se så ens ud på mikroniveau. Det er derfor udvalgets opfattelse, at der er tale om samme snit, idet der forekommer identiske vævsstrukturer og samme artefakter. Udvalget er således af den opfattelse, at vævet i figur 2G (og dermed også figur 2A) i artikel C og figur 3D i artikel D er det samme. Udvalget finder endvidere, at figur 3D i artikel D fremstår med mindre intens farvetone end figur 2G i artikel C. Udvalget lægger på denne baggrund til grund, at figurerne kun kan være frembragt ved bevidst manipulation med ændring af farvetone.
Vedrørende den subjektive tilregnelse har udvalget nærmere vurderet parternes påstande og anbringender som gengivet ovenfor i kapitel 5. Udvalget har tilsvarende vurderet de redegørelser, som er afgivet af de øvrige involverede forskere. Udvalget har navnlig hæftet sig ved følgende:

Klager har anført, at Indklagede for så vidt angår figurerne i de to artikler selvstændigt forestod optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne. Indklagede forestod endvidere ifølge Klager metodebeskrivelse for immunhistokemien samt udarbejdede figurtekster.

Indklagede har vedrørende figur 2 i artikel C anført, at hun har monteret de enkeltvise billeder på én figurside og indsat beskrivelser/bogstavmarkeringer og scale bars mv., inden hun overdrog figuren til førsteforfatteren (medforfatter 6). Indkla-

gede har gjort gældende, at dette forhold imidlertid ikke betyder, at hun alene har lavet alle farvninger og udvælgelsen af snit mv. til figuren. Hun har videre anført, at hun sendte figurtekst samt en figur med ændrede markeringer til førsteforfatteren, men at figuren er udarbejdet i fællesskab, ligesom mikroskopifundene er udvekslet i dialog. Indklagede har tillige anført, at figuren indeholder en ATPase-farvning, hvilket beviser, at Klager har været involveret figurfremstillingen, idet Indklagede ikke foretog ATPase-farvninger.

Vedrørende figur 2 i artikel D har Indklagede videre gjort gældende, at hun ikke har været alene om at fremstille figuren, og at der også i forbindelse med denne figur har været tale om en udveksling af data mellem hende og Klager og Klagers medarbejdere.

Udvalget bemærker, at medforfatterne i et vist omfang har støttet Klagers udlægning af forløbet i de to artikler, men at flere af medforfatterene har oplyst, at det ikke kun var Indklagede, som behandlede billedmaterialet.

7.4 Konklusion

Udvalget finder på grundlag af det anførte, at der i begge de to klager er tale om anvendelse af samme figurer, som er søgt sløret ved brug af billedmanipulation. Dette sidestilles med *uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data,* jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget vurderer, at der herved er sket alvorlige brud på god videnskabelig praksis, idet det uoplyste genbrug af figurer på afgørende måde vildleder læseren af artiklerne om de forskningsmæssige resultater.

Det påhviler udvalget efter bestemmelsen i UVVU-bekendtgørelsens § 2 at tage stilling til, hvorvidt alvorlige brud på god videnskabelig praksis er begået forsætligt eller groft uagtsomt af den eller de indklagede forskere.

Der er mellem Klager og Indklagede i sagen modstridende oplysninger om arbejdsdelingen mellem de involverede forskere. Det fremgår således ikke klart, hvem der har foretaget de handlinger, herunder billedmanipulationen, der førte til anvendelse af de samme figurer i de omhandlede artikler. De indhentede redegørelser fra de øvrige involverede forskere bidrager ikke på afgørende måde til afklaring af de modstridende opfattelser.

Efter en samlet vurdering af sagens oplysninger finder udvalget, at det ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan fastslås, at det var Indklagede, der foretog de handlinger, der resulterede i, at der fandt genbrug af figurer sted.

Det er på den anden side udvalgets opfattelse, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens indhold, herunder medansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Dette følger af god videnskabelig praksis og fremgik bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 1998, dvs. fra tiden inden artikel A-D blev indsendt til publicering:

Af UVVU's vejledninger fra 1998 fremgår således bl.a. følgende:

"Alle forfattere af en artikel har inden for det muliges og rimeliges grænser medansvar for, at den er baseret på redelig forskning."

Denne praksis omkring forfatternes medansvar for artiklens indhold er endvidere sidenhen nedskrevet i talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 2009[16], European Code of Conduct for Research Integrity[17] samt de såkaldte Vancouver-regler,[18] der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

Af UVVU's vejledninger fra 2009 fremgår bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har desuden - inden for mulighedernes og rimelighedens grænser - et medansvar for, at den er baseret på redelig forskning, således at risikoen for svindel minimeres. Påvises der uregelmæssigheder eller uredelighed i forskningen, vil det være vanskeligt for medforfatterne på et sådant arbejde at fralægge sig et medansvar."

Af European Code of Conduct fra 2011 fremgår bl.a. følgende:
" All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication."

Af Vancouver-reglerne seneste opdateret 2013 fremgår lignende vedrørende forfatterskab:

"Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 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. Authors should meet conditions 1, 2, 3, and 4."

Udvalget lægger i den forbindelse til grund, at Indklagede ubestridt har haft en særlig udførende rolle med hensyn til det billedmateriale, som indgår i de fire artikler. Udvalget lægger videre til grund, at billedmaterialet udgjorde et hovedelement i de videnskabelige budskaber i de fire artikler. Indklagede havde derfor som medforfatter et særligt medansvar for at sikre, at artiklerne i deres endelige form i hvert fald rapporterer forholdene vedrørende billedmaterialet korrekt.

Selv om udvalget ikke kan fastlægge den detaljerede arbejdsfordeling mellem de involverede medforfattere helt præcist, er det således udvalgets opfattelse, at Indklagede som medforfatter med særligt ansvar for billedmaterialet burde have opdaget billedmanipulationen, senest i forbindelse med indsendelse af de endelige manuskripter. Udvalget har herved lagt vægt på, at de pågældende figurer er af afgørende betydning for forståelsen af det videnskabelige budskab i artiklerne.

---

[16] http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab, p. 31 ff.
[17] http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html, p. 7.
[18] Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010, pkt. II.A.1, p. 3.

Udvalget bemærker hertil, at særligt figur 3D og F i artikel B ganske tydeligt fremstår som ét snit delt i to (taget fra artikel A), og at figur 3A, B og C i artikel B har fuldstændig identisk farvetone og viser ensartede strukturer. Lignende forhold gør sig gældende i forbindelse med de identiske strukturer i figur 2A og G i artikel C og figur 3D i artikel D. Endvidere er der i artikel A tre billedpar med meget ens farvetoner og strukturer, idet hvert billedpar stammer fra samme snit, som er blevet delt i to og roteret 180 grader. Disse forhold burde have givet anledning til, at Indklagede foretog en nærmere vurdering af billedmaterialet, hvilket hurtigt ville have klarlagt, at der var omfattende problemer med de pågældende figurer.

Henset til Indklagedes særlige ansvar for billedmaterialet i de fire artikler, og idet Indklagede ikke reagerede på tydelige tegn på omfattende problemer med materialet, lægger udvalget efter en samlet vurdering til grund, at Indklagede har handlet i det mindste groft uagtsomt som medforfatter af de fire artikler og derved har begået videnskabelig uredelighed som defineret i UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1. Det fremgår af sagens oplysninger, at alene artiklerne B og C er trukket tilbage af de respektive tidsskrifter. Udvalget henstiller på baggrund af ovenstående, at også artiklerne A og D trækkes tilbage, jf. bekendtgørelsen om UVVU § 15, stk. 1, nr. 2.

8 Andet

Indklagede har påberåbt sig anbringender eller anført forhold, der ikke er omfattet af udvalgets materielle vurdering i de foregående afsnit. Nærmere herom følger straks nedenfor.

8.1 Indklagedes mail af 5. december 2011

Ved Indklagedes mail af 5. december 2011 til sekretariatet for UVVU anmodede Indklagede UVVU om tillige at tage stilling til Klagers indsendelse af et erratum henholdsvis en korrektion til to forskellige tidsskrifter (Lung og Diabetologia) vedrørende andre artikler end de, der er omhandlet af de foreliggende to klager. Indklagede anmodede herved om UVVU's vurdering af, hvorvidt Klager i de angivne tilfælde har handlet forsvarligt eller acceptabelt.

Udvalget har ikke taget stilling til de anførte påstande, da de ikke vedrører de klager, der behandles under denne sag. Hvis Indklagede ønsker UVVU's stillingtagen til sådanne andre forhold, henviser UVVU Indklagede til at indgive selvstændige anmeldelser herom.

8.2 Indklagedes mail af 6. marts 2012

Indklagedes advokat stillede ved mail af 6. marts 2012 fire spørgsmål, som nærmere gengivet ovenfor.

Spørgsmål 1 og 2 er behandlet ovenfor i kapitel 4.

Ved de anførte spørgsmål 3 og 4 ønskedes oplyst, hvorvidt UVVU havde taget initiativ til at inddrage andre personer under sagen. Udvalget kan herved oplyse, at udvalget ikke har taget sådanne initiativer.

Ministeriet for Forskning, Innovation
og Videregående Uddannelser

Udvalget behandler sager efter anmeldelse, jf. § 31, stk. 1, i lov om forskningsrådgivning mv. og har kun i begrænset omfang adgang til at tage sager op af egen drift, jf. lovens § 31, stk. 3. Da udvalget alene på det foreliggende grundlag har vurderet, at de omhandlede artikler indeholder materiale, der må anses for udslag af videnskabelig uredelighed, er der ikke samfundsmæssigt behov for, at udvalget af egen drift tillige inddrager andre i sagen.

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 om forskningsrådgivning m.v.

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand
Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Bilag 32
Advokat, dr.jur.
Eigil Lego Andersen

Professor Bente Klarlund Pedersen
Center for Inflammation og Metabolisme (CIM)
Rigshospitalet 7641
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Blegdamsvej 9, 2100 København

Sendes pr. post til advokat Eigil Lego Andersen og pr. e-mail til
ela@nnlaw.dk

Genoptagelse af sagen afgjort den 18. december 2013 af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning i klage af 19. juli 2011 mod Bente Klarlund Pedersen

Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed

9. maj 2014

Styrelsen for Forskning og Innovation
Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fivu.dk
CVR-nr. 1991 8440

Ref.-nr. 13/015703-52

Indhold

1 INDLEDNING 2
2 AFGØRELSE 4
3 RESUMÉ 5
4 SAGSFREMSTILLING 7
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 11
5.1 GENERELT 11
5.2 ARTIKEL 1 16
5.3 ARTIKEL 2 20
5.4 ARTIKEL 3 23
5.5 ARTIKEL 4 27
5.6 ARTIKEL 5 29
5.7 ARTIKEL 6 32
5.8 ARTIKEL 7 33
5.9 ARTIKEL 8 34
5.10 ARTIKEL 9 36
5.11 ARTIKEL 10 40
5.12 ARTIKEL 11 41
5.13 ARTIKEL 12 44
5.14 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER I FORBINDELSE MED GENOPTAGELSE AF SAGEN TIL FORNYET BEHANDLING 47
6 REGELGRUNDLAG 50
7 VURDERING 51
7.1 UDVALGETS SAMMENSÆTNING 52
7.2 UREDELIGHEDSBEGREBET 52
7.3 FORFATTERANSVAR 56
7.4 ARTIKEL 1 57
7.5 ARTIKEL 2 58
7.6 ARTIKEL 3 59
7.7 ARTIKEL 4 61
7.8 ARTIKEL 5 63

7.9 ARTIKEL 6 65
7.10 ARTIKEL 7 65
7.11 ARTIKEL 8 66
7.12 ARTIKEL 9 67
7.13 ARTIKEL 10 69
7.14 ARTIKEL 11 70
7.15 ARTIKEL 12 71
7.16 ANVENDELSE AF DET SAMME VIDENSKABELIGE BIOPSIMATERIALE I FLERE VIDENSKABELIGE ARBEJDER 75
7.17 DET GENANVENDTE OG/ELLER MANIPULEREDE BILLEDMATERIALE 87
8 SAMMENFATNING 94
9 KLAGEVEJLEDNING 96

1 Indledning

Ved e-mail af 19. juli 2011 henvendte Henrik Galbo (Klager) sig til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). Klager indklagede Bente Klarlund Pedersen (Indklagede) for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

1. *FASEB Journal, Epub September 4, 2003: Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise* Milena Penkowa, Charlotte Keller, Pernille Keller, Sune Jauffred, and Bente Klarlund Pedersen.
2. *J Physiol. 558: 633-645, 2004: Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle* Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjoberg LB, and Pedersen BK.
3. *J. Physiol, Epub December 23, 2004: Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle/* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen.
4. *Experimental Physiology, Epub January 7, 2005: Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres* Milena Penkowa, Pernille Keller, Charlotte Keller, Juan Hidalgo, Mercedes Giralt, and Bente Klarlund Pedersen.
5. *FASEB Journal, Epub April 18, 2005: Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6* Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen.
6. *Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, and Pedersen BK.
7. *J Appl Physiol 101: 817 – 825, 2006: The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, Leick L, Pedersen BK, Saltin B, and Pilegaard H.
8. *Exp Physiol 92: 233-240, 2007: Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle* Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, Zankari A, Nielsen S, and Pedersen BK.

9. *Lung 185: 161-171, 2007: Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases* Petersen AM, Penkowa, Iversen M, Frydelund-Larsen L, Andersen JL, Mortensen J, Lange P, and Pedersen BK.
10. *J Physiol 584:305-312, 2007: Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition* Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, Pilegaard H, and Pedersen BK.
11. *Diabetologia 50: 2562-2571, 2007: Asociations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes* Plomgaard P, Nielsen AR, Fischer CP, Mortensen OH, Broholm C, Penkowa M, Krogh-Madsen R, Erikstrup C, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, and Pedersen BK.
12. *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Sagen har været behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelighed uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (Udvalget). Et udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har været i høring hos sagens parter, jf. § 13, stk. 3, i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om UVVU som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen). Parternes bemærkninger til afgørelsesudkastet blev inddraget i afgørelsen af 18. december 2013, i det omfang høringssvarene indeholdt nye væsentlige oplysninger, jf. afsnit 5.

Indklagede har siden udsendelse af udkast til afgørelse af 25. juni 2013 været repræsenteret ved advokat Eigil Lego Andersen.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013. I januar og februar 2014 modtog udvalget henvendelser fra Indklagede og to medforfattere, Henriette Pilegaard og Peter Plomgaard, bl.a. vedrørende artikel 6, 7 og 10 i sagen. Henvendelserne indeholdt nye oplysninger vedrørende disse tre artikler, og udvalget har på denne baggrund og efter nærmere korrespondance med sagens parter, jf. afsnit 4, genoptaget sagen til fornyet behandling, jf. § 14 i UVVU-bekendtgørelsen.

Udkast til afgørelse efter genoptagelse af sagen følger nedenfor.

Vi anmoder om at modtage eventuelle bemærkninger til dette udkast inden 1. juni 2014.

Nedenstående udkast til afgørelse er samtidigt sendt til Klager for eventuelle bemærkninger.

Udvalget forventer ikke at foretage yderligere partshøringer i sagen.

[UDKAST TIL AFGØRELSE – START]

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5 og 12, jf. § 2 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen)

Udvalget finder således:

1. At Indklagede i artikel 4 og 5 forsætligt har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 4, ved ikke at oplyse om, at biopsimaterialet stammer fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og i en anden artikel med Indklagede som forfatter. Læseren forholdes i disse konkrete tilfælde viden om, at resultater baseret på samme forsøgspersoner anvendes til at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5. Se nærmere afsnit 7.16.1 og 7.16.2

2. At Indklagede i artikel 3 og 5 forsætligt har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2, ved ikke at oplyse om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgår i artikel 3 og 5. Læseren forholdes herved viden om, at der er foretaget en selektion af forsøgspersoner. Se nærmere afsnit 7.16.1.

3. At Indklagede i artikel 12 ved grov uagtsomhed har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1, ved ikke at oplyse om, at 8 forsøgspersoner stammer fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8), og således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artikel 12's metodeafsnit. Se nærmere afsnit 7.16.4.

4. At Indklagede i artikel 4 ved grov uagtsomhed har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1, ved at undlade at reagere på den tydelige billedmanipulation i artiklen. Se nærmere afsnit 7.17.3.

Udvalget orienterer Indklagedes arbejdsgiver, Københavns Universitet og Rigshospitalet, og vedlægger i den forbindelse kopi af denne afgørelse, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 1, nr. 1.

Udvalget henstiller, jf. § 15, stk. 1, nr. 2, i UVVU-bekendtgørelsen, at følgende videnskabelige artikel trækkes tilbage, eller at oplysningerne i artiklen berigtiges (eksempelvis ved et erratum):

Artikel 12 – *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T,

Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Udvalget bemærker, at Indklagede har rettet henvendelse til de respektive tidsskrifter for at få trukket artikel 3, 4 og 5 tilbage. Udvalget foretager sig derfor ikke yderligere vedrørende disse artikler.

Udvalget sender kopi af afgørelsen til de tidsskrifter, hvor artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12 er publiceret, da disse tidsskrifter modtog kopi af afgørelsen af 18. december 2013.

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen og Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Resumé

I juli 2011 indsendte en professor ved et dansk universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed i tolv publicerede artikler (artikel 1-12), alle udført med deltagelse af en forsker (Indklagede) ansat på en dansk forskningsinstitution. Klagen vedrørte forskning indenfor det sundhedsfaglige felt og blev derfor behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (udvalget).

Klager påstod, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsaktiviteter i artiklerne, idet der bl.a. var foretaget urigtig beskrivelse af forsøgspersoner, uoplyst anvendelse af samme biopsimateriale og forsøgspersoner, manipulation med billedmateriale, fejlagtig og vildledende præsentation af data, samt en række andre forhold.

Indklagede gjorde gældende, at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i de af Klager påståede tilfælde.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013. Udvalget fandt ved afgørelsen af 18. december 2013, at der forelå videnskabelig uredelighed i seks af de tolv indklagede artikler (artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12).

I januar og februar 2014 indsendte Indklagede og to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 nye oplysninger til udvalget, idet Indklagede og de to medforfattere anførte, at udvalget havde misforstået faktum vedrørende artikel 6, 7 og 10 i afgørelsen af 18. december 2013. De to medforfattere indsendte til støtte herfor nyt materiale til udvalget. På baggrund af de nye oplysninger og efter anmodning fra Indklagede genoptog udvalget sagen i februar 2014.

Ved afgørelsen efter genoptagelsen af sagen fandt udvalget, at der i modsætning til den tidligere afgørelse af 18. december 2013 ikke forelå videnskabelig uredelighed i artikel 6 og 7 i form af uoplyst selektion af forsøgspersoner, samt at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i artikel 4 i form af manglende oplysninger om, at visse målinger alene blev udført på en udvalgt del af forsøgspopulationen.

Udvalget fandt ved afgørelsen efter genoptagelse af sagen, at der fortsat forelå videnskabelig uredelighed i følgende fire tilfælde:

1. *manglende oplysninger i artikel 4 og 5, om at biopsimaterialet stammede fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og i en anden artikel med Indklagede som forfatter, da læseren herved blev forholdt viden om, at resultater baseret på samme forsøgspersoner blev anvendt til at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5;*

2. *manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgik i artikel 3 og 5, da læseren herved blev forholdt viden om, at der var foretaget en selektion af forsøgspersoner;*

3. *manglende oplysninger i artikel 12 om, at 8 forsøgspersoner stammede fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8) og således havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der blev beskrevet i artikel 12's metodeafsnit;*

4. *manipulation af billedmateriale i artikel 4.*

Vedrørende anvendelse af biopsimateriale fra tidligere studier, som også er indgået i andre artikler, konstaterede udvalget, at der ikke foreligger en entydig praksis for, at der generelt oplyses eksplicit om forsøgsmateriales oprindelse, herunder tidligere anvendelse i andre artikler. Udvalget fastslog dog, at de konkrete omstændigheder vedrørende en given artikel kan medføre, at der efter god videnskabelig praksis skal oplyses eksplicit om forsøgsmaterialets oprindelse i den pågældende artikel.

Ad 1
Udvalget fandt, at de manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra de samme forsøgspersoner, som indgik i tidligere studier, var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der for at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5 i diskussionsafsnittet refereres til resultater fra tidligere artikler (artikel 1 og en anden artikel med Indklagede som forfatter) baseret på samme forsøgsmateriale, uden at læseren oplyses om, at det er det samme forsøgsmateriale, der ligger til grund for artiklerne. Læseren forholdes derved oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed i de forskellige artikler.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet forsætligt vedrørende disse manglende oplysninger, idet Indklagede under sagen har oplyst, at Indklagede ikke mener, at der i de pågældende tilfælde skal gives eksplicit oplysning i hver artikel om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie. Indklagede har endvidere i forbindelse med genoptagelse af sagen anført, at den pågældende praksis med ikke at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse er valgt bevidst.

Ad 2
Udvalget fandt, at de manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier, var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der i artikel 3 og 5 (exercise-studiet) alene er inkluderet 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner, og i artikel 5 (infusions-studiet) alene er inkluderet 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner, uden at læseren oplyses om, at en selektion af forsøgspersoner har fundet sted.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet forsætligt vedrørende disse manglende oplysninger, idet Indklagede under sagen har oplyst, at Indklagede ikke mener, at der i de pågældende tilfælde skal gives eksplicit oplysning i hver artikel om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie. Indklagede har endvidere i forbindelse med genoptagelse af sagen anført, at den pågældende praksis med ikke at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse er valgt bevidst.

Ad 3
Udvalget fandt, at det udgjorde et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der i artikel 12 ikke var givet oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse, da det således ikke fremgik af artiklen, at en gruppe forsøgspersoner stammede fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8) og havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der var beskrevet i artikel 12's metodeafsnit.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet groft uagtsomt vedrørende dette forhold, idet Indklagede var ledende forfatter af artikel 12 og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra en anden artikel med Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8). Indklagede burde således i kraft af sin rolle i forbindelse med udarbejdelse af manuskriptet til artikel 12 have reageret på de mangelfulde oplysninger om forsøgspersoner i artiklen.

Ad 4
Udvalget fandt, at der i fire artikler (artikel 1, 3, 4 og 5) forelå manipulation med billedmateriale, hvilket udvalget med henvisning til en anden afgørelse vedrørende samme forhold i samme artikler, har fundet er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. I de pågældende artikler er der således anvendt samme snit til at illustrere forskellige proteiner, hvilket er søgt sløret ved ændringer i farvetoner og rokering af billederne.

Udvalget fastslog indledningsvis, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens samlede indhold. I den forbindelse var det udvalgets opfattelse, at den ledende forfatter af artiklen har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift.

Udvalget konkluderede på denne baggrund, at Indklagede har handlet groft uagtsomt i relation til billedmanipulationen i én af de fire artikler, da det fremgik tydeligt af den pågældende figur i artiklen, at denne var blevet manipuleret. Dette burde Indklagede have opdaget og reageret på under hensyn til sin rolle som ledende forfatter af artiklen. Udvalget fandt, at billedmanipulationen i de resterende tre artikler ikke fremstod med samme tydelighed, og Indklagede havde derfor ikke handlet groft uagtsomt i forbindelse med disse tre artikler.

De resterende klagepunkter
I forhold til de resterende klagepunkter fandt udvalget, at en række af disse ikke var udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis og dermed ikke kunne betragtes som videnskabelig uredelighed, og at flere klagepunkter vedrørte videnskabelige teoriers holdbarhed eller forskningens kvalitet, hvilket ikke hører under UVVU's kompetenceområde.

Sammenfatning
Sammenfattende fandt udvalget, at der forelå videnskabelig uredelighed i forbindelse med fire ud af de tolv artikler, som der var klaget over til UVVU. Udvalget konstaterede, at Indklagede har rettet henvendelse til tidsskrifterne for at få trukket tre af de fire artikler tilbage (artikel 3, 4 og 5). Udvalget valgte derfor ikke at foretage sig yderligere angående disse artikler. I forhold til den resterende artikel (artikel 12) henstillede udvalget, at artiklen enten trækkes tilbage, eller at de mangelfulde oplysninger i artiklen korrigeres i form af et erratum.

4 Sagsfremstilling

Ved e-mail af 19. juli 2011 sendte Klager en klage over Indklagede til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). E-mailen var vedhæftet rapporten *"Re: The Penkowa fraud case"*, som også blev sendt til Københavns Universitet. I rapporten påstår Klager, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler.

Klagen blev taget under behandling af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (udvalget).

Ved e-mail af 9. august 2011 sendte Indklagede uopfordret en svarrapport til udvalget. Rapporten blev tillige sendt til udvalget ved brev af 12. august 2011 vedlagt det relaterede bilagsmateriale på et USB-stik.

Ved e-mail af 16. august 2011 anmodede sekretariatet for UVVU Indklagede om at sende eventuelle yderligere bemærkninger til Klagers rapport.

Ved e-mail af 16. august 2011 oplyste Indklagede, at Indklagede ikke havde bemærkninger udover dem, Indklagede havde fremsat i svarrapporten.

Ved brev af 17. august 2011 sendte Klager et brev til sekretariatet bilagt diverse artikler.

Der var efterfølgende en e-mail korrespondance mellem Indklagede og sekretariatet, idet der på USB-stikket var filer i PZF-format, som ikke kunne læses. Korrespondancen endte med, at Indklagede ved e-mail af 31. august 2011 trak USB-stikket tilbage, idet USB-stikket indeholdt originale humane data, som Indklagede ikke ønskede at sende rundt. Indklagede sendte ved brev af 7. september 2011 et nyt USB-stik med bilagsmateriale til klagen. I dette materiale var førnævnte originale humane data udeladt, men Indklagede fremhævede samtidig, at disse data var til udvalgets rådighed.

Ved brev af 30. september 2011 sendte sekretariatet Indklagedes svarrapport med bilag i høring hos Klager. Ved e-mail af henholdsvis 10. oktober og 7. november blev høringsfristen forlænget.

Ved e-mail af 14. november 2011 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til Indklagedes svarrapport.

Ved e-mail af 18. november 2011 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger i høring hos Indklagede.

Ved e-mail af 22. november 2011 modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger samt bilag.

Ved e-mail af 24. november 2011 sendte sekretariatet Indklagedes bemærkninger til Klager til orientering.

Ved e-mail af 26. november 2011 modtog sekretariatet yderligere bemærkninger fra Indklagede.

Ved e-mail af 8. december 2011 sendte sekretariatet Indklagedes yderligere bemærkninger til Klager til orientering.

Ved e-mail af 25. juni 2013 sendte sekretariatet udkast til afgørelse af 25. juni 2013 i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger 15. august 2013.

Ved e-mail af 15. august 2013 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013.

Ved brev af 15. august og e-mail af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013. Indklagede anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 22. august 2013 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Indklagede. Sekretariatet sendte samtidig Indklagedes bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Klager.

Ved e-mail af 13. september 2013 og brev af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. september 2013 modtog sekretariatet Klagers afsluttende bemærkninger. Klager anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 4. oktober 2013 og brev af samme dato anmodede Indklagede om en frist til at knytte kommentarer til Klagers afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. oktober 2013 og brev af samme dato henstillede Indklagede, at udvalget tog kontakt til tidsskriftet Diabetologia, idet Indklagede i den forbindelse anførte, at det må antages, at der herved kan fremkomme oplysninger af væsentlig betydning for sagen.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Klager afviste formanden for UVVU Klagers anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Klager frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Indklagede afviste formanden for UVVU Indklagedes anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Indklagede frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013. Formanden afviste samtidig at tage kontakt til Diabetologia, da det ikke fremgik nærmere, hvilke oplysninger

der er tale om, samt hvorledes en sådan henvendelse forventes at tilføre sagen væsentligt nyt. Formanden bemærkede hertil, at Indklagede selv kunne tage kontakt til tidsskriftet.

Ved brev af 23. oktober 2013 anmodede Indklagede formanden for UVVU om at træffe særskilt afgørelse om, hvilke personer der som udvalgsmedlemmer og suppleanter kan medvirke ved sagens behandling, samt hvilket uredelighedsbegreb der skal lægges til grund ved sagens behandling.

Ved brev af 29. oktober 2013 besvarede formanden for UVVU Indklagedes brev af 23. oktober. Formanden oplyste i den forbindelse, at han ikke fandt grundlag for at udskille de pågældende spørgsmål til selvstændig afgørelse, og at spørgsmålene vil blive inddraget i den endelige afgørelse.

Ved brev af 7. november 2013 modtog udvalget Indklagedes afsluttende skriftlige indlæg.

Ved e-mail af 8. november 2013 modtog udvalget Klagers afsluttende skriftlige indlæg.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013.

Ved e-mail af 20. december 2013 modtog udvalget kopi af brev fra to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 (i det følgende benævnt "de to medforfattere") til tidskriftet Journal of Applied Physiology, hvor de to medforfattere anfører, at udvalget har taget fejl i afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til selektion af forsøgspersoner i artikel 6 og 7.

Ved e-mail af 3. januar 2014 modtog udvalget kopi af brev fra de to medforfattere til redaktørerne ved tidskrifterne Journal of Applied Physiology og Exercise Immunology Review. Som bilag til brevet var vedlagt patientjournaler vedrørende forsøgspersonerne, der optræder i artikel 6, 7 og 10. I brevet anfører de to medforfattere, at udvalgets forståelse af fakta vedrørende artikel 6, 7 og 10 i afgørelse af 18. december 2013 er fejlagtig. De anfører således, at der ikke er sket en selektion af forsøgspersoner i artikel 6 og 7, men at der i artikel 6 og 7 optræder de samme 7 forsøgspersoner, som fik udtaget biopsier i januar 2005, og at der i artikel 10 optræder 14 forsøgspersoner, som udgøres af de 7 forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere 7 forsøgspersoner som fik udtaget biopsier i februar/marts 2006.

Ved e-mail af 3. januar 2014 modtog udvalget til orientering en skrivelse fra Indklagede vedrørende afgørelse af 18. december 2013. Skrivelsen indeholder Indklagedes bemærkninger til afgørelsen af 18. december 2013, herunder bl.a. at udvalget efter Indklagedes opfattelse har taget fejl af fakta vedrørende artikel 6, 7 og 10.

Ved e-mail af 7. januar 2014 modtog udvalget brev af samme dato fra de to medforfattere, hvor de anmoder udvalget om at berigtige afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til artikel 6, 7 og 10, samt om at tilbagetrække brevene fra udvalget til redaktørerne for Journal of Applied Physiology og Exercise Immunology Reveiw.

Ved brev af 3. februar 2014 sendt via e-mail til sagens parter og de to medforfattere anmodede udvalget Indklagede og de to medforfattere om at bekræfte følgende forståelse af fakta vedrørende forsøgspersonerne i artikel 6, 7 og 10 baseret på de informationer, som udvalget havde modtaget fra Indklagede og de to medforfattere i januar 2014:

"I artikel 6 og 7 optræder syv forsøgspersoner (som er de samme personer i de to artikler). Biopsierne fra disse forsøgspersoner blev udtaget den 20. og 21. januar 2005, hvilket fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra Peter Plomgaard og Henriette Pilegaard (journalen for forsøgsperson nr. 7 indeholder på forsiden datoen 20-10-05). Der er tilsyneladende tale om en skrivefejl her, da blodprøverne på side 2 er dateret 21/01-05. Udvalget antager derfor, at biopsierne også er udtaget 21/01-05 for forsøgsperson nr. 7). Der eksisterede således alene materiale fra syv forsøgspersoner ved udarbejdelsen af artikel 6 og 7.

I artikel 10 optræder fjorten forsøgspersoner. Disse fjorten forsøgspersoner udgøres af de syv forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere syv forsøgspersoner som fik udtaget biopsier den 17. og 20. februar 2006 og den 3. marts 2006, hvilket ligeledes fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra Peter Plomgaard og Henriette Pilegaard."

Udvalget anmodede samtidig parterne og de to medforfattere om at komme med eventuelle bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne. Følgende fremgik således af brevet af 3. februar 2014 fra udvalget:

"Efter en indledende gennemgang af patientjournalerne, ser det endvidere umiddelbart ud til, at det ikke er alle biopsier fra de fjorten forsøgspersoner i artikel 10, som er blevet undersøgt ved histokemi og PCR og for protein:

- *Ved forsøgsperson nr. 3 er feltet for protein i Vastus og Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 5 er der angivet et minus i feltet for protein i Triceps og et minus i felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus*
- *Ved forsøgsperson nr. 9 er felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 14 er "ok" streget over i feltet for protein i Triceps, og der er i stedet angivet "No" i dette felt"*

Ved brev af 9. januar 2014 sendt via e-mail modtog udvalget de to medforfatteres bekræftelse af udvalgets forståelse af fakta i brev af 3. februar 2014, samt de to medforfatteres bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne.

Ved brev af 10. januar 2014 sendt via e-mail og almindelig post modtog udvalget Indklagedes bekræftelse af udvalgets forståelse af fakta i brev af 3. februar 2014, samt Indklagedes bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne og Indklagedes bemærkninger til en række andre forhold i afgørelsen af 18. december 2013. Indklagede anmodede samtidig udvalget om at genoptage sagen til fornyet behandling.

Ved brev af 10. januar 2014 sendt via e-mail modtog udvalget Klagers bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne og Klagers bemærkninger til en række andre forhold i afgørelsen af 18. december 2013.

Ved e-mails af 26. februar 2014 meddelte udvalget sagens parter, at sagen genoptages.

Ved brev af 24. marts 2014 indsendte Indklagede uopfordret et nyt indlæg i sagen. Indlægget blev ved e-mail af 28. marts 2014 sendt til Klager til orientering.

Ved e-mail af 2. april 2014 indsendte Indklagede kopi af en erklæring underskrevet af 76 forskere vedrørende visse af sagens klagepunkter.

Ved e-mail af 8. april 2014 indsendte Klager uopfordret et indlæg som svar på Indklagedes indlæg af 24. marts 2014.

Både Klager og Indklagede har under genoptagelsen anmodet om at få foretræde for udvalget. Disse anmodninger er afslået ved breve af 6. maj 2014 fra formanden for udvalget.

5 Parternes påstande og anbringender

5.1 Generelt

I det følgende gengives de væsentligste af parternes mange påstande og anbringender. De uddybende bemærkninger, som fremgår af parternes seneste, uopfordret indsendte indlæg (af henholdsvis 24. marts og 8. april 2014) gengives alene i det omfang, der er tale om nye væsentlige forhold. Udvalget forholder sig endvidere ikke nærmere til den erklæring af 2. april 2014, som er indsendt af Indklagede, da den ikke findes at være af betydning for den konkrete sag.

5.1.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler. Klager gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Klager gør gældende, at materialet indikerer et omfattende genbrug af forsøgspersonpopulationer, vævsmateriale og data, uden at læseren informeres om dette.

Klager gør endvidere gældende, at genbruget bevidst eller ubevidst skjules for læseren.

Klager påstår, at de histokemiske data tydeligt indikerer bedrag, f.eks. ved at samme farvede snit bruges til at illustrere tilstedeværelsen af forskellige peptider eller samme peptid i forskellige situationer. Ifølge Klager præsenteres messengerRNA-data (mRNA-data) endvidere generelt på en sådan måde, at det faktiske udtryksniveau og dets hævdede overensstemmelse med histokemiske og andre data reelt ikke kan vurderes af læseren, der derved misledes.

Klager påstår, at data gennemgående er blevet behandlet med det formål at promovere egne hypoteser. Klager nævner i den forbindelse følgende eksempler:

- konklusioner finder enten ikke støtte i data eller overdrives
- modstridende data fra gruppen i andre publikationer ignoreres
- der er grundlag for mistanke om, at uønskede resultater er blevet ekskluderet

Klager gør gældende, at svagheder i arbejdet var så tydelige, at alle medforfattere burde have reageret herpå, selv hvis de ikke var involveret direkte i det aktuelle arbejde. Klager påstår i den forbindelse, at Indklagede havde et særligt ansvar, idet Indklagede var seniorforfatter på alle publikationer undtagen én artikel. Indklagede havde således hovedansvaret for tilrettelæggelse, gennemførelse og publicering af studierne og har samtidigt taget mere kredit for arbejdet.

Klager påstår endvidere, at Indklagede i lyset af tydeligheden af de nævnte mangler ved artiklerne valgte at lukke øjnene, hvilket tyder på bevidst bedrag.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at seniorforfatteren til en artikel bærer det overordnede ansvar for artiklen. Klager gør således gældende, at Indklagede bør bebrejdes, at Indklagede ikke som seniorforfatter var opmærksom på og korrigerede de mange forhold i artiklerne, der efter Klagers opfattelse kunne give anledning til mistanke om uredelighed.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager med henvisning til Vancouver-reglerne[1] endvidere gældende, at forfatterne til en artikel skal oplyse, om de har anvendt artiklens aktuelt benyttede forsøgspersoner tidligere. Klager anfører til støtte herfor, at denne gennemsigtighed i høj grad må kræves under hensyn til prøvematerialets holdbarhed. I den forbindelse gør Klager gældende, at Indklagede selv har indrømmet, at det er de samme forsøgspersoner, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 ("exercise-study") og i artikel 6, 7 og 10.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at det ikke bør have betydning for udvalgets uredelighedsvurdering, om et tidsskrift har accepteret en rettelse af oplysninger i en given artikel ved udstedelse af et erratum.

5.1.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed. Indklagede gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Indklagede gør gældende, at i forhold til hvor indgribende eksperimenter med mennesker kan være for de individuelt deltagende forsøgspersoner, ville det være uetisk ikke at forsøge at få så meget som muligt ud af de prøver fra humant væv, man allerede har indsamlet. I den forbindelse gør Indklagede endvidere gældende, at nye videnskabelige spørgsmål kan opstå i kølvandet på de indledende publikationer, som studiet blev foretaget i forbindelse med. I sådanne tilfælde, kan

[1] International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

man ifølge Indklagede benytte biologisk materiale, der har været opbevaret i en fryser.

Indklagede gør gældende, at det ved brug af samme materiale i flere artikler/studier er sædvanlig praksis at lave en reference til det tidligere publicerede studie i metodeafsnittet eller at give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel.

Indklagede er enig i, at forfatterne har brugt biologisk materiale fra samme testperson i mere end én artikel. Indklagede anfører endvidere, at det er korrekt, at forfatterne har inkluderet samme beskrivelse af muskelfibertyper i 3 artikler, fordi de betragtede sådan information som en beskrivelse af studiepopulationen.

Indklagede gør gældende, at forfatterne i visse tilfælde har forsømt at inkludere en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har refereret til andre artikler med samme materiale i resultat- og diskussionsafsnittene.

Indklagede påstår i denne forbindelse, at adskillige forskere inden for integrativ biologi, inklusiv Klager, har benyttet samme materiale i flere artikler.

Indklagede gør gældende, at Klagers gennemgående kritik af manglende overensstemmelse mellem mRNA-niveauer og proteinniveauer bygger på en forældet opfattelse af et centralt dogme i molekylærbiologien: DNA transskriberes til RNA, hvilket omsættes til protein. Indklagede påstår, at der er flere måder, hvorpå udtrykket af protein kan ændre sig uden store ændringer i mRNA.

Ifølge Indklagede er deres metode i forbindelse med interventionsstudier, hvorved præ-træning Ct-værdier normaliseres til 1 og Quantitative Polymerase Chain Reaction-data (qPCR-data) opnået i efterfølgende prøver udtrykkes som *"fold changes"*, almindelig praksis, når man leder efter en effekt af en intervention.

Indklagede anfører, at Klager tilsyneladende tror, at IHC er en kvantitativ teknik, hvilket ifølge Indklagede ikke er tilfældet. Indklagede gør gældende, at IHC ikke *per se* er en kvantitativ teknik, og at farvningsintensitet kan variere alt efter, hvilken procedure der anvendes.

Indklagede henviser til følgende påstand fra Klager: "In the discussion they concluded that it is likely that muscle-derived BDNF works in an autocrine and/or paracrine manner. They did not mention that this view was in conflict with the fact that they did not find any difference in release of BDNF to the medium in contraction-treated versus control C2C12 cells."

Indklagede påstår i denne forbindelse, at Klager er forvirret omkring basale endokrinologiske termer. Ifølge Indklagede er autokrin signalering en form for signalering, hvor en celle udskiller et hormon eller en kemisk budbringer, der binder til autokrine receptorer på samme celle, hvilket fører til ændringer i cellen. Parakrin signalering er en form for cellesignalering, hvor målcellen er nær den signaludløsende celle. Det faktum, at forfatterne ikke fandt en forøgelse af BDNF i cellemediet eller i dyrenes blodcirkulation, er grunden til, at de konkluderede, at effekterne hverken var parakrine, autokrine eller endokrine.

Ifølge Indklagede overser Klager gennem hele sin klage, at proteiner kan opreguleres i en muskelcelle uden at blive udskilt, eller at de kan udskilles uden at være involveret i en organ-til-organ signalering.

Indklagede gør gældende, at forfatterne, så snart de blev opmærksomme på, at visse IHC-billeder var blevet manipulerede, rapporterede de relevante artikler til UVVU, underrettede tidsskrifterne og trak artiklerne tilbage.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at det er det samme forsøgsmateriale, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 og i artikel 6, 7 og 10. Indklagede gør gældende, at det ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der ikke i disse artikler er henvist til, at samme forsøgsmateriale er anvendt i de respektive andre artikler. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:

- I forbindelse med et forskningsprojekt er der udtaget biopsier, der er delt i flere samples, så der kan udføres forskning på hver enkelt sample. Der er således ifølge Indklagede tale om, at samples udtaget samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Disse samples skal beskrives i hvert enkelt projekt, hvilket kan ske direkte eller evt. indirekte ved en henvisning til oplysninger om tidligere projekt.
- Med henvisning til en skrivelse fra 70 danske forskere bilagt Indklagedes høringssvar gør Indklagede gældende, at det ikke er praksis ved ovennævnte procedure at henvise til tidligere anvendelse af prøvematerialet i hver enkelt artikel, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge. Indklagede henviser endvidere til eksemplerne i høringssvaret, hvoraf det ifølge Indklagede fremgår, at en række anerkendte forskere anvender samme praksis som Indklagede og således ikke eksplicit oplyser om tidligere anvendelse af samme prøvemateriale.
- Det må efter Indklagedes opfattelse afvises, at der er et krav i Vancouver-reglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner.
- Ifølge Indklagede kan det ikke antages, at læseren af artikler som de foreliggende har en forventning om, at der er anvendt 'originalt' materiale.
- Ifølge Indklagede er der ingen statistiske problemer, ej heller hvad angår massesignifikans, ved at anvende samme biologiske materiale til testning af forskellige hypoteser, som publiceres i forskellige artikler.
- Indklagede anfægter udvalgets vurdering om, at det har betydning for forsøgsomstændighederne, at der oplyses om tidligere anvendelse af det biologiske materiale. Indklagede gør hertil gældende, at der tages højde for dag-til-dag variation ved muskelbiopsier til IHC og at nedbrydning af materialet ikke er et problem, at genbrug af materiale til mRNA-målinger ikke me-

todologisk har indflydelse på forsøgsresultaterne af de indklagede studier, og at det naturligvis er væsentligt, at biologisk materiale opbevares efter forskrifterne herfor, men at krydshenvisninger ikke i sig selv bidrager til at give læseren væsentlig specifik viden herom.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at der i forhold til de upræcise oplysninger, der optræder i artikel 3 og 12, og de modstridende oplysninger, der optræder i artikel 9, alene er tale om fejl og ikke uredelighed, og dette synspunkt finder ifølge Indklagede støtte i, at de pågældende tidsskrifter har accepteret, at fejlene rettes ved errata.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægter Indklagede udvalgets vurdering af, at Indklagede burde have opdaget billedmanipulation i artikel 1, 3 og 4. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:

- Indklagede bestrider udvalgets vurdering af, at figurteksternes omtale af kvantitative forskelle burde have givet Indklagede anledning til at undersøge billederne nærmere. Indklagede anfører, at udvalget har misforstået Indklagedes opfattelse af IHC-metoden. Indklagede er således af den opfattelse, at IHC-metoden ikke som sådan er kvantitativ, dvs. at metoden ikke giver en numerisk endsige akkurat mængde eller koncentration, men derfor kan man godt med øjet se eksempelvis "increased expression". Ifølge Indklagede er de vendinger, der anvendes i figurteksterne, præcis sådanne vage udtryk, som ofte anvendes i forbindelse med kvalitative eller semikvantitative analyser, og dette giver således ikke anledning til særligt at undersøge figurerne nærmere.
- Indklagede havde på tidspunktet for artiklernes tilblivelse ingen mistanke om, at Milena Penkowa (Herefter betegnet "Medforfatter 1"), der ifølge Indklagede forestod IHC i artiklerne, skulle have manipuleret med de pågældende billeder. De pågældende IHC-resultater var endvidere ikke i modstrid med, hvad man i videnskabelig sammenhæng kunne have forventet.
- Indklagede havde ikke en seniorrolle i forhold til Medforfatter 1.
- Indklagede giver en kronologisk gennemgang af de omstændigheder, der førte til anmeldelse til UVVU af de pågældende artikler og Medforfatter 1's påståede uredelighed. Ifølge Indklagede viser denne gennemgang, at det var utrolig svært at opdage billedmanipulationen, og at det derfor ikke kan karakteriseres som groft uagtsomt, at Indklagede ikke opdagede manipulationerne.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 bestrider Indklagede at have haft et særligt ansvar som 'ledende seniorforfatter'. Indklagede gør således gældende, at Indklagede i forhold til de relevante artikler alene har været sidsteforfatter (ikke af alle) og i visse tilfælde korresponderende forfatter, men Indklagede har ikke haft en særlig rolle som 'guarantor', som dette udtryk anvendes i Vancouver-reglerne. Indklagede gør endvidere gældende, at det ikke kan inddra-

ges i ansvarsvurderingen, om Indklagede har været korresponderende forfatter eller ej. Indklagede anfægter således udvalgets vurdering af, at Indklagede har handlet groft uagtsomt.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke kan deltage i sagens behandling, idet ministeren for forskning, innovation og videregående uddannelser efter Indklagedes opfattelse ikke havde hjemmel til at forlænge disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af sagen efter udløb af deres beskikkelsesperiode den 31. januar 2012. Indklagede har anlagt retssag med påstand om, at de pågældende medlemmer og suppleant ikke er/var berettiget til at deltage i sagens behandling, og Indklagede henstiller, at udvalget sætter sagen i bero på udfaldet af retssagen.

Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at udvalget ved vurderingen af artiklerne i sagen skal anvende det uredelighedsbegreb, der var gældende på tidspunktet for artiklernes tilblivelse. Indklagede gør hertil gældende, at der er sket en væsentlig skærpelse af begrebet over tid, bl.a. således at den tidligere utilbørlighedsbetingelse er slettet og begrebet "alvorlige brud på god videnskabelig praksis" er blevet inddraget under definitionen af videnskabelig uredelighed.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at afgørelsesudkastet ikke indeholder en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2.

5.2 Artikel 1

5.2.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: "*Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise*"

Klager gør gældende, at Interleukin-6-farvningen (IL-6-farvningen), set efter træning, var overraskende høj i betragtning af den fuldstændige mangel på farvning i hvile, og at det ikke var klart, hvordan snittene blev udvalgt til illustration af resultaterne efter træning. Klager anfører, at billedteksten til den centrale figur 1 nævner trænende forsøgspersoner, men ifølge Klager er det ikke korrekt at medtage snit fra mere end én forsøgsperson, idet der kun vises ét snit for hvert tidspunkt.

Klager anfører, at selvom der ikke blev gjort forsøg på at kvantitere IL-6-farvningen, og selvom det ikke blev eksplicit nævnt, hvor mange snit der blev evalueret, blev det i både resultatafsnit og figurtekst anført, at IL-6-immunreaktivitet steg væsentligt ved træning. Klager gør gældende, at det ikke fremgik, om mere end én forsker undersøgte snittene, og heller ikke om det blev gjort ved blindet aflæsning.

Klager påstår, at der i IL-6-mRNA blev fundet en 11 gange forøget reaktion fra præ-træning til slutningen af træningen, men at der desværre ikke blev givet værdier for præ-træning. Klager gør hertil gældende, at fraværet af IL-6-protein i muskelfibre i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile kræver en forklaring, og at behovet for en forklaring bliver mere akut, når en tidligere artikel fra gruppen tages i betragtning. I sidstnævnte artikel rapporterede forfatterne ifølge Klager, at IL-6-mRNA ikke kunne påvises i muskel før et maratonløb - og kun i 5 ud af 8 forsøgspersoner efter løbet (Ostrowski et al, J Physiol 508, 949, 1998). Disse fund blev ikke nævnt.

Klager gør gældende, at fundet af et toppunkt i mRNA ved træningens slutning passer godt med et toppunkt i intramyocellular IL-6-protein 3 timer senere, men – igen – at dette fund ikke kunne evalueres ud fra de præsenterede sparsomme IHC-data. Der er efter Klagers opfattelse mulighed for, at evalueringen af IL-6-farvningerne var påvirket af viden om mRNA-fundene i nuværende eller tidligere undersøgelser.

Klager påstår, at ovennævnte mangler giver anledning til alvorlig tvivl om artiklen som helhed, og at denne tvivl (jf. nedenfor) bekræftes af det faktum, at et af snittene vist i denne artikel (fig. 1, panel H) også blev anvendt til at illustrere en oxidativ stressmarkør (Nitt) i artikel 4 (fig. 3, panel D og F). Desuden har gruppen ifølge Klager efterfølgende offentliggjort modstridende resultater, hvad angår IL-6-proteinudtrykket i hvilende muskelceller og fordelingen mellem forskellige fibertyper (jf. kommentarer til artikel 6 nedenfor).

Klager gør gældende, at selvom de nævnte data havde været korrekte, ville de ikke kunne begrunde konklusionen. Ifølge Klager blev der fundet en akkumulering af IL-6 i muskelceller, hvorimod en udtømning ville være nødvendig for at tage højde for frigivelse af IL-6 fra et trænende ben og den medfølgende stigning i plasma-IL-6-koncentrationer. Desuden burde det ifølge Klager være almindeligt kendt fra endokrinologien, at en endokrin kirtel generelt har hormonlagre, der opbruges hurtigt, når hormonudskillelse stimuleres. Klager gør gældende, at denne viden burde have gjort forfatterne mistænksomme hvad angår data, og – hvis ikke tidligere – kendte de til disse argumenter fra et videnskabeligt møde på Copenhagen Muscle Research Centre (CMRC) den 19. juni 2003, dvs. før artiklen blev godkendt til offentliggørelse.

Klager anfører, at der i artiklen blev anvendt en one-way ANOVA. Henset til, at der var to grupper inkluderet i undersøgelsen, var det ifølge Klager enten ikke en rigtig tilgang (skulle have været en two-way ANOVA), eller også stammer de analyserede data (IL-6-mRNA og plasmakoncentrationer) kun fra gruppen af individer, der har trænet.

5.2.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører til støtte for sin påstand, at IHC i grundforskning bruges til at forstå fordeling og lokalisering af biomarkører og differentielt udtrykte proteiner

i forskellige dele af biologisk væv, men at dette ikke er en kvantitativ metode. Indklagede gør hertil gældende, at idet muskelvæv udtrykker en lav mængde IL-6-mRNA i hvile, hvilket øges med træning, var forfatterne ikke overraskede over, at IL-6-protein var lavt/fraværende i hvile og blev forøget ved træning.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Medforfatter 1, der udførte IHC-analysen, evaluering og datapræsentation. Indklagede påstår, at idet IHC ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "signifikant" anvendes i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor.

Indklagede gør endvidere gældende, at det er velkendt, at IHC ikke er en kvantitativ metode i modsætning til qPCR, og at qPCR-teknik blev udviklet til en hidtil uset følsom metode, som tillod identifikation af små mængder mRNA. Konstateringen af, at forfatterne kunne identificere IL-6-mRNA ved qPCR, mens protein var lav/fraværende, når det blev målt ved IHC, repræsenterer ifølge Indklagede ikke en selvmodsigende konstatering. Indklagede henviser i den forbindelse tillige til sine generelle bemærkninger.

Med hensyn til prætræningsniveauer anfører Indklagede, at Ct-niveauer for IL-6-mRNA i gennemsnit var 34,2, mens niveauerne var 30,7 i posttræningsprøver. Når man ser på de enkelte niveauer, var gennemsnittet ifølge Indklagede 11 gange forhøjet ved maksimal stigning efter træning.

Indklagede anfører, at "*The Ostrowski paper*" er en tidlig qPCR-artikel. Som angivet i metodeafsnittet anvendte forfatterne ifølge Indklagede en semikvantitativ PCR-metode, som er mindre følsom end qPCR. qPCR blev indført som en ny teknik til at måle mRNA efter artiklen af Ostrowski et al. var publiceret. Dette gav ifølge Indklagede et hurtigere og langt mere følsomt system til bestemmelse af mRNA-niveauer, der muliggør påvisning af lav-niveau transkripter. På denne baggrund påstår Indklagede, at det derfor nu er muligt at bestemme prætræningsniveauer af cytokiner. Indklagede anfører, at den første fastlæggelse af, at IL-6-mRNA steg i human skeletmuskulatur målt ved qPCR, blev udført af Mark Febbraio-gruppen og samtidig var katalysator for samarbejdet mellem Indklagede og Mark Febbraio.[2]

Indklagede gør gældende, at kritikken ikke kan accepteres. Da IL-6-mRNA-niveauer ifølge Indklagede indtil dette tidspunkt alene var fundet i muskelvævet, ønskede forfatterne at vurdere, om IL-6-mRNA blev omsat til protein, og om det var til stede i muskelfibrene. Eftersom IHC ifølge Indklagede ikke er en kvantitativ teknik, kan forfatterne kun konstatere, at proteindata passede fint med de IL-6-mRNA-niveauer, der var identificeret i denne artikel og i tidligere artikler.

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret – rapporterede dette til UVVU samt det pågældende videnskabelige tidsskrift, og at de efterfølgende trak artiklerne tilbage.

Vedrørende IHC henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt".

[2] Starkie RL et al, J. Physiol., 533: 585-591, 2001

Indklagede påstår, at konstateringen af, at følsomheden i proteinudtryk varierer mellem to uafhængige undersøgelser, ikke er overraskende. Kvaliteten af farvning afhænger ifølge Indklagede af en række faktorer, herunder antistof-fortynding, farvereagens, præparation og fiksering af celler og væv og inkubationstiden med antistof og farvereagenser. IHC er ifølge Indklagede ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure.

Indklagede påstår, at det står klart, at Klager demonstrerer en væsentlig mangel på viden med hensyn til den biologiske rolle af muskel-afledt IL-6. Det myokine IL-6 udøver ifølge Indklagede større autokrine og/eller parakrine virkninger inde i selve musklen, og dette er blevet påvist i talrige publikationer ikke mindst med hensyn til IL-6's evne til at øge fedtoxidation i skeletmuskel. Kinetikken af træ-nings-induceret IL-6-protein-udtryk i den foreliggende undersøgelse er ifølge Indklagede helt i overensstemmelse med den kendsgerning, at IL-6 er akkumuleret i muskelceller efter træning og efter toppunktet i IL-6-frigivelse fra musklen.

Indklagede gør gældende, at Indklagede ikke genkalder sig den diskussion, som Klager henviser til i forbindelse med et møde på CMRC.

Indklagede gør endvidere gældende, at der i den indledende publikation kun blev præsenteret IL-6-IHC, idet adskillige publikationer allerede havde demonstreret, at motion inducerer en øgning i IL-6-mRNA. Imidlertid ønskede bedømmerne ifølge Indklagede præsentation af IL-6-mRNA-data for at bekræfte IHC-data vedrørende IL-6-protein, hvorfor forfatterne analyserede IL-6-mRNA på en undergruppe af personer med henblik på at bekræfte adskillige tidligere undersøgelser. Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke gav nogen data for den hvilende kontrolgruppe, og derfor blev en one-way ANOVA statistisk analyse anvendt.

Indklagede påstår, at selvom der er mistanke om, at IHC-data er behæftet med fejl, ser det ud til, at konklusionen fra den ovennævnte artikel faktisk kan være sund. På samme tid som forfatterne offentliggjorde de første immunoblots af IL-6-protein i skeletmuskelceller efter træning, offentliggjorde Hiscock et al. ifølge Indklagede understøttende IHC og *"in situ hybridization"*, der viste, at IL-6-mRNA-udtrykket steg i muskelcellerne efter motion. Denne undersøgelse er efter Indklagedes opfattelse i overensstemmelse med Indklagedes undersøgelse, og den eneste forskel vedrører de muskelfibre, der udtrykker IL-6.

Indklagede gør gældende, at de vigtigste resultater var, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6-protein som reaktion på sammentrækning. Forskellen med hensyn til muskelfibre mentes ifølge Indklagede at skyldes en forskel i motionsprotokoller, f.eks. at de fibre, der blev rekrutteret under træningen, også ville udtrykke IL-6. Den tanke, at IL-6 udtrykkes og produceres af muskelceller, er ifølge Indklagede blevet understøttet af flere efterfølgende undersøgelser.[3]

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Medforfatter 1 var førsteforfatter af artiklen og må anses som seniorforfatter.

[3] Serrano et al, Cell Metab. 2008 Jan; 7 (1) :33-44, Glund et al Endocrinology. 2009 Feb; 150 (2) :600-6. Epub 2008 Sep 25, Green et al, Diabetes. 2011.

5.3 Artikel 2

5.3.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: "*Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle*"

Klager gør gældende, at de præsenterede fund er i uoverensstemmelse med "almindelig sund fornuft" og gensidigt modstridende i et omfang, som burde have gjort forfatterne forsigtige med hensyn til data og konklusioner, så meget desto mere, fordi de var blevet advaret som beskrevet ovenfor. Klager gør i den forbindelse følgende gældende:

- I løbet af træning viste de histokemiske data ophobning af IL-6 i muskelceller i forsøgspersonerne, mens IL-6 blev frigivet fra benet ind i det venøse blod. Dette er ikke i indlysende overensstemmelse med antagelsen om, at frigjort IL-6 stammede fra muskelceller.
- I løbet af træning var akkumulering af IL-6 i muskelceller ens i de to grupper, selvom IL-6 blev frigivet fra benet i forsøgspersoner men ikke hos vitaminbehandlede personer.
- I løbet af en 3-timers periode efter træning fandt der et tilsvarende markant fald sted i intracellulært IL-6 i muskelceller i begge grupper. Dette blev rent faktisk ledsaget af frigivelse af IL-6 fra benene i begge grupper. Men frigivelse var meget højere i kontrollerne end hos vitaminbehandlede patienter. Forskellen mellem grupperne i forholdet mellem IL-6-forbruget og dets frigivelse i benet blev ikke forklaret nærmere.

Klager påstår, at det formentlig ikke er muligt at forene disse forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion, og at der ikke blev gjort forsøg herpå.

Klager gør hertil gældende, at indsigelserne vedrørende de histokemiske data er de samme, som beskrevet vedrørende artikel 1. Væsentlige stigninger i IL-6-udtrykket i muskelfibre som respons på træning blev ifølge Klager rapporteret, men resultaterne var ikke baseret på kvantitering og statistiske tests. Det blev ifølge Klager ikke beskrevet, hvorledes snit blev vurderet – det burde være sket blindet og helst af mere end blot en forsker. Enkelte snit fra tre tidspunkter opnået fra en person fra hver gruppe blev ifølge Klager præsenteret i en figur, men det blev imidlertid ikke oplyst, om alle prøver, der repræsenterer kontroller eller vitaminbehandlede personer, var fra samme person.

Klager påstår, at baseret på sammenligninger mellem nabosnit farvet for henholdsvis ATPase og IL-6, konkluderede forfatterne (i modsætning til resultaterne i artikel 1), at som reaktion på træning blev IL-6 overvejende akkumuleret, men ikke udelukkende, i type 1-muskelfibre. Det blev ifølge Klager ikke rapporteret, hvor mange fibre der blev evalueret, og der blev ikke gjort forsøg på at give et kvantitativt skøn over fordelingen af IL-6-positive fibre blandt alle fibertyperne.

Ifølge Klager steg IL-6-mRNA ved træning ensartet i de to grupper, og svarene var sammenlignelige med dem, der ses i artikel 1, men der blev igen blot præsenteret såkaldte "fold changes", dvs. resultater uden brug af absolutte værdier - men blot anvendt relative forhold grupperne imellem. Dette gør det ifølge Klager umuligt at vurdere de faktiske mængder i vævet og dermed, om mRNA mest sandsynligt stammer fra muskelceller eller andre og mindre betydende celler. I den foreliggende undersøgelse – i modsætning til den tidligere undersøgelse (artikel 1) – faldt IL-6-mRNA- og proteinniveauer i muskler ifølge Klager parallelt efter træning. Klager påstår, at denne forskel ikke blev nævnt, selvom tiden mellem de to variable blev understreget i artikel 1.

Klager gør endvidere gældende, at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige, og at der tilsvarende ikke blev vist nogen tegn på statistisk forskel i tabel 1 vedrørende BMI (23,5 ± 0,3 (SE), vitamin-gruppen, vs. 25,9 ± 0,3, kontrolgruppe, kg/m2 (enhed forkert angivet) og maksimal effekt (150 ± 3 vs. 140 ± 3 W). Alligevel synes værdierne ifølge Klager at variere. Klager påstår, at blodgennemstrømningen i benet i overensstemmelse med denne antagelse også syntes at være lavere (20 %) hos kontrolpersonerne under træning ved 50 % af maksimal effekt end hos vitaminbehandlede personer (fig. 1).

5.3.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør til støtte herfor gældende, at qPCR-data (fig. 3) viste, at IL-6-mRNA akkumulerede i sammentrækkende (kontraherende) skeletmuskelvæv, mens gentagne målinger af IL-6-proteinkoncentrationen i arterie- og femoralveneprøver viste, at IL-6 blev frigivet fra det kontraherende ben, men kun under træning i den placebobehandlede kontrolgruppe (fig. 5 i artiklen). Disse resultater er ifølge Indklagede i overensstemmelse med resultaterne i adskillige andre publicerede undersøgelser.[4]

Indklagede gør gældende, at IHC-data (fig. 4) tydede på, at det øgede IL-6-mRNA svarede til et øget proteinindhold i skeletmuskel under træning og restitution. Den iagttagelse, at IL-6-protein akkumulerer i vævet og samtidig frigives til cirkulationen, forekommer ifølge Indklagede ikke at være modstridende. Indklagede påstår således, at de cirkulerende mængder IL-6 for det første kan repræsentere en effekt som følge af overføring af IL-6 til blodbanen, hvor størstedelen af IL-6 tilbageholdes i det kontraherede muskelvæv. Indklagede gør endvidere gældende, at de foreslåede autokrine og parakrine virkninger af IL-6 er i overensstemmelse med denne forklaring. For det andet er det ifølge Indklagede muligt, at farvningerne repræsenterer umodne forstadier af IL-6. For det tredje ville en simpel forsinkelse i frigivelsen ifølge Indklagede medføre et lignende resultat.

Indklagede anfører endvidere, at det forekommer helt usandsynligt, at alt IL-6 som er blevet translateret til protein skulle frigives øjeblikkeligt uden - i det mindste forbigående - intracellulær akkumulering af IL-6-protein, herunder dets forstadier.

---

[4] For gennemgang og metaanalyse henviser Indklagede til Fischer CP, Exerc Immunol Rev 2006; 12: 6-33

Indklagede påstår, at heller ikke den iagttagelse, at translation (af IL-6-mRNA til protein) og translokation (af IL-6 i kredsløbet) er to separate trin, der reguleres separat, synes at være modstridende. Både posttranslatoriske modifikationer (spaltning, fosforylering og glycosylering) og translokation er ifølge Indklagede mest sandsynligt trin, der reguleres af andre mekanismer end dem, der regulerer translation. Indklagede påstår, at in vitro resultater antyder, at antioxidanter - som vitamin C og E - regulerer IL-6-syntese i muskelfibre på transkriptionsniveauet, men at IL-6-mRNA og IHC fra artiklen antydede, at posttranslatoriske mekanismer er involveret. Indklagede bemærker, at de præsenterede IHC-data støtter qPCR-data, men at fortolkningen om, at posttranslatoriske mekanismer er involveret, ikke udelukkende baseres på IHC-data. Indklagede gør hertil gældende, at qPCR og IHC-data begge blot betegner snapshots, hvilket ikke giver information om den faktiske omsætning af hverken IL-6-mRNA eller protein i muskelvæv. Derfor giver det ifølge Indklagede ikke meget mening at forsøge at foretage direkte sammenligninger med nettofrigørelsen af IL-6 baseret på gentagne prøver fra den femorale arterie og vene.

Indklagede gør gældende, at flere forklaringer på de observerede resultater er mulige:

- For det første blev en frigivelse af IL-6 faktisk observeret i begge grupper, men især under restitution i den vitaminbehandlede gruppe.
- For det andet kunne intramyocellulær IL-6 blive nedbrudt lokalt uden at blive frigivet.
- For det tredje giver hverken qPCR eller IHC information om omsætningen af IL-6-mRNA eller protein i vævet. Følgelig er det muligt, at både syntese og nedbrydning var svækket i den vitaminbehandlede gruppe. Ændringer i syntese/nedbrydningshastigheden i vævet kunne sandsynligvis producere ens qPCR- og IHC-resultater, men forskellige IL-6-frigivelsesdata, når man sammenligner de to grupper.

Indklagede gør gældende, at de ovennævnte punkter kunne være blevet diskuteret mere detaljeret i artiklen, men at flere aspekter ud over translation/translokation skulle medtages i diskussionen.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Medforfatter 1, der udførte IHC, evaluering og datapræsentation i denne artikel, og idet IHC som ovenfor nævnt ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "*significant*" i forbindelse med IHC blev anvendt i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor. Indklagede bemærker, at der ikke blev gjort forsøg på at skjule det faktum, at IHC-data var kvalitative snarere end kvantitative. Indklagede henviser i denne forbindelse til, at IHC-data (fig. 4) er angivet som "Repræsentative farvninger". Desuden blev det ifølge Indklagede anført i diskussionen, at "vi kunne ikke afgøre, om skeletmuskulaturens IL-6 proteinindhold var højere i behandlingsgruppen end i kontrolgruppen, da intensiteten af farvninger for IL-6-protein ikke blev kvantiteret".

Indklagede anfører, at under skrive- og bedømmelsesprocessen af dette manuskript, fandtes kun to andre studier, der evaluerede IL-6-protein i kontraherende skeletmuskulatur: (Artikel 1 samt Hiscock N et al, FASEB J 2004, 18: 992-4). Selvom begge undersøgelser ifølge Indklagede også fandt, at IL-6-protein kunne påvises i skeletmuskler efter træning, varierede fordelingen af farvningen mellem studierne. Indklagede anfører, at både forfatterne og bedømmerne - udvalgt af tidsskriftet Journal of Physiology - ønskede et punkt i diskussionen om disse tilsyneladende forskelle i IL-6-proteinfordelingen. Mulige forklaringer blev ifølge Indklagede leveret, men der blev ikke draget en endelig konklusion vedrørende den tilsyneladende fibertypespecifikke fordeling. Det blev ifølge Indklagede konkluderet, at "muskelbiopsier opnået under udøvelse af forskellige tilstande og intensiteter ville tilføje nyttig information til de observerede forskelle i fundet af IL-6-proteinudtryk i skeletmuskler i de forskellige undersøgelser på dette tidspunkt".

Indklagede anfører endvidere, at uanset formen for qPCR-dataanalyse giver IL-6-mRNA-data kun snapshots. Der blev ifølge Indklagede ikke leveret oplysninger om syntese- eller nedbrydningsrater med den anvendte metode, og den "sande" mængde af nyligt syntetiseret IL-6 som respons på fysisk aktivitet var derfor ukendt.

Indklagede gør gældende, at δ-δ-Ct-metoden blev betragtet som en standardmetode til vurdering af kvantitative qPCR-data på tidspunktet for den eksperimentelle del af studiet. Ifølge Indklagede anvendte flere andre undersøgelser på tidspunktet således nøjagtig den samme metode til vurdering af kvantitative qPCR-data.

Indklagede påstår, at uoverensstemmelser mellem artikel 1 og 2 - navnlig vedrørende IL-6-protein i skeletmuskler - faktisk blev diskuteret i artikel 2, og det blev konkluderet, at forskelle i modus og intensitet muligvis spillede en rolle.

Indklagede gør gældende, at hverken alder, højde, BMI, eller maksimal effekt (Pmax) afveg statistisk, når man sammenlignede de to grupper. Dette kunne ifølge Indklagede have været anført tydeligere, selvom sammenligninger mellem grupper var tydeliggjort i den nederste del af tabel 1, som indeholder plasmavitaminkoncentrationer. Indklagede anfører, at forfatterne er enige i, at BMI-enheden er forkert angivet (et minus mangler således i den trykte udgave af manuskriptet).

Angående det femorale *"blood flow"* gør Indklagede gældende, at den anvendte two-way ANOVA-test ikke viste statistisk forskel grupperne imellem, men alene indflydelsen af tid. Der blev ifølge Indklagede senere (i ph.d.-afhandlingen ved Fischer CP, 2005) udført supplerende sammenligninger ved hjælp af en *"area under curve"*-metode, men dette viste stadig ikke nogen statistisk signifikant forskel mellem grupperne ($p = 0,134$). Indklagede påstår, at når der reguleres for arbejdsbyrden, var den tilsyneladende forskel i det femorale *"blood flow"* - når man sammenlignede grupperne - endnu mindre ($P = 0,360$).

5.4 Artikel 3

5.4.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrap-

portering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"*.

Vedrørende studiepopulationen gør Klager gældende, at det ikke er klart, om der i studie 1 deltog elleve, tolv eller måske atten forsøgspersoner, selvom det i metodeafsnittet blev præciseret, at antallet var elleve. Ifølge Klager fremgår det af billedteksten til figur 1 og 3, at seks individer blev inkluderet i hver af de to grupper (trænende eller hvilende). Ifølge Klager opstår der herved mistanke om, at en forsøgsperson kan have været udelukket, uden at det er blevet omtalt, fordi det ville være naturligt at have lige mange forsøgspersoner i de to grupper.

Klager gør endvidere gældende, at i artiklerne 1 og 4 gennemførte 18 forsøgspersoner (12 trænende og 6 hvilende) en protokol identisk med den, der anvendtes i den foreliggende undersøgelse (træning og gentagne biopsier i 24 timer). Karakteristika for personerne i de tre artikler var ifølge Klager bemærkelsesværdigt ens (alder, højde, vægt og maksimale iltoptagelse) – et forhold, der fører til spørgsmålet om, hvorvidt personerne (og følgelig vævsprøverne) anvendt i den foreliggende undersøgelse var en undergruppe af de personer, der deltog i artikel 1 og 4. Klager påstår, at materialet undersøgt i de tre artikler dybest set er identisk.

Klager gør hertil gældende, at mistanken om, at de tre undersøgelser repræsenterede det samme materiale, er yderligere understøttet af, at det i den foreliggende artikel (s. 511) ifølge Klager blev anført, at "IL-8-protein ikke blev udtrykt i muskelvæv før træning (n = 12) ", hvilket indikerer, at træningsgruppen samlet omfattede 12 personer. Klager påstår, at det fremgår af metodeafsnittet, at der i artikel 4 deltog 12 forsøgspersoner i træning, mens 6 personer hvilede. Billedteksten til figur 1 angiver ifølge Klager 6 trænende og 5 hvilende personer svarende til det antal, der er angivet i metodeafsnittet i artikel 3.

Vedrørende IHC anfører Klager, at data blev illustreret ved et snit farvet for IL-8-protein fra hvert af de seks tidspunkter, hvor en muskelbiopsi blev udtaget (fig. 2). Hertil blev to snit 2-4 gange forstørret, og et snit farvet for forskellige fibertyper vist. Klager gør gældende, at det ikke blev angivet, hvorledes snittene blev udvalgt, dvs. fra en eller flere personer, eller vurderet (af én undersøger? blindet?). Klager påstår endvidere, at snittene alle var af ringe kvalitet og ikke bekræftede teksten, hvori det angives, at IL-8 blev udtrykt i cytoplasma, membraner (hvilke?), cellekerner, og periodisk (betydning?) i endotelet.

Klager påstår, at det i teksten (s. 511) blev oplyst, at der 21 timer[5] efter træning var en stærk immunreaktion for IL-8, mens det i teksten til figur 2 blev oplyst, at farvningen var let øget på dette tidspunkt. Klager gør endvidere gældende, at snittet, der repræsenterer tidspunktet 21 timer[6], synes at være det samme som det, der repræsenterer 0 timer (prætræning) tidspunktet. Og dette snit blev ifølge Klager også anvendt i artikel 5, hvor det i figur 3D blev benyttet til at illustrere tilstedeværelsen af IL-6-receptorprotein i muskelfibermembraner.

[5] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer.
[6] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer.

Klager påstår, at det fremgik af diskussionsafsnittet (s. 513) og af konklusionen (s. 514), at træning inducerede en markant stigning i IL-8-mRNA i muskelfibrene. Men den anvendte qPCR-analyse tillader ifølge Klager ikke lokalisering af den målte mRNA.

Klager gør endvidere gældende, at der desuden kun blev rapporteret antal gange øgning i mRNA i forhold til prætræningsværdier. Klager påstår, at den kritiske tærskelværdi/antal kredsløb, der er nødvendige for at nå detektion (Ct-værdier) med analysen, skulle have været rapporteret, for at læseren kunne vurdere, hvor stor en cellepopulation, der kunne bidrage til mRNA-målinger. Endvidere kræver fravær af IL-8-protein (ifølge histokemi) i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile en nærmere forklaring ifølge Klager.

Vedrørende beregning af IL-8-frigørelse fra benet gør Klager gældende, at forskelle i "Femorale veno-arterielle plasmakoncentration" (i fig. 5 med den forkerte enhed:. ng / min) fejlagtigt blev multipliceret med blodgennemstrømning i benet i stedet for med plasmastrøm. Klager finder det i øvrigt overraskende, at den tilsvarende beregning for IL-6 frigivelse blev korrekt udført i den foregående artikel med samme seniorforfatter (artikel 2).

Klager påstår, at der midtvejs i træningsperioden er fundet en signifikant stigning i IL-8 frigivelse over basalniveauer, men at IL-8 tenderer til at blive optaget i benet snarere end at blive frigivet til blodbanen før og efter dette tidspunkt, ved hvile og under træning og restitution. Dette mønster er ifølge Klager ganske usædvanligt, men forfatterne har ikke kommenteret det.

Klager gør gældende, at forfatternes konklusion om, at muskelafledt IL-8 kan "udøve sin virkning enten endokrint eller parakrint" (s. 514), ikke kan begrundes i deres resultater, selvom denne konklusion er tentativ.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at i forhold til rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for basalværdier ikke angivet.

5.4.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" (og tabel 1) med hensyn til studiepopulation.

Indklagede gør gældende, at den del af IHC-undersøgelsen, der klages over, blev udført af Medforfatter 1.

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne - som nævnt ovenfor – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og derefter trak artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne gjorde den antagelse i diskussionen, at stigningen i muskulær IL-8-mRNA svarede til, at IHC-billedet viste en stigning i muskulær IL-8-protein.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-niveauer. Indklagede gør endvidere gældende, at IL-8-Ct-niveauer gik fra 36 (præ) til 31 (post) i forbindelse med træningsundersøgelse og fra 34 (præ) til 27 (post) i den 2-benede knæ-extensor-træningsmodel.

Indklagede anfører, at Ct-niveauer før træning kun ville udgøre <10 mRNA-kopier pr. celle, selvom proteinniveauet ville forventes at være lavt.

Indklagede påstår, at Klager er forvirret, når han sammenblander måling af netto IL-6-frigivelse og netto IL-8-frigivelse (og den respektive anvendelse af plasma og blodgennemstrømning). Hvad angår IL-6 har en undersøgelse ifølge Indklagede antydet, at dette cytokin ikke interagerer med de røde blodlegemer (Castell 1988, Eur J Biochem 177: 357-361). Indklagede gør gældende, at det er derfor, forfatterne bruger plasma flow til at beregne IL-6-nettofrigivelse fra et arbejdende ben.

Indklagede anfører, at IL-8 på den anden side er kendt for at interagere tæt med de røde blodlegemer (Van der Laken 1998, Rennen 2003). Derfor er det ifølge Indklagede mest hensigtsmæssigt at benytte blodgennemstrømning ved beregningen af netto IL-8-frigivelse, og hvis plasmastrøm var blevet anvendt, ville nettofrigivelse være blevet undervurderet med en faktor omkring 2.

Indklagede gør gældende, at det er korrekt, at en lille nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben kun blev observeret efter 1,5 timers træning, og at det også er korrekt, at forfatterne brugte blodgennemstrømningen og ikke plasmastrømning ved beregningen af nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, hvilket ifølge Indklagede er den korrekte måde at udføre målingen på.

Indklagede påstår, at der ikke var en signifikant frigivelse eller optagelse af IL-8 på tværs af benet på noget tidspunkt - bortset fra ved 1,5 timers træning. Indklagede gør gældende, at Klagers bemærkning om, at figur 5D kan antyde, at IL-8 blev optaget i musklen på andre tidspunkter, ikke blev støttet af statistikken (som også nævnt i artiklen på side 513), og forfatterne fandt ikke nogen grund til at diskutere dette yderligere (en observation, som forfatterne mener, repræsenterer analytisk varians).

Indklagede gør gældende, at forfatterne klart konkluderede, at IL-8 synes at udøve sin virkning lokalt i det arbejdende ben (p. 514), og at det er korrekt, at de skriver endokrin eller parakrin måde blot 17 linjer over denne konklusion - det burde selvfølgelig have været autokrin eller parakrin måde (hvilket ifølge Indklagede ville være indlysende for de fleste uvildige læsere). Den kendsgerning, at forfatterne ikke så nogen systemiske stigninger i plasma-IL-8 (som også observeret af andre grupper) og kun en forbigående og mindre nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, blev ifølge Indklagede drøftet indgående i artiklen og i den samlede konklusion af undersøgelsen (sidste fire linjer s. 514).

Indklagede anfører, at selvom der er en overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i den foreliggende undersøgelse, har forfatterne en mistanke om, at IHC-data kan være fejlbehæftede, og derfor har de trukket artiklen tilbage.

Indklagede gør gældende, at IHC-data ikke var afgørende for artiklens konklusion.

Indklagede fastholder, at IL-8-data blev fremlagt og diskuteret på en afbalanceret måde i betragtning af tilgængelig litteratur, og at konklusionerne i artiklen er fuldt berettigede.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at den manglende præcision i angivelsen af antallet af forsøgspersoner alene er en fejl og ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører således, at det fremgår tydeligt fra selve teksten i resultatafsnittet og i figurteksterne til figur 1 og 3, samt af selve figuren, at der er tale om exercise-gruppen og figurteksternes n=6 refererer hertil. Indklagede anfører endvidere, at forfatterne har skrevet forkert i resultatafsnittet, hvor der skrives n=12 i stedet for n=11.

5.5 Artikel 4

5.5.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres"*.

Klager anfører, at de histokemiske resultater blev præsenteret i figur 2 og figur 3 som henholdsvis Metallothionein-udtryk (MT-udtryk) og udtryk af den oxidative stressmarkør Nitrotyrosine (NITT). Ifølge Klager illustrerede figurerne et tidsforløb ved at vise et snit af en muskelbiopsi fra hvert tidspunkt, men i figur 3 var snittet, der repræsenterede musklen efter 3 timers træning (fig. 3D) det samme som det, der viste musklen 3 timer efter træning (fig. 3F), og det samme snit blev anvendt i artikel 1 til illustration af IL-6-udtryk i muskler 21 timer efter træning (fig. 1H).

Klager gør gældende, at det ikke er klart, hvordan de fremlagte snit blev udvalgt og bedømt. Der blev ifølge Klager ikke lavet forsøg på at kvantitere farvning, men alligevel blev udtrykket "ubetydelig immunreaktivitet" anvendt. Klager påstår, at det ikke på nabosnit blev undersøgt, om den observerede variation i metallothioneinindhold mellem fibre blev ledsaget af variation i NITT, selv om konstateringen af anstrengelsesudløst MT-udtryk blev tilskrevet oxidativt stress.

Klager påstår, at der som nævnt ovenfor (se artikel 3 "subject population") er en uoverensstemmelse mellem antallet af deltagere angivet i metodeafsnittet (12 trænende og 6 hvilende = 18) og forklaringen til figur 1 om MT-mRNA (6 trænende og 5 hvilende = 11). Desuden påstår Klager, at der er mistanke om, at personer og muskelbiopsier var identiske med de i artikel 1 og 3 nævnte - og også overlappende med dem i artikel 5 (se nedenfor). Persondata præsenteret i de tre artikler er således ifølge Klager forenelige med denne mistanke.

Ifølge Klager blev det nævnt på s. 480, at mRNA-niveauer næppe var påviselige, dvs. at de grundlæggende ikke kunne kvantiteres i hvile, men ikke desto mindre blev antal gange øgning ved motion beregnet, og Ct-værdier burde ifølge Klager have været medtaget.

Klager gør gældende, at konklusionen i abstrakt og i begyndelsen og slutningen af diskussionsafsnittet om, at MT-mRNA udtrykkes i både type 1 og 2 muskelfibre efter træning, ikke retfærdiggøres af resultaterne, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at basalværdier som i denne artikel angiveligt ikke er kvantiterbare, og dette medfører ifølge Klager, at det er åbenlyst betænkeligt at anvende foldændringer.

5.5.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke har nogen bemærkninger til IHC, idet dette arbejde i sin helhed blev udført af Medforfatter 1. Forfatterne har ikke selv ekspertise i IHC, hvilket er grunden til, at de samarbejdede med Medforfatter 1 vedrørende dette element.

I forhold til studiepopulation henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1. Ifølge Indklagede informerede forfatterne læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Indklagede gør gældende, at MTII-mRNA-data i figur 1 er beregnet og præsenteret som MTII/Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-ratioer (GAPDH-ratioer), idet prætræningsniveauerne næppe var påviselige. Men for at lette forståelsen for læseren blev en omtrentlig antal gange øgning ifølge Indklagede præsenteret i resultatafsnittet. Indklagede gør gældende, at læseren fuldt ud var i stand til, ud fra ratioer vist i figur 1, selvstændigt at bedømme antal gange øgning, og der var således ingen form for vildledning af læseren.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsierne opnået fra musculus quadriceps, som repræsenterer en blanding af type 1- og type 2-fibre. Indklagede gør gældende, at da MT-proteinet syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel mellem fibertypernes evne til at udtrykke MT.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men at de ikke i første omgang fandt nogen grund til at mistænke Medforfatter

1's data. Der var ifølge Indklagede overensstemmelse mellem qPCR- og IHC-data i artiklen.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at det ikke kan anerkendes, at oplysningerne om forsøgspersoner i artiklen er behæftet med fejl. Indklagede anfører i den forbindelse, at målinger for MTmRNA-udtryk alene blev udført på elleve personer, hvilket efter Indklagedes opfattelse beskrives i figur 1, hvor det klart fremgår, at der for denne undersøgelse er tale om n=6 (exercise) og n=5 (rest). Indklagede gør gældende, at grunden hertil er, at materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret og således kun var til rådighed for så vidt angik n=6 (exercise) og n=5 (rest).

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Medforfatter 1 er artiklens førsteforfatter og har en særlig interesse i artiklens emne. Ifølge Indklagede stod Medforfatter 1 for indsendelse af artiklen og korrespondancen med tidsskriftet. På denne baggrund må Medforfatter 1 efter Indklagedes opfattelse anses som seniorforfatter af artiklen.

5.6 Artikel 5

5.6.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6"*

Klager påstår i forbindelse med studiepopulationen, at der i en af de humane undersøgelser anvendes den samme ergometerøvelsesprotokol og den samme tidsplan for blodprøve og vastusmuskel-biopsitagning, som er anvendt i artiklerne 1, 3 og 4. Dette er ifølge Klager desuden foreneligt med nogle af de antal af undersøgte, der er anført i artiklerne 3 og 4. Ifølge Klager trænede seks forsøgspersoner, mens kun fem forsøgspersoner hvilede i forsøgsperioden i denne protokol. Klager gør gældende, at de præsenterede persondata tyder på, at studiepopulationer og vævsmateriale var identiske i de fire undersøgelser.

Klager påstår, at det af diskussionsafsnittet fremgår, at de opnåede plasma-IL-6-niveauer var højere i infusionssystemforsøg (se nedenfor) end i træningseksperimenter, selvom målinger af plasmakoncentration ikke var blevet nævnt tidligere i artiklen. De målinger, der henvises til, er således ifølge Klager muligvis de målinger, der præsenteres i artikel 1.

Hvis materialet til de 4 artikler kom fra den samme eksperimentelle undersøgelse, blev dette ifølge Klager ikke nævnt i artikel 5, og artiklerne 3 og 4 blev ikke citeret, mens henvisningen til artikel 1 ikke nævner et tæt forhold til den nærværende undersøgelse.

Klager påstår, at recombinant humant IL-6 eller saltvand blev indsprøjtet i arteria femoralis i det andet studie, hvilket ifølge Klager synes at være en uetisk fremgangsmåde, hvis det ikke er begrundet i et andet formål end det i den nærværende undersøgelse. Det blev ikke nævnt, hvorfra blodprøverne blev taget. Klager hen-

viser til en forudgående undersøgelse af *"FFA kinetics"* fra Indklagedes laboratorium, hvor arteria femoralis blev anvendt til infusioner identiske med dem i den foreliggende undersøgelse, mens blod blev udtaget fra den anden arteria femoralis, (van Hal et al, J Clin Endocrinol Metab 88: 3005-3010, 2003). Ifølge Klager synes personkarakteristika og plasma-IL-6-koncentrationer at være identiske i de to undersøgelser. Klager påstår, at der er mistanke om, at de to artikler var baseret på samme undersøgelse, selv om det ikke nævnes i artiklerne.

Klager gør gældende, at det snit, som anvendes til at illustrere IL-6-receptor tilstedeværelsen 21 timer efter IL-6-infusion (fig. 3D)[7], er det samme snit, der anvendes i artikel 3 for at illustrere tilstedeværelsen af IL-8 i muskel før (fig. 2A) og 21 timer efter (fig. 2G) træning. Det blev ifølge Klager ikke anført, hvordan snittene blev udvalgt til illustration (f.eks. om de repræsenterer den samme person på alle tidspunkter?) og heller ikke, hvordan de blev evalueret (f.eks. "blindet", af mere end en undersøger?).

Klager gør gældende, at det i diskussionsafsnittet blev oplyst, at IL-6-receptoren blev udtrykt ensartet i både type 1 og type 2 muskelfibre, men at der ikke blev præsenteret dokumentation for dette, og i metodeafsnittet blev farvning for fibertyper ikke nævnt. Mens en meget langvarig stigning i IL-6-receptor-mRNA efter træning blev modsvaret af en forøgelse i farvningen af receptoren i plasmamembranen, blev en forøgelse i receptorfarvning som respons på IL-6-infusion ikke fulgt af en forøgelse i mRNA.

Klager påstår, at Western blot af IL-6-protein ville have været hensigtsmæssigt for at understøtte de histokemiske fund.

I forbindelse med IL-6-receptor-mRNA gør Klager gældende, at evaluering af data i de humane forsøg er vanskeliggjort af, at værdier blev rapporteret som "fold-changes" fra ikke-rapporterede basisniveauer. Klager påstår, at Ct-værdier skulle have været præsenteret.

Klager gør gældende, at hvis museeksperimentet skulle være reproducerbart for andre, burde svømmebetingelserne have været bedre beskrevet (dvs. vanddybde, antallet af svømmende mus samtidigt pr. vandoverfladeareal). Klager gør endvidere gældende, at fordi skeletmuskulatur varierer, skal den præcise muskel, hvorfra prøver blev udtaget, oplyses.

Klager gør i forhold til konklusionen i artiklen gældende, at motion ikke fremkalder et fald i IL-6-niveauer.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at ved rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for basalværdier ikke angivet.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at forsøgspersonerne i "infusions-studiet" i artiklen er de samme som op-

[7] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer.

træder i en tidligere artikel,[8] uden at denne tidligere anvendelse oplyses i nærværende artikel.

5.6.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser vedrørende studiepopulationen til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1.

Indklagede gør gældende, at for at undgå dobbelt-offentliggørelse af data, rapporterede forfatterne (men viste ikke) plasma-IL-6-niveauer fra den oprindelige undersøgelse, og de anførte den korrekte reference.

Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Indklagede anfører vedrørende Klagers bemærkning om fig. 3D, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere humant studie for at undersøge et nyt videnskabeligt spørgsmål. Ifølge Indklagede inkluderede forfatterne referencen fra denne undersøgelse i diskussionen (ref. 38), men de nævnte ikke den oprindelige undersøgelse i metodeafsnittet.

I forhold til Klagers påstand om uetisk udførelse af undersøgelsen gør Indklagede gældende, at undersøgelsen er blevet godkendt af den etiske komité.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsier opnået fra musculus quadriceps, der repræsenterer en blanding af type 1 og type 2 fibre. Indklagede gør gældende, at idet IL-6-receptorprotein syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel i fibertypeudtryk.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende Ct-værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at Ct-værdien for IL-6-receptor-mRNA i gennemsnit er 33,5 før træning, mens den er 31,3 5 timer efter træning, hvilket ifølge Indklagede viser en klar stigning i mængden af IL-6-receptor-mRNA.

Indklagede påstår i forbindelse med beskrivelsen af museeksperimentet, at detaljeringsgraden er en vurderingssag.

Indklagede anfører, at forfatterne i begyndelsen af diskussionen skrev følgende:

"Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. 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). Expression of the IL-6 receptor may therefore

[8] Van Hall et al., 'Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans', J Clin Endocrinol Metab 88 (7), 2003, 3005-3010.

be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse".

Det er Indklagedes opfattelse, at dette afsnit er selvforklarende.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men den konklusion, at udøvelsen regulerer IL-6-receptor-mRNA-udtryk, er solid.

Indklagede bemærker, at forfatterne har ikke-publicerede data, der viser, at humane muskelbiopsier og humane primære muskelcellekulturer udtrykker IL-6-receptorprotein målt ved Western blot (Scheele et al, ikke-publicerede data).

5.7 Artikel 6

5.7.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles".*

Klager påstår, at der i modsætning til artikel 1 i den foreliggende undersøgelse blev fundet IL-6 i hvilende muskelfibre, og at denne væsentlige forskel mellem fund i den foreliggende og tidligere undersøgelse ikke blev nævnt af forfatterne, og at der derfor ikke blev gjort forsøg på forklaring heraf.

Klager gør gældende, at der i titel, abstrakt og i slutningen af diskussionsafsnittet lægges vægt på specificiteten af cytokinudtrykket i forskellige muskelfibertyper, mens budskabet i starten af diskussionsafsnittet er mere tvetydigt. Klager påstår, at det ikke er muligt for læseren at evaluere de underliggende beviser, da det ikke fremgår, hvordan snit blev evalueret (antal fibre per snit - og om det skete af mere end én undersøger), og forsøg på at kvantitere fundene blev ej heller forsøgt.

Diskrepansen mellem indholdet af cytokin-mRNA og protein blev ifølge Klager foreslået at bero på en posttranskriptorisk regulering, men Klager påstår, at for at retfærdiggøre hovedkonklusionen om cytokinudtrykkets fibertypespecificitet samt for at belyse diskrepansen i cytokinprotein og mRNA burde *"in situ hybridisering"* være foretaget og sammenlignet med fibertypesammensætningen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at Myosin Heavy Chain1-mRNA-niveauet (MHC1-mRNA-niveauet) afspejlede det tilsvarende proteinniveau vurderet ud fra fibertyper. Klager påstår, at dette ikke er helt korrekt, idet indholdet af dette protein var betydeligt højere i soleus sammenlignet med vastus lateralis-musklen, mens det tilsvarende ikke var tilfældet for mRNA-indholdet.

Klager henviser til kommentaren til artikel 7 og 10 vedrørende genbrug af materiale og data.

5.7.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede anfører, at som tidligere påpeget antager Klager, at IHC-teknikken er kvantitativ, hvilket ifølge Indklagede er forkert. Indklagede påstår, at styrken ved brug af IHC er, at den tilvejebringer information om lokaliseringen af et givent protein.

Indklagede gør tillige gældende, at optimal farvning afhænger af en række faktorer, herunder antistoffortyndingen, farvestoffer, præparation og/eller fiksering af celler/væv, samt inkubationstiden ved antistof/reagensfarvning. Ifølge Indklagede er IHC ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure. Om et lav-udtryk er synlig i billedet eller ej afhænger ifølge Indklagede af forskellige tekniske forhold, samt hvordan fotografering og den følgende billedredigering udføres. Indklagede gør gældende, at den omstændighed, at et protein vurderet ved en kvalitativ metode er synlig i et studie udført i 2005 og ikke i et andet studie gennemført i 2002, ikke er et oplagt emne til diskussion.

Indklagede gør gældende, at parallelle snit blev bedømt, og at forfatterne ikke gjorde forsøg på at kvantitere, hvor mange muskelfibre der ville udtrykke et givet cytokin.

Indklagede henviser til egne bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at brug af *"in situ hybridisering"* ville have muliggjort bestemmelse af, om muskelfibre i sig selv producerede/udtrykte cytokinprotein, hvorimod denne teknik ikke ville tillade forfatterne at konkludere noget omkring den posttranslatoriske modifikation.

Indklagede gør gældende, at forfatterne har vist, at triceps-, quadriceps-, og soleus- musklerne er forskellige med hensyn til den relative fordeling af type 1 og 2 fibre. Hvad angår MHC2-mRNA, fandt forfatterne ifølge Indklagede den forventede fordeling, hvorimod de havde forventet at finde et lidt højere niveau af MHC1-mRNA i soleus-musklen. Indklagede gør gældende, at en sådan biologisk variation ikke er sjælden, og at man kunne argumentere for, at det ville være ude af proportioner at drøfte dette i detaljer.

Indklagede gør gældende, at da det var CIM-personale, der udførte alle eksperimenter, finder Indklagede det usandsynligt, at Medforfatter 1 har kunnet påvirke konklusionen fra dette studie.

5.8 Artikel 7

5.8.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscle"*.

Klager gør gældende, at forsøgspersonerne, eksperimentelle protokoller og materialet, der anvendes i artiklen, er det samme, som anvendes i artikel 6 (og artikel 10) og at samme data var inkluderet i begge (alle tre) artikler. Dette genbrug er ifølge Klager ikke rapporteret i nogen af artiklerne.

Ifølge Klager baserer artiklen sig i vid udstrækning på en sammenhængsanalyse (correlation analysis) mellem på den ene side mRNA-indholdet i forskellige metaboliske gener bestemt ved muskelbiopsier og på den anden side % type 1 fibre i biopsierne. Klager påstår, at målinger fra alle forsøgspersoner og de tre muskler var inkluderet i hver analyse. Klager gør gældende, at dette ikke er den korrekte statistiske tilgang, da hvert individ kun kan bidrage med et par målinger til analysen.

Klager gør endvidere gældende, at artiklens konklusion om, at visse metaboliske gener er fibertypespecifikke, ikke er understøttet af sammenhængsanalysen. Til støtte for sin påstand anfører Klager, at man i artiklen fandt signifikante sammenhænge mellem mRNA og % type 1 fibre, fordi % type 1 fibrene varierede meget, selvom det tydeligt fremgår af dataplottene, at en sådan sammenhæng ikke fandtes i de individuelle muskler.

Klager påstår endvidere, at data fra soleus-musklen hos en af de syv forsøgspersoner ikke blev inkluderet i sammenhængsanalysen, og at begrundelsen herfor ikke blev fremført i artiklen.

5.8.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og at forfatterne ikke havde til hensigt at skjule dette.

Indklagede gør endvidere gældende, at bestemmelsen af MHC-fibertypefordeling i de tre muskler ikke var et nyt fund i nogen af artiklerne og blot blev brugt som bekræftende information for at demonstrere, at de aktuelle prøver kunne benyttes som en model for undersøgelse af MHC-fibertypefordelingens betydning for indholdet af mRNA for udvalgte metaboliske proteiner.

Indklagede erklærer sig enig i, at der er mange måder, hvorpå data fra forskellige subgrupper kan visualiseres. I den forbindelse gør Indklagede gældende, at præsentationen af data i artiklen er meget gennemsigtig, idet hvert individuelt datasæt er vist.

5.9 Artikel 8

5.9.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle"*.

Ifølge Klager fremgår det af beskrivelsen i metodeafsnittet, at farvning af IL-8-receptoren og efterfølgende undersøgelse og registrering følger samme procedurer, som anvendtes i de forudgående artikler: "primary antibody against receptor, detection by secondary biotinylated antibody and streptavidin-biotin-peroxidase complex; examination by light microscopy".

Klager påstår, at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet.

Ifølge Klager blev resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden tidligere var blevet beskrevet.

Klager gør således gældende, at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet.

Klager gør endvidere gældende, at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (eksempelvis af mere end en person eller blindet)

Ifølge Klager burde Western blot af receptorproteinet være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile.

Klager anfører, at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel. Klager gør gældende, at dette er i modstrid med figur 2, hvoraf det ifølge Klager fremgår, at receptoren primært var begrænset til sarcolemma (membran der omgiver muskelfibrene) eller det tilstødende cytoplasma.

Klager anfører endvidere, at artiklen konkluderer, at 21 timer efter træning[9] var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til niveauet før træning. Dette er ifølge Klager i modstrid med figur 2.

Klager gør gældende, at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lavt udtrykt eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter (s. 236 i artiklen), er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne.

Ifølge Klager var en anden konklusion i artiklen, at "*exercise induces CXCR2 mRNA and protein expression in the vascular endothelial cells of the muscle fibers (cf. Abstract)*". Klager påstår i den forbindelse, at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført.

Ifølge Klager fremgår det af diskussionsafsnittet, at de foreliggende fund af forøgelse af IL-8-receptor-mRNA og protein i muskel er forbundet med fundet i artikel 3 af en udledning af IL-8 fra muskel, og det foreslås, at IL-8 har en lokal

[9] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer.

rolle i muskel (*"local role of IL-8 in muscle"*). Klager gør i den forbindelse gældende, at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun blev fundet i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel først fandtes efter træning.

Klager påstår, at implikationen af fortolkning af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret. Klager gør endvidere gældende, at det lave CXCR2-RNA-niveau ikke var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1. Dette kan ifølge Klager ikke vise ratioer mellem målinger i absolutte mål, men er formentlig i stedet udtryk for brugen af en form for normaliseringsprocedure, der ikke er nærmere beskrevet.

Klager gør gældende, at data blev præsenteret som geometrisk middelværdi ± S.E.M. (*standard error of the mean*), men ifølge Klager er spredningen i figur 1 symmetrisk omkring middelværdierne.

5.9.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede påstår sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at IHC-undersøgelsen af skeletmuskelsnit for CXCR2 som vist i figur 2 blev foretaget af Medforfatter 1. Indklagede anfører i den forbindelse, at der kunne være anført flere detaljer i metodeafsnittet.

I forhold til Klagers påstand om, at Western blot burde være foretaget, gør Indklagede gældende, at deres laboratorium ikke kunne udføre Western blot på daværende tidspunkt.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-udtryk.

Indklagede gør gældende, at det tydeligt fremgår af figur 1, at spredningen ikke er symmetrisk. Dette stemmer ifølge Indklagede overens med det faktum, at når data udtrykkes som geometriske middelværdier, er spredningen ikke symmetrisk.

Indklagede påstår, at der er overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i studiet. Indklagede anfører dog, at det usikkert, hvorvidt man kan stole på IHC, da denne blev foretaget af Medforfatter 1.

Indklagede gør gældende, at forfatterne er overbeviste om, at træning opregulerer udtrykket af CXCR2-mRNA-niveauer, da de har reproduceret disse resultater i museeksperimenter, hvor der demonstreres en robust forøgelse af CXCR2 i skeletmuskelen (Pedersen et al, data not published).

5.10 Artikel 9

5.10.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrap-

portering af forskningsresultater i artiklen *"Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases"*.

Klager påstår, at det i artiklen gentagne gange anføres, at kontroller blev matchet med patienter efter alder, køn og BMI. Ifølge Klager, indikerer udsagnet i metodeafsnittet, om at kontrolprøver blev ekskluderet som følge af højere BMI end 30, dog, at en ægte ("genuine") matchningsprocedure ikke blev foretaget. Klager påstår endvidere, at kontrolindividerne ikke blev tilfældigt udvalgt, og derfor er den statistiske analyse for forskelle i alder, køn og BMI mellem patienter og kontrolprøver ikke korrekt.

Klager gør gældende, at rationalet i artiklen for at inkludere rygere i kontrolgruppen, selvom et inklusionskriterium for patienter var ikke-rygning i mindst 2 måneder, er uklart, og at data ikke blev diskuteret vedrørende påvirkningen af vedvarende rygning.

I forhold til at fire patienter ifølge Klager var i behandling med perorale steroider, gør Klager gældende, at det ikke blev rapporteret, hvorvidt cytokinforekomst var forskellige for disse og andre patienter.

Klager gør gældende, at det er forvirrende, at ATPase-farvning for fibertypeidentifikation beskrives i to forskellige dele af artiklen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at muskelsnit blev farvet for IL-8 (s. 164). I den forbindelse gør Klager gældende, at det er overraskende, at IL-8-resultater, i modsætning til IL-18-resultater, ikke blev rapporteret og sammenlignet med gruppens tidligere IL-8-fund.

Klager påstår, at der er en diskrepans mellem figur 3 og figur 4. Ifølge Klager illustrerer figur 3, at IL-18- og Caspase-1-niveauer var meget lave eller fraværende i muskelfibre fra raske forsøgspersoner, hvorimod der var et forøget udtryk af disse peptider i patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (COPD), hovedsagligt forekommende i type 2 fibre. Ifølge Klager illustrerer figur 4, at TNF-α og IL-6-indhold også var meget lavt i kontrolprøverne, hvorimod en forøgelse af TNF-α blev fundet i patienter, hovedsagligt lokaliseret i type 2 fibre. Ifølge Klager anføres det, at IL-1-β næsten ikke udtrykkes i nogen af grupperne, hvilket er overraskende, idet det anføres, at IL-1-β og IL-18 er nært forbundne, og begge aktiveres af Caspase-1, hvilket var forøget i COPD-patienter.

Ifølge Klager var IL-18-mRNA-niveauer i muskel – vist i figur 2 uden enheder – også højere i patienter end i kontrolprøverne. Klager gør gældende, at i modsætning til denne overensstemmelse mellem mRNA og protein blev en signifikant forskel af lignende størrelsesorden i IL-18-mRNA mellem rygende og ikke-rygende kontrolprøver (fig. 2) ikke ledsaget af en forskel mellem disse grupper i histokemisk påvist IL-18-protein (fig. 3). Dette fund blev ifølge Klager ikke diskuteret.

Ifølge Klager blev der også observeret manglende overensstemmelse mellem mRNA- og proteinudtryk for TNF-α, hvor mRNA-niveauer i muskel var mindst lige så høje i kontrolprøverne som i patienterne (fig. 2). Ifølge Klager blev det antydet, at dette muligvis reflekterede en negativ *feedback* af forhøjet TNF-

protein på TNF-α-transskription, men efter Klagers opfattelse ville en sådan mekanisme ikke være i stand til at inhibere en initial øgning i mRNA.

Klager gør gældende, at der også var mangel på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund, for så vidt angår IL-6, hvilket forfatterne tilsyneladende ikke opdagede. Klager påstår således, at IL-6-mRNA var identisk mellem grupperne (fig. 2), hvorimod histokemisk påvist IL-6-protein blev beskrevet som meget lavt i kontrolprøverne og som reduceret til under kontrolniveau for COPD-patienter. Ifølge Klager kræver de skildrede fund en grundigere beskrivelse af evalueringen af de IHC-data. Endvidere gør Klager gældende, at Western blot skulle være foretaget for at bekræfte de histokemiske fund.

Klager påstår, at de præsenterede værdier for plasmaniveauerne af IL-8[10] er 2-4 gange højere i abstraktet end i figur 1.

Klager gør endvidere gældende, at fordi forøget skeletmuskeludtryk af IL-18 blev fundet i COPD-patienter med normal vægt, blev det konkluderet (jf. abstrakt), at IL-18 potentielt er involveret i COPD-forbundet muskelforfald. Ifølge Klager synes den modsatte konklusion mere oplagt. Klager påstår således, at på trods af forøget IL-18-udtryk var der ikke sket forfald, selv ikke hos to patienter, der modtog oxygen terapi, og seks patienter, der ventede på lungetransplantation. I den sammenhæng er det ifølge Klager overraskende, at en sammenligning mellem de observerede ændringer i forskellige cytokinmålinger og muskelhistologi og de kliniske forhold for patienter ikke blev foretaget.

Klager gør gældende, at der udover manglende enheder for mRNA (figur 2) også mangler enheder for BMI og BMD (tabel 1) og for fiberstørrelse (tabel 2). Herudover gives der ifølge Klager ikke P-værdier i tabel 1.

5.10.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at forfatterne valgte at ekskludere overvægtige patienter. Indklagede påstår, forfatterne besluttede at matche grupperne for BMI med det formål at ekskludere alvorlig slut-stadie COPD.

Indklagede anfører, at forfatterne finder det meget oplagt, at fortsat rygning er et problem/spørgsmål inden for COPD's patofysiologi.

Indklagede påstår, at ekskluderingen af de fire patienter ikke havde indflydelse på nogen inflammationstegn.

Indklagede gør gældende, at selvom forfatterne ikke inkluderede data fra fedtvæv, valgte de at informere læserne om, at der også blev isoleret RNA fra dette væv.

[10] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Det er således udvalgets opfattelse, at der skal stå "IL-18" i stedet for "IL-8".

Indklagede erklærer sig enig med Klager i, at informationen vedrørende IL-8-farvning er irrelevant.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende manglen på sammenhæng mellem mRNA og protein.

Indklagede påstår, at plasma-IL-8 ikke blev målt i dette studie.

Indklagede erkender, at IL-18-niveauerne i abstraktet og figur 1 ikke stemmer overens. Indklagede anfører, at forfatterne er meget bekymrede og undskyldende overfor det faktum, at de ikke opdagede denne fejl noget før. Indklagede påstår, at forfatterne af artiklen lavede to analyser af plasma-IL-18, fordi der pga. tekniske fejl manglede værdier i den første analyse. Indklagede gør gældende, at de må have blandet de to analyser sammen ved en fejl, således at resultaterne fra analyse nr. to optræder i abstraktet og analyse nr. 1 optræder i figur 1. Indklagede anfører, at forfatterne vil skrive et erratum til tidsskriftet. [11]

Indklagede gør gældende, at ovenstående er en utilsigtet fejl og ikke repræsenterer aktiv manipulation.

Indklagede påstår, at konklusionen er underbygget og balanceret i forhold til formålet med artiklen. Indklagede gør gældende, at man kunne argumentere for, at det ville have været ukorrekt at foretage en analyse af en association mellem IL-18 og f.eks. kapillarisation, idet forfatterne ikke havde opstillet en hypotese herfor.

Indklagede påstår, at P-værdier fremgår af resultatafsnittet.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke fuldt ud kan udelukke, at IHC-data er fejlagtige, idet Medforfatter 1 delvist foretog dette arbejde.

Indklagede påstår, at der i studiet er overensstemmelse mellem qPCR og IHC for IL-18. Indklagede gør endvidere gældende, at artiklens resultater stemmer overens med et andet studie (Plomgaard et al, Diabetologia, 2007 Dec;50(12):2562-71. Epub 2007 Oct 10.), hvor man fandt, at TNF-α-proteinudtryk er øget i muskelbiopsier fra patienter med type 2 diabetes, men at TNF-α-mRNA ikke var øget.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at forskellen i angivne niveauer for IL-18 i abstraktet og figur 1 beror på en fejl, der skyldes, at resultaterne fra en delvist mislykket analyse blev benyttet i figur 1. Indklagede anfører, at udvalget ikke har gengivet Indklagedes forklaring vedrørende dette punkt korrekt. Om interassay-variationen gør Indklagede gældende, at denne selvsagt ikke stemmer overens med de niveauer, der er angivet i figur 1, da disse niveauer stammer fra en kasseret analyse. I tilknytning hertil anfører Indklagede, at laboratoriets interassay-variationskoefficienter er beregnet på baggrund af et større materiale med inklusion af IL-18-ELISA-analyser, der er foretaget over lang tid og under samme forsøgsbetingelser. Den omhandlede fejl er

[11] Udvalget bemærker, at der er blevet udstedt et erratum til artiklen. Dette erratum er publiceret online den 13. november 2011.

ifølge Indklagede allerede berigtiget ved et erratum til artiklen, hvilket efter Indklagedes opfattelse understøtter, at der alene har været tale om en fejl og ikke uredelighed..

5.11 Artikel 10

5.11.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition"*.

Klager påstår, at muskelbiopsier og data fra et tidligere studie (artikel 6 og 7) tilsyneladende er blevet genbrugt i denne artikel, uden at der oplyses herom. Til støtte herfor anfører Klager, at protokollen i studie 1 var den samme som i artikel 6 og 7. Klager gør gældende, at det tilsyneladende fremgår af billedteksten til figur 2 og afsnittet vedrørende fibertypesammensætning under resultatafsnittet (s. 310), at den histokemiske undersøgelse kun blev foretaget på 7 forsøgspersoner ligesom i artikel 6 og 7, selv om det i metodeafsnittet anføres, at 14 forsøgspersoner deltog i studiet. Klager gør endvidere gældende, at forekomsten af type 1 fibre i hver af de tre muskler, der blev undersøgt (s. 310), var præcis den samme som i artikel 7.

Klager gør gældende, at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (s. 310). Ifølge Klager rapporteres samme fund i artikel 7, og Medforfatter 1 leverede kun fibertype- og ikke MHC-data. Klager påstår således, at det er uklart, om den oprindelige gruppe fra artikel 6 og 7 bestående af syv forsøgspersoner blev suppleret med syv nye forsøgspersoner, eller om 14 nye forsøgspersoner ikke bidrog til histokemien.

Klager påstår, at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2).

Klager gør således gældende, at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt.

Klager påstår, at det anføres i artiklen, at nabosnit blev farvet for fibertype og identiske fibre henholdsvist farvet for IL-15 og fibertype, angiveligt markeret med stjerne. Ifølge Klager stemmer dette ikke overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske.

Ifølge Klager blev der i figuren (fig. 2) foretaget en sammenligning mellem et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit. Klager gør gældende, at disse snit burde have været nabosnit, hvilket de tydeligvis ikke var. Klager gør endvidere gældende, at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (f.eks. antal af vurderede fibre? mere end en undersøger?).

Klager påstår, at IL-15-mRNA i studie 1 var betydeligt højere i triceps end i soleus-muskel, og at værdier i vastus lå mellem disse, men ifølge Klager viser We-

stern blot og IHC, at IL-15-proteinniveauerne ikke var forskellige for de tre muskler.

Ifølge Klager fandt forfatterne i studie 2 en forøgelse af IL-15-mRNA ved 24 timer, hvorimod man ikke fandt en ændring i IL-15-protein bestemt ved Western blot (histokemi blev ikke foretaget). Klager gør gældende, at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus.

Ifølge Klager blev manglen på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter tilskrevet forekomsten af transskription uden translation, hvilket efter Klagers opfattelse er en meget utilfredsstillende forklaring.

5.11.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at forfatterne inkluderede muskelbiopsier fra 14 individer, som det fremgår af metodeafsnittet. Syv af disse individer var ifølge Indklagede også inkluderet i artikel 6. Indklagede påstår, at der ikke gives reference til artikel 6 i metodeafsnittet, fordi antallet af forsøgspersoner (n) var dobbelt så højt i nærværende studie, og derfor var persondata ikke ens i de to artikler. Indklagede hævder, at forfatterne tydeligt angiver, at støttedata vedrørende fibertypefordeling og IHC relaterer sig til analyser udført på n=7.

Indklagede medgiver, at muskelfibrene i figur 2C er en smule ude af position sammenlignet med figur 2D. Indklagede gør dog gældende, at dette ikke influerer på konklusionen om, at det lader til, at IL-15 udtrykkes ens af fibertyper og i forskellige muskelgrupper.

Ifølge Indklagede har Klager misforstået figur 2. Indklagede gør således gældende, at figurerne er medtaget for at vise et billede med og uden IL-15-farvning (Ba, Bb, Bc)

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret heri.

5.12 Artikel 11

5.12.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes"*.

Klager påstår, at denne artikels resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen. Klager gør således gældende, at en hovedkonklusion i artikel 6 var, at i det basale stadie udtrykkes TNF-α i skeletmuskel, dog kun i type 2 fibre, hvorimod det tilsyneladende fremgår af figur 3, at der ikke kunne demonstreres en TNF-α-farvning ved studie af kontrolpersoner i det basale stadie.

Ifølge Klager konkluderes det i artiklen, at TNF-α er forøget i skeletmuskel fra type 2 diabetikere, særligt i en udefineret undergruppe af type 2 fibre. I forhold til konklusionen i artikel 6 finder Klager det overraskende, at forfatterne fremhæver forekomsten af TNF-α i type 2 fibre frem for det faktum, at tilstedeværelsen af TNF-α i type 1 fibre hos type 2 diabetikerne var i modstrid med deres tidligere fund af, at disse fibre ikke indeholdt TNF-α i raske forsøgspersoner.

Klager gør endvidere gældende, at den markante forskel i TNF-α-farvning af muskelfibre mellem diabetikerne og kontrolpersonerne som vist i figur 3 er i modstrid med de præsenterede Western blot-data, ifølge hvilke TNF-α-proteinindholdet i muskel i gennemsnit var højst dobbelt så højt i diabetikere som i kontrolpersonerne (fig. 2). Klager påstår, at dette faktum ikke blev bemærket.

Klager gør gældende, at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (antal fibre pr. snit, procent af type 2 fibre med forøget TNF-α i diabetikere, mere end en undersøger, og om vævssnittene var kodede for undersøgeren eller ej).

Klager gør endvidere gældende, at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum, der anvendes til at blokere potentielt ikke-specifikke bindinger af de primære og sekundære antistoffer.

Ifølge Klager fandt man i artiklen en 'kløvet' form af TNF-α-protein i muskel i tillæg til membranbundet proTNF-α, og ifølge teksten og de viste blots (fig. 2) var mængderne af proTNF større end dem i den kløvede form. Klager påstår, at dette er i modstrid med figur 2B og C, hvor værdier blev udtrykt i forhold til β-actin-protein, og hvor den omvendte relation ser ud til at gælde. Klager gør endvidere gældende, at det fremgår af resultat- og diskussionsafsnittet, at niveauer for begge former var højere hos diabetikere end hos kontrolpersoner, og at TNF-α var forhøjet i diabetikeres muskler sammenlignet med kontrolpersoner uafhængigt af omfanget af overvægt. Dog fremgår det ifølge Klager af figur 2B og resultatafsnittet, at forskellen ikke var signifikant for proTNF i ikke-overvægtige forsøgspersoner. Klager påstår, at billedteksten til figuren fastslår, at en one-way ANOVA blev benyttet, men at dette står i kontrast til resultatet beskrevet i billedteksten og i statistikafsnittet.

Klager gør gældende, at diskrepansen mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer i artiklen forsøgsvist blev tilskrevet posttransskriptorisk regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback hæmning af mRNA.

Ifølge Klager fremgår det af indledningen og metodeafsnittet, at et "case-control" design blev anvendt. Klager gør gældende, at dette ikke er korrekt, idet kontrol-

personerne blev behandlet som en gruppe og ikke blev individuelt matchet med patienterne.

Klager gør gældende, at VO2 max- og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variable ikke.

Klager gør gældende, at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af, at denne sammenhæng ikke var signifikant for kontrolpersonerne. Klager påstår endvidere i den forbindelse, at sammenhængskoefficienten for diabetikere kun var 0,3, og bedømt ud fra de præsenterede p-værdier skønnes denne værdi meget lav, når der justeres for diverse confounders.

Klager gør gældende, at spredningen på estimatet for adskillige variable var meget lille. Klager påstår således, at det i lyset af de små spredninger er overraskende, at det var muligt at etablere signifikante sammenhænge, f.eks. var 95 % "confidence interval" for sTNFR2 mindre end 2 % i raske forsøgspersoner, og alligevel blev denne variabel signifikant korreleret med HOMA2-IR.

5.12.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at der i studiet er inkluderet klinisk studiemateriale bestående af i alt 199 deltagere (patienter og kontrolpersoner). Ifølge Indklagede fremstår det klart, at mRNA fra muskelbiopsier er opnået fra 84 kontrolpersoner og 83 diabetiske patienter. Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne foretog yderligere analyser (Western blot og IHC) i en sub-gruppe af individer (n=8 i hver af fire grupper), og at denne information videregives til læseren.

Indklagede påstår, at IHC-billedet blev inkluderet for at give et indtryk af, hvorvidt muskelceller udtrykte TNF-protein. Ifølge Indklagede inkluderede fokus for diskussionen ikke IHC-data pga. de mange andre resultater, der fremkom i dette store studiemateriale.

Indklagede gør gældende, at IHC-teknikken ikke er kvantitativ, og derfor er det ikke korrekt at diskutere afvigelser mellem fund opnået ved den kvantitative Western blot-metode og fund opnået ved IHC.

Indklagede anfører, at formålet med artiklen ikke var at beskrive, hvor mange fibre der udtrykker cytokinet, men derimod at få et indtryk af, om cytokiner blev udtrykt af muskelceller. Ifølge Indklagede repræsenterer IHC-figuren støttedata.

Indklagede gør gældende, at pladsmangel gjorde, at forfatterne ikke kunne give dybdegående beskrivelser af de sub-grupper, der undergik yderligere analyse.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke gav alle detaljer ved opsummeringen af data i begyndelsen af diskussionsafsnittet, men at figur 2 ifølge Indklagede giver læseren et klart overblik herom.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende sammenhængen mellem mRNA- og proteinniveauer.

Indklagede anfører, at der blev anvendt et *"case-control"*-design i studiet.

Indklagede gør gældende, at en multivariatanalyse blev foretaget, og at fem forskellige modeller blev præsenteret. Indklagede påstår, at plasma-TNF er signifikant sammenhængende med insulinsensitivitet i alle modellerne. Ifølge Indklagede inkluderede kontrolgruppen ikke individer med forringet glukosetolerancetest og repræsenterer derved en homogen gruppe i forhold til insulinsensitivitet. Ifølge Indklagede medfører dette, at en korrelation mellem plasma-TNF og insulinsensitivitet ikke kan forventes.

Indklagede anfører, at data udtrykkes som middelværdier og SEM.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret.

5.13 Artikel 12

5.13.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation vis activation of AMP-activated protein kinase"*.

Klager gør gældende, at metodeafsnittet ikke nævner kontrolpersoner i hvile, men at sådanne kontrolpersoner nævnes i resultatafsnittet og i billedteksten til figur 1 og 2. Klager påstår, at analysen af hvilekohorten præsenteres, men at oprindelsen og sammensætningen af kohorten ikke beskrives.

Klager påstår endvidere, at usikkerheden vedrørende oprindelsen af studiepopulationen understøttes af, at blodpladetallene i figur 2 ikke gives i absolutte tal - men som en procentdel af baseline-værdierne. Klager gør gældende, at antallet af forsøgspersoner i figur 2 var ti og i figur 1 var otte, hvilket betyder at antallet af forsøgspersoner i figur 2 er højere end antallet beskrevet i metodeafsnittet. Ifølge Klager er det bemærkelsesværdigt, at alder, vægt og højde for de otte forsøgspersoner i artiklen er de samme som de 15 personer i artikel 8.

Klager gør gældende, at det er overraskende i forhold til fundene i artiklen vedrørende Brain-derived neurotrophic factor-protein (BDNF-protein) efter 24 timers træning, at BDNF-protein i trænende forsøgspersoner ikke blev målt hyppigere før og efter 24 timer-punktet, og at det ikke blev målt i hvilende kontrolpersoner.

Klager tvivler på, hvorvidt den observerede 1,5 (-3) gange forøgelse af BDNF-mRNA kan sammenkædes med 50 % forøgelsen af BDNF-protein, fordi tidligere studier af rottemuskulatur ifølge Klager viser, at en 5 gange forøgelse af BDNF-mRNA ikke blev fulgt af en forøgelse af protein. Ifølge Klager styrker det im-

munoblot, der illustrerer disse fund, ikke tiltroen til målingerne, idet β-actin-indhold og billedkontrast varierer betydeligt mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne.

I forbindelse med at C2C12 "myotubes" blev elektrisk stimuleret til sammentrækning in vitro i timer, påstår Klager, at forfatterne ikke diskuterede den observerede forskel mellem "myotubes" og menneskelig muskel i forhold til fundet af en 70 % forøgelse af både BDNF-mRNA og protein i den afsluttende fase af sammentrækningerne. Ifølge Klager konkluderes det, at det er sandsynligt, at muskelafledt BDNF "works in an autocrine and/or paracrine manner". Klager påstår, at forfatterne ikke nævner, at dette er i modstrid med, at de ikke fandt en forskel i udledningen af BDNF til mediet i sammentrækningsbehandlet versus kontrol C2C12-celler. Klager gør gældende, at fordi data ikke blev vist, kan det ikke vurderes, hvorvidt en udledning overhovedet fandt sted.

Klager påstår, at det i forbindelse med IHC for BDNF-protein ikke rapporteres, hvordan snittene blev udvalgt, hvor mange fibre de repræsenterede, og hvordan de blev vurderet. Ifølge Klager ser farvningen for 24 timer efter træning mærkelig ud og overskrider tilsyneladende 50 % forøgelsen af BDNF fundet ved Western blot. Klager gør gældende, at dette ikke kommenteres af forfatterne.

Klager påstår, at det faktum, at BDNF-mRNA-niveauer i vastus-muskel i studiet formentlig var meget lave, ikke fremgår klart for læseren, fordi niveauerne præsenteres efter en form for normaliseringsprocedure, der ikke bliver beskrevet.

Ifølge Klager kunne en signifikant forøgelse i mRNA-niveau demonstreres ved AUC (*"area under curve"*), men beregningsproceduren og de beregnede antal blev ikke rapporteret.

Klager påstår, at den i bedste fald lave numeriske forøgelse af BDNF-mRNA, bedømt ud fra figur 1, der kun ligger lige over meget lave grundniveauer, ikke kan redegøre for den udbredte forøgelse i intramyocellulær BDNF som indikeret ved IHC-fundene.

I forhold til den ifølge Klager signifikante forøgelse af fedtoksideringen i L6-myotubes stimuleret med BDNF (figur 4) gør Klager gældende, at illustreringen af forøgelsen var misvisende, fordi y-aksen ikke begynder ved nul. Endvidere påstår Klager, at spredningerne var overraskende lave og varierede mellem lignende eksperimenter (SEM var omkring 1,4 % i panel e og op til 4,3 % i panel d).

Ifølge Klager foreslår forfatterne, at BDNF forøger fedtoksidering ved stimulering af skiftevis AMPK og ACC, selv om L6-myotubes-ACC blev fosforyleret ved en lavere dosis BDNF end AMPK (figur 4), hvorimod ACC i isoleret rottemuskel blev fosforyleret tidligere end AMPK ved behandling med BDNF (figur 5).

5.13.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede accepterer Klagers kritik af, at den første del af metodeafsnittet ikke indeholder en præcis beskrivelse af studiematerialet. Indklagede gør gældende, at forfatterne i forbindelse med en tilpasning i forhold til pladskrav ved en fejl udelod beskrivelsen af det ene af to studier. Indklagede påstår, at et studie blev foretaget kun til brug for nærværende artikel, og at dette studie ikke er anvendt i andre publikationer. Studiet inkluderede ifølge Indklagede 10 forsøgspersoner, der trænede, og 10 forsøgspersoner der hvilede. Ifølge Indklagede blev der udtaget muskelbiopsiprøver fra vastus lateralis på tidspunkterne 0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h. Dette materiale ledte ifølge Indklagede til de data, der fremgår af figur 1A, 1B, 1D og figur 2.

Indklagede anfører, at forfatterne vil gøre det pågældende tidsskrift opmærksom på ovenstående.[12]

Indklagede påstår, at forfatterne pga. utilstrækkeligt muskelprotein (pga. nedbrud af fryser) inkluderede materiale fra et tidligere studie (n=8, kun træning) til brug for Western blot. Beskrivelsen i metodeafsnittet i den oprindeligt publicerede artikel refererer ifølge Indklagede til det sidstnævnte materiale.

Indklagede gør gældende, at forskelle i størrelsen af ændringer mellem mRNA- og proteinniveauer er almindelige, idet proteinudtryk involverer en balance mellem translatorisk effektivitet/virkningsgrad og proteinomsætning og stabilitet.

Indklagede påstår, at forfatterne præsenterer data, som de er og uden overfortolkning. Ifølge Indklagede anvendte de AUC efter råd fra deres statistiker.

Indklagede anfører, at det er uklart, hvad Klager mener med "billedkontrast" i forhold til sit klagepunkt om variation mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne vedrørende β-actin-indhold og billedkontrast, idet det repræsentative blot er det originale og ikke sammensat af resultater fra forskellige eksperimenter. Indklagede gør således gældende, at der er tale om et enkelt billede, og derfor kan hver bane ikke være manipuleret i forhold til andre baner.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende autokrin og parakrin signalering. Indklagede gør gældende, at data fra celleforsøgene ikke blev fremlagt, fordi forfatterne ikke fandt nogen ændringer i BDNF i mediet.

Indklagede påstår, at IHC kun blev foretaget for at opnå en indikation af, om BDNF-udtryk kunne være forøget i muskelfibre. Indklagede påstår, at forfatterne valgte at vise IHC-billedet fra den person, der havde det mest påfaldende mRNA-respons. Ifølge Indklagede havde denne person tilsyneladende også det mest udtalte BDNF-proteinrespons. Indklagede gør således gældende, at forfatterne viste det IHC-billede, der bedst underbyggede opfattelsen af, at forøgelsen i BDNF-udtryk 24 timer efter træning rent faktisk var intramyocellulær (figur 1D).

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende reguleringen af mRNA og protein og vedrørende præsentation af mRNA-niveauer som normaliserede værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at synspunktet om, at

[12] Udvalget konstaterer, at der den 10. januar 2012 er udstedt et erratum til artiklens metodeafsnit.

en Ct-værdi på 37 er en kritisk værditærskel, ikke deles af alle molekylærbiologer. Indklagede gør gældende, at forfatterne beskriver deres data uden overfortolkning.

Indklagede påstår, at der i litteraturen er mange indikationer på, at skeletmuskel i gnavere udtrykker BDNF, og at kontraktioner stimulerer en opregulering af dette udtryk. Indklagede anfører, at forfatterne finder det højest sandsynligt, at menneskelig skeletmuskel responderer på lignende vis, og derfor konkluderer forfatterne, at deres data er konsistente med den publicerede litteratur.

Indklagede gør gældende, at der intet misledende er ved, at y-aksen i figur 4 ikke starter ved 0. Indklagede påstår, at forfatterne ikke forsøgte at skjule, at aksen omfattede fra 2-2,6 mg/protein/pr. time, hvilket klart indikeres i figuren. Ifølge Indklagede er målingen udtryk for en 'rate' og ikke en akkumulering, hvilket antyder, at ændringerne er hårfine men konsistente og statistisk relevante.

Ifølge Indklagede udførtes der ét eksperiment i en rotte-fuldmuskel ex vivo og ét eksperiment i en muskelcellelinje in vitro. Det faktum, at responskinetikken i to vidt forskellige modelsystemer er noget forskellig, bør ifølge Indklagede ikke være overraskende.

Indklagede gør gældende, at det vigtige er, at AMPK/ACC blev fosforyleret, når enten muskelceller eller hele muskelstykker stimuleredes af BDNF, og at fedtoksideringen ("palmitate oxidation") var forøget i begge uafhængige modelsystemer. Indklagede gør endvidere gældende, at effekten af BDNF på fedtforbrændingen blev elimineret, når AMPK blev blokeret af to meget forskellige interventioner (farmakologisk blokade og genetisk adenovirus). Indklagede påstår således, at de kombinerede data klart indikerer, at BDNF øger fedtforbrændingen i muskelceller via aktivering af AMPK.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med korrekturlæsning af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen til dels falder ud af metodebeskrivelsen, og således ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører hertil, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Indklagede anfører til støtte for, at der alene er tale om en fejl, at tidsskriftet har accepteret at rette de pågældende mangler gennem udstedelse af et erratum. Indklagede påstår, at fejlen i metodebeskrivelsen er et spørgsmål om forskningens kvalitet, hvilket efter Indklagedes opfattelse medfører, at dette spørgsmål falder uden for udvalgets kompetenceområde.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Indklagede ikke er sidsteforfatter af artiklen, og at udvalgets argumentation vedrørende 'ledende seniorforfatter' derfor ikke holder.

5.14 Parternes påstande og anbringender i forbindelse med genoptagelse af sagen til fornyet behandling

I dette afsnit gengives parternes bemærkninger til UVVU's brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling, i det omfang bemærkningerne måtte indeholde nye oplysninger af betydning for sagen.

Indledningsvist bemærkes, at de to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 anfører følgende i deres brev til UVVU af 9. februar 2014:

"Bemærkninger til UVVU's gengivelse af fakta vedrørende biopsimaterialet i de tre artikler omtalt i brevet sendt med e-mail den 3. februar 2014 fra UVVU...

UVVU's gengivelse skrevet med kursiv.
Dette er korrekt.

UVVU's spørgsmål til biopsimaterialet i artikel 10 efter den indledende gennemgang.
Ved udtagningen af muskelbiopsierne blev biopsien forsøgt delt i tre dele, alt efter tiltænkt analyse: immunhistokemi mærket "histo", real-time PCR mærket "PCR" og lysat til proteinbestemmelse mærket "Protein". Denne opdeling refererer kun til, hvilke prøverør biopsistykkerne opbevares ved. Muskelstykket til immunhistokemi indlejres og fryses efter en særskilt procedure, hvorimod muskelstykkerne til "PCR" og "Protein" bliver frosset i flydende nitrogen og efter samme procedure. Det vil sige, hvis muskelbiopsien var stor, blev den delt i 3 prøverør, mærket "histo", "PCR" og "Protein". Hvis biopsien var lille, blev den delt i 2 dele. "Histo" delen blev indlejret særskilt, og resten af biospien frosset i flydende nitrogen i enten prøverøret mærket "PCR" eller "Protein". Derved kan man, når alle biopsierne er udtaget, danne sig overblik materialet. Men man kan ikke ud fra mærkningen af prøverørene konkludere, hvilket analyser der senere er blevet udført.

Dette forklarer, hvorfor der ikke er afkrydset ved følgende:
- *Forsøgsperson 3 for vastus og solues i feltet "Protein".*
- *Forsøgsperson 5 for triceps i feltet "Protein".*
- *Forsøgsperson14 for triceps i feltet "Protein".*

Ved person 5 er skrevet "minus" udfor soleus biopsien, da denne ikke lykkedes at udtage, og derfor aldrig har eksisteret, som bemærket af [Klager] i artikel 7.

Ved forsøgsperson 9, er der ikke udfyldt hverken "Histo", "PCR" eller "Protein" ud for soleus. Felterne er ikke blevet udfyldt, men forsøgsperson 9's soleus biopsi er blevet udtaget og analyseret for både PCR og Protein i artikel 10."

5.14.1 Klagers påstande og anbringender

Klager anfører, at patientjournalerne[13] alle bærer overskriften "TNF, IL-18 and fibertypes". Klager gør gældende, at dette ikke stemmer overens med artikel 10, der omhandler IL-15. Dette kunne ifølge Klager afspejle, at retningslinjerne for Good Laboratory Practice ikke er fulgt, eller at de forsøgspersoner, der faktisk indgik i artikel 10, ikke er indeholdt i materialet.

[13] I artiklerne i denne afgørelse anvendes terminologien 'patientjournaler' som beskrivelse af registreringsarkene for forsøgspersoner.

Klager gør videre gældende, at det fremgår af patientjournalerne, at forsøgsperson nr. 3 og 5 ikke kan have bidraget til cytokinmålinger af de tre undersøgte muskler i artikel 6, da protein til bestemmelse heraf mangler. Klager gør hertil gældende, at person 5 ikke kan have bidraget til bestemmelse af mRNA og histokemi for soleus-muskel i artikel 6 og 7, da det fremgår af patientjournalerne, at de hertil fornødne PCR- og histokemi-analyser ikke blev udført.

Klager påstår, at angivelsen af n=14 i artikel 10 ikke stemmer overens med oplysningerne i patientjournalerne på grund af de ovennævnte mangler vedrørende forsøgsperson nr. 3 og 5, og idet det fremgår af journalerne, at der ikke foreligger PCR- eller proteinmålinger af soleus-muskel for forsøgsperson nr. 9, og heller ikke foreligger proteinmålinger af triceps-muskel for forsøgsperson nr. 14.

Klager gør endvidere gældende, at læseren af artikel 10 må antage, at det undersøgte biopsimateriale er indhentet inden for en kortere periode med specifik henblik på de beskrevne undersøgelser, men i realiteten er materialet indhentet i to omgange med over et års mellemrum og med umiddelbart forskelligt formål. Læseren gives ifølge Klager således ikke mulighed for at overveje betydningen heraf for artiklens resultater, herunder at materialet ifølge Klager formentligt har været optøet i forbindelse med artikel 6 og 7 og derefter nedfrosset igen.

5.14.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede anfører, at UVVU's gengivelse af fakta i brev af 3. februar 2014 (gengivet under afsnit 4 Sagsfremstilling) er korrekt. Indklagede gør gældende, at der i artikel 6 og 7 indgår 7 forsøgspersoner, og at disse 7 forsøgspersoner suppleres af yderligere 7 personer i artikel 10, således at der i artikel 10 indgår 14 forsøgspersoner.

Indklagede henviser til de to medforfatteres korrespondance og materiale indsendt til UVVU. Indklagede gør gældende, at muskelbiopsien enten blev delt i 3 prøverør, mærket "Histo", "PCR" og "PROTEIN", hvis den var stor eller i to dele, hvis den var lille, hvorefter "Histo" delen blev indlejret særskilt og resten af biopsien frosset i flydende nitrogen i enten prøverøret mærket "PCR" eller "Protein". Indklagede gør hertil gældende, at det derfor ikke kan udledes, at en analyse ikke er udført, når der i patientjournalerne ikke er sat kryds i eksempelvis "Protein" eller "PCR", hvilket gælder for forsøgsperson nr. 3, 5 og 14.

Indklagede anfører, at det ikke lykkedes at udtage en biopsi fra soleus for forsøgsperson nr. 5, hvilket udvalget også har taget stilling til i afgørelsen af 18. december 2013 og fundet, at dette ikke var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører endvidere, at forsøgsperson nr. 9 fik udtaget og analyseret biopsi fra soleus, selvom dette ikke er angivet i patientjournalen.

Indklagede påstår sammenfattende vedrørende biopsierne i artikel 6, 7 og 10, at prøver for alle 14 forsøgspersoner (3 biopsier fra hver person bortset fra den ene person, hvor der manglede biopsi fra soleus-musklen) er analyseret med PCR og for protein. Indklagede gør hertil gældende, at der udelukkende er udført immun-

histokemi for IL-15 for de første 7 forsøgspersoner, hvilket angives i Figur 2 i artiklen.

Indklagede gør på baggrund heraf gældende, at der ikke er foretaget selektion i artikel 6, 7 og 10.

Indklagede påstår, at udvalget i afgørelse af 18. december 2013 drager en fejlagtig konklusion om selektion i artikel 4. Indklagede gør gældende, at nogle analyser alene er udført på 11 forsøgspersoner ud af et samlet antal på 18 forsøgspersoner i artiklen, da det biologiske materiale fra de 18 personer ikke rakte til, at de pågældende analyser kunne udføres på alle forsøgspersonerne.

Indklagede gør hertil gældende, at den pågældende forskning vedrører integrativ fysiologi, og ifølge Indklagede kan human integrativ fysiologi ikke tolkes med de standarder, der eksempelvis gælder for epidemiologisk og klinisk forskning. Inden for integrativ fysiologi er det således ifølge Indklagede reglen snarere end undtagelsen, at man ikke er i stand til at udføre samtlige analyser på alle prøver. Indklagede anfører i den forbindelse, at forsøgspersonerne er udvalgt efter kriterier, der sigter mod at etablere en særdeles homogen gruppe, hvilket medfører, at en reduceret n-værdi ikke fører til signifikant afvigende karakteristika, hvorfor en særskilt beskrivelse af den reducerede forsøgsgruppe efter Indklagedes opfattelse ikke er nødvendig. Indklagede henviser til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at gængs praksis inden for Indklagedes forskningsfelt er fulgt i artikel 4.

I forhold til afsnittet vedrørende genanvendelse af biopsimateriale i afgørelsen af 18. december 2013 anfører Indklagede, at der er stor uenighed i forskerkredse om, hvornår krydsreferencer skal anvendes. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at udeladelse af krydsreferencer er gængs praksis. Indklagede anfører hertil, at det er højest besynderligt, at udvalget i afgørelsen af 18. december 2013 har valgt at skærpe forholdet på dette område til "forsætligt uredeligt", fordi Indklagede har fremført, at den anvendte praksis er almindelig og valgt bevidst.

I forhold til vurderingen af den fejlagtige beskrivelse af en forsøgsgruppe i artikel 12 i afgørelse af 18. december 2013 medgiver Indklagede endvidere, at det burde være fremhævet i korrekturen i artikel 12, at visse forsøgspersoner havde udført 2 timers motionscykling og andre 3, men gør gældende, at denne forskel i forsøgsdesignet er en detalje og uvæsentlig i forhold til artiklens konklusion.

6 Regelgrundlag

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 med tilhørende bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen).

Definitionen af videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af UVVU-bekendtgørelsens § 2:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsæt-

ligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:
1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

UVVU's kompetenceområde er blandt andet beskrevet i UVVU-bekendtgørelsen, §§ 3 og 6:

"§ 3. Udvalgene kan ikke behandle sager, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed eller sager, der vedrører forskningskvaliteten af et videnskabeligt produkt.

Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed

[...]

§ 6. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan behandle sager, hvor der klages over et skriftligt videnskabeligt produkt efter den indklagedes frivillige afgivelse deraf, jf. § 1, stk. 4.
Stk. 2. Udvalgene kan også behandle sager, hvor der klages over en ansøgning, der er indgivet med henblik på at søge tilskud fra offentlige forskningsbevillinger."

UVVU's adgang til at genoptage en afsluttet sag fremgår af UVVU-bekendtgørelsen, § 14:

"§ 14. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan efter begæring genoptage en afsluttet sag, hvis der fremkommer væsentlige nye oplysninger, som, hvis de havde foreligget under sagens behandling, må antages at kunne have ført til et andet udfald."

7 Vurdering

Udvalget har på baggrund af de nye oplysninger, som udvalget modtog i januar/februar 2014 vedrørende biopsimaterialet i artikel 6, 7 og 10 genoptaget sagen til fornyet behandling. Udvalget bemærker, at også Indklagede ved brev af 10. februar 2014 har opfordret udvalget til at genoptage sagen.

Udvalget har i den forbindelse anmodet om parternes bemærkninger til brev fra UVVU af 3. februar 2014, jf. nærmere under afsnit 4 Sagsfremstilling. De nye oplysninger og parternes bemærkninger til brev af 3. februar 2014 har givet anledning til, at udvalget har genovervejet vurderingen i afsnit 7.7 Artikel 4 og i afsnit 7.16 Anvendelse af det videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder.

I forbindelse med udvalgets genovervejelse af vurderingen i afsnit 7.16 har udvalget foretaget en overordnet gennemgang af en række artikler, som Indklagede har henvist til som støtte for, at Indklagede har fulgt gængs praksis i forhold til

anvendelse af videnskabeligt biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder, jf. afsnit 5.14.2. Visse af de artikler, som Indklagede henviser til, har udvalgsmedlemmer eller udvalgsmedlemmers nærtstående som medforfattere. Udvalget har derfor foretaget en vurdering af, om de pågældende udvalgsmedlemmer må anses for inhabile i forhold til gennemgangen af artiklerne. Udvalget har ikke fundet grundlag for at statuere inhabilitet i denne sammenhæng, da de pågældende artikler ikke er en del af den indsendte klage. Udvalget har således ikke foretaget en egentlig klagesagsbehandling af artiklerne, men alene foretaget en overordnet gennemgang af artiklerne til belysning af praksis. Ved denne vurdering må det generelt tillægges vægt, at det ville umuliggøre udvalgets arbejde, såfremt udvalgsmedlemmer skal erklæres inhabile ved, at sagens parter i forbindelse med sagens oplysning indsender artikler med udvalgsmedlemmer som medforfattere.

7.1 Udvalgets sammensætning

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægtet udvalgets sammensætning og gjort gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke er berettiget til at deltage i sagens behandling, herunder træffe afgørelse, idet forlængelsen af disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af en række sager i udvalget ikke havde fornøden hjemmel.

Udvalget bemærker, at ministeren for forskning, innovation og videregående uddannelser efter lov om forskningsrådgivning m.v. har kompetencen til at beskikke medlemmer og suppleanter i UVVU. Ministeren har forholdt sig til Indklagedes indsigelse mod udvalgets sammensætning i breve af 3. og 16. september 2013.

Ministeren fastholder i ovennævnte breve, at forlængelsen af de pågældende medlemmer og suppleant var lovlig. Udvalget finder på denne baggrund ikke grundlag for, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke skulle være berettiget til at deltage i sagens behandling. De pågældende medlemmer og suppleant vil således medvirke til at træffe afgørelse i nærværende sag.

Udvalget finder endvidere på denne baggrund ikke grundlag for at udsætte afgørelsen på udvalget af retssagen anlagt af Indklagede.

7.2 Uredelighedsbegrebet

Indklagede har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 påpeget, at ordlyden af definitionen af videnskabelig uredelighed har ændret sig, således at uredelighedsbegrebet på tidspunktet for artiklernes tilblivelse havde en anden formulering end den nugældende definition. Indklagede gør hertil gældende, at udvalget i dets vurdering skal anvende uredelighedsdefinitionen, som denne var formuleret på tidspunktet for artiklernes tilblivelse.

I perioden 1992-1998 fremgik definitionen af videnskabelig uredelighed alene af et sæt vedtægter for UVVU godkendt af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) 18. december 1992. Her lød definitionen:

"§ 2.

[...]

stk. 2. Videnskabelig uredelighed omfatter alle bevidst svigagtige handlinger i forløbet af ansøgnings-forsknings-publikationsprocessen samt så grove tilfælde af sjusk, at de må anses for at udgøre en tilsvarende belastning af den videnskabelige troværdighed. Dette svarer til, at der skal foreligge forsæt eller grov uagtsomhed.

stk. 3. Den del af videnskabelig uredelighed, som UVVU's arbejdsområde inddrager, er karakteriseret ved at forfalske eller forvride det videnskabelige budskab eller på et falsk grundlag fremhæve forskeres indsats deri, og omfatter således:
- konstruktion af data
- selektiv og skjult kassation af uønskede resultater
- substitution med fiktive data
- bevidst fejlagtig anvendelse af statistiske metoder med det formål at kunne drage andre konklusioner, end data giver basis for
- forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner
- plagiering af andres resultater eller hele artikler
- fordrejet angivelse af andres resultater
- uretmæssig forfatterrolle
- vildledende ansøgninger"

I 1998 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i bekendtgørelsen om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. nr. 933 af 15. december 1998, der trådte i kraft den 1. januar 1999. § 3 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

*"**§ 3.** Videnskabelig uredelighed omfatter handlinger eller undladelser, hvorved der i forskning sker forfalskning eller forvridning af det videnskabelige budskab eller grov vildledning om en persons indsats i forskningen, og omfatter bl. a.:*

1) Konstruktion af data.
2) Selektiv og skjult kassation af uønskede resultater.
3) Substitution med fiktive data.
4) Bevidst vildledende anvendelse af statistiske metoder,
5) Bevidst forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner.
6) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
7) Bevidst fordrejet gengivelse af andres resultater.
8) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle.
9) Ansøgninger med urigtige oplysninger.

Stk. 2. For at kunne betegne en adfærd som videnskabelig uredelighed skal det kunne dokumenteres, at den pågældende har handlet forsætligt eller udvist grov forsømmelighed i forbindelse med forholdet."

I 2005 blev definitionen af videnskabelig uredelighed ændret ved udstedelse af en ny bekendtgørelse om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 668 af 28. juni 2005, der trådte i kraft 1. august 2005. § 2 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås en forsætlig eller groft uagtsom adfærd i form af forfalskning, plagiering, fortielse eller lignende, der indebærer en utilbørlig vildledning om egen videnskabelig indsats og/eller videnskabelige resultater. Omfattet er herefter bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Ved lov nr. 552 af 16. juni 2008 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i lov om forskningsrådgivning m.v. Bestemmelsen vedrørende en definition af videnskabelig uredelighed trådte i kraft den 1. december 2008, jf. bekendtgørelse nr. 1130 af 24. november 2008.

Af forarbejderne til lovændringen fremgik, at der var tilsigtet en præcisering af bestemmelsen.

Definitionen havde følgende ordlyd, som er bevaret i den nugældende lov om forskningsrådgivning m.v., jf. § 2, nr. 3:

"Videnskabelig uredelighed: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater."

Som følge af lovændringen blev bekendtgørelsen om UVVU også ændret, så lovens definition fremgik. Følgende definition blev indsat ved bekendtgørelse nr. 1122 af 25. november 2008, og i den nugældende bekendtgørelse fra 2009 er ordlyden bevaret:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Det er udvalgets opfattelse, at selvom der er sket ændringer i formuleringen af definitionen af videnskabelig uredelighed, er der ikke væsentlige indholdsmæssige ændringer i de forskellige definitioner. Det materielle indhold i definitionen er således ens i de forskellige formuleringer. Denne opfattelse understøttes af, at for-

manden for UVVU både ved ændringen af formuleringen i 2005 og 2008 i UVVU's årsberetninger angiver, at der ved 2005-ændringen ikke ses at være en realitetsforskel i uredelighedsdefinitionen, og at der ved 2008-ændringen alene er tale om en præcisering af den daværende definition. Eksempelopregningerne i de enkelte formuleringer af definitionen er endvidere næsten enslydende fra 1992 og frem til i dag.

Udvalget bemærker, at kravet om en "utilbørlig vildledning" i definitionen fra 2005 ikke kan genfindes direkte i definitionen fra 2008. Udvalget bemærker hertil, at formuleringen "utilbørlig" blev valgt for at signalere, at der skal være tale om forhold af en vis grovhed, hvilket dækkes i definitionen fra 2008 af, at det alene er 'alvorlige' brud på god videnskabelig praksis, som kan føre til uredelighed. I vurderingen af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, ligger implicit, at et sådant brud er egnet til at vildlede læseren af det pågældende videnskabelige produkt. I praksis vil et kriterium om vildledning derfor indgå i UVVU's vurdering af, om et givent forhold kan karakteriseres som videnskabelig uredelighed.

Det subjektive krav i definitionen har været forsæt eller grov uagtsomhed siden 1992. Formuleringen 'grov forsømmelighed' i definitionen fra 1998 ændrer ikke herpå, da denne formulering i praksis er blevet fortolket som svarende til grov uagtsomhed.

På denne baggrund finder udvalget, at definitionen af videnskabelig uredelighed med den nuværende formulering i realiteten har haft samme indhold siden 1992. Udvalget har ved vurderingen af de enkelte klagepunkter under anvendelse af den på afgivelsen af det videnskabelige produkt gældende definition af videnskabelig uredelighed heller ikke fundet grundlag for en anden konklusion, end den der følger af anvendelsen af den nugældende definition. Udvalget vil således i fremstillingen af sin vurdering alene anvende den definition af videnskabelig uredelighed, som fremgår af den nuværende lov om forskningsrådgivning m.v. og UVVU-bekendtgørelsen.

Udvalget bemærker yderligere, at udvalget ved vurderingen af, om de indklagede forhold udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis har taget udgangspunkt i, hvad der var udtryk for god videnskabelig praksis på det tidspunkt, hvor forholdet fandt sted. Udvalget har således foretaget en vurdering af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis efter de standarder for god videnskabelig praksis, som var gældende på tidspunktet for de pågældende videnskabelige arbejders tilblivelse.

Indklagede har i sit indlæg af 24. marts 2014 gjort gældende, at det alene er efter lovændringen i 2008, at videnskabelig uredelighed relaterer sig til videnskabelig praksis, mens der før 2008 var en præcis og snæver definition, som klart og direkte definerede uredelighed i egentlige retsregler. Udvalget deler ikke denne opfattelse. Også definitionerne før 2008 indebar betydelige elementer af skøn, hvilket bl.a. illustreres af de gennemgående, ikke udtømmende eksempler på videnskabelig uredelighed i bekendtgørelserne om UVVU. End ikke et begreb som plagiering er/var defineret, heller ikke i de tidligere regler, og enhver, som beskæftiger sig med at vurdere plagiering, ved, hvor vanskeligt det kan være at afgøre, hvorvidt der i det konkrete tilfælde er tale om plagiering.

I sådanne vurderinger indgår de faglige skøn, som udvalget er anmodet om at udøve. Og i det skøn har god videnskabelig praksis altid været en afgørende parameter – også i tilfælde, eller måske netop i tilfælde, hvor der ikke findes autoritativt nedfældede definitioner i bindende juridiske regelsæt. Udvalgets faglige vurderinger er således baseret på et alment videnskabsteoretisk grundlag for empirisk forskningsmetodik, bl.a. statistiske metoder, og teorier inden for sundhedsvidenskab og alment anerkendt god videnskabelig praksis.

7.3 Forfatteransvar

Udvalget er af den opfattelse, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens indhold, herunder ansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Dette følger af god videnskabelig praksis og fremgik bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 1998, dvs. fra tiden inden artiklerne i nærværende sag blev indsendt til publicering:

Af UVVU's vejledninger fra 1998 fremgår således bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har inden for det muliges og rimeliges grænser medansvar for, at den er baseret på redelig forskning."

Denne praksis omkring forfatternes medansvar for artiklens indhold er endvidere sidenhen nedskrevet i talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 2009[14], European Code of Conduct for Research Integrity[15] samt de såkaldte Vancouver-regler,[16] der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

Af UVVU's vejledninger fra 2009 fremgår bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har desuden - inden for mulighedernes og rimelighedens grænser - et medansvar for, at den er baseret på redelig forskning, således at risikoen for svindel minimeres. Påvises der uregelmæssigheder eller uredelighed i forskningen, vil det være vanskeligt for medforfatterne på et sådant arbejde at fralægge sig et medansvar."

Af European Code of Conduct fra 2011 fremgår bl.a. følgende:
" All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication."

Af Vancouver-reglerne senest opdateret 2013 fremgår vedrørende forfatterskab:

"Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 4) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or in-

[14] http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab, p. 31 ff.
[15] http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html, p. 7.
[16] Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated December 2013, pkt. II.A.1, p. 3.

tegrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Authors should meet conditions 1, 2, 3, and 4."

Det er således udvalgets opfattelse, at forfattere af videnskabelige artikler i hvert fald fra 1998 er anset for at have et medansvar for at sikre, at en artikel er baseret på redelig forskning.

Et medansvar for videnskabelig uredelighed forudsætter, at den medansvarlige selv opfylder betingelserne for videnskabelig uredelighed efter UVVU-bekendtgørelsen. Dette indebærer, at der (ved handling eller ved undladelse) skal foreligge et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som den pågældende har begået forsætligt eller groft uagtsomt, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2.

Det er efter udvalgets opfattelse almindelig anerkendt praksis, at en videnskabelig artikel har en (eller flere) ledende forfatter(e), der ofte betegnes seniorforfattere eller sidsteforfattere. En ledende forfatter har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Dette følger af fast praksis og under hensyn til den rolle, en ledende forfatter har i forbindelse med publicering af en artikel. Denne praksis understreges bl.a. ved, at sidsteforfatter-status har betydning ved bedømmelse af forskere (afspejlet ved den pågældendes publikationsliste), herunder i forbindelse med ansøgning om tildeling af professorater og forskningsmidler. Udvalget bemærker hertil, at det er praksis, at en ledende forfatter anføres som sidsteforfatter på artikler af den karakter, som er behandlet i denne afgørelse.

Udvalget vil i forbindelse med vurderingen af Indklagedes medansvar for videnskabelig uredelighed basere vurderingen på Indklagedes kvalifikationer og særlige forhold, således at vurderingen relaterer sig til Indklagedes konkrete rolle og bidrag til de videnskabelige artikler.

7.4 Artikel 1

I artiklen *"Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise"* påviser forfatterne, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6 i forbindelse med muskelaktivitet.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af IL-6 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om forskningsgruppens offentliggjorte modstridende resultater mht. IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

- Klagers påstand om at IL-6-mRNA-ændringen ved træning ikke kunne evalueres ud fra de foreliggende data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne ikke kan begrunde konklusionen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om den anvendte statistiske analyse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstandene vedrørende genanvendt biopsimateriale og billedmanipulation, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.5 Artikel 2

I artiklen, " *Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle*", undersøger forfatterne, hvordan oral tilførsel af vitamin C og E influerer på frigørelsen af IL-6 i arbejdende skeletmuskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om ophobning af IL-6 i muskelceller versus venøst blod under træning og i kontrolgruppe (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om akkumulering af IL-6 i muskelceller hos personer med og uden vitaminbehandling (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om en 3-timers periode efter træning med fald af intracellulært IL-6 i muskelceller (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke er muligt at forene forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende relation til muskelfibertype ved sammenligninger mellem nabosnit farvede for henholdsvis ATPase og IL-6 (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Indklagede har oplyst, at BMI-enheden er forkert angivet, idet der mangler et minus i den trykte udgave af manuskriptet.

Udvalget finder, at det på baggrund af det af Indklagede oplyste kan konstateres, at der er sket en tryk-/skrivefejl i forbindelse med den trykte udgave af artiklen.

Udvalget finder, at en sådan tryk-/skrivefejl ligger under UVVU's bagatelgrænse for forhold, der kan berettige til mistanke om videnskabelig uredelighed.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6 mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til '0' anfører Indklagede, at δ-δ-Ct-metoden til udregning af mRNA-udtryk var standard metode for præsentation af data som i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen har redegjort tilstrækkeligt for betingelserne for udregningerne af mRNA-resultaterne, og i figur 3 er der angivet variation for alle observationstider. Det er således udvalgets opfattelse, at artiklens læsere har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

7.6 Artikel 3

I artiklen *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"* påviser forfatterne, at muskler producerer cytokinet interleukin-8 (IL-8) ved træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af IL-8 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om det manglende grundlag for at udtale sig om IL-8-mRNA i muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-8-mRNA og IL-8-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om udregningen af IL-8-frigivelsen fra benet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-8-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til prætræningsværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1, således som forfatterne har gjort i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til at undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen detaljeret har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i figur 1. Udvalget finder desuden, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0', men at variation er angivet for data fra de øvrige observationstider. Udvalget bemærker hertil, at IL-8-udtrykket er lavt ved tiden '0'.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation af data til tiden '0' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der ikke alene på baggrund af antallet af forsøgspersoner er grundlag for at konkludere, at resultater fra én forsøgsperson er udeladt.

Udvalget finder dog, at der vedrørende antallet af forsøgspersoner er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner i studie 1.

Den trænende gruppe er i abstraktet beskrevet som bestående af 6 personer (n = 6), mens den hvilende gruppe samme sted er beskrevet som bestående af 5 personer (n = 5). Det samlede antal forsøgspersoner i studie 1 beskrives i metodeafsnittet som bestående af 11 personer.

Resultatafsnittet indeholder følgende beskrivelse af forsøgspersoner:

"The IL-8 protein was not expressed in muscle tissue before exercise (n = 12, Fig. 2A), and repetitive muscle samples at rest did not show induction of IL-8 expression (n=6, data not shown)."

Endvidere angives der alene én gruppe som bestående af 6 personer (n = 6) i figur 1 og 3 i artiklen. Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af n=12 i resultatafsnittet alene skyldes en skrivefejl, og at angivelsen af n=6 i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen. Indklagede anfører hertil, at det i figur 1 og 3 havde været mere korrekt at skrive n=6 'exercise' og n=5 'rest', men at det ud fra en læsning af artiklen er klart, at angivelsen af n=6 i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen.

Udvalget finder på baggrund af de oplysninger, Indklagede er fremkommet med under sagen, at den uklare beskrivelse af forsøgspersoner i artikel 3 alene er udtryk for en beklagelig fejl, der dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.7 Artikel 4

I artiklen *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibre"* påviser forfatterne, at træning medfører udtryk af metallothionein i humane muskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af metallothionein og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendige for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det rapporterede udtryk af metallothionein-mRNA i type 1 og 2 muskelfibre efter træning ikke var retfærdiggjort af resultaterne (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner.

Det samlede antal forsøgspersoner i artiklen beskrives i metodeafsnittet som bestående af 18 personer, hvoraf den trænende gruppe udgør 12 personer (n = 12) og den hvilende gruppe udgør 6 personer (n = 6). I figur 1 i resultatafsnittet er den trænende gruppe angivet at bestå af 6 personer (n = 6) og den hvilende gruppe af 5 personer (n = 5), dvs. at det samlede antal forsøgspersoner i henhold til beskrivelsen i figur 1 angives til 11 personer.

Indklagede har vedrørende antallet af indgåede forsøgspersoner/biopsier anført, at forfatterne informerede læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af antallet af forsøgspersoner i figur 1 til 11 skyldes, at de målinger af

MTmRNA-udtryk, der optræder i figuren, kun blev udført på denne del af den samlede forsøgspopulation, da materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret fra start.

Indklagede har endvidere i forbindelse med udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anført, at Indklagede ved præsentationen af resultater i artiklen, herunder de pågældende mRNA-målinger på en undergruppe af forsøgspersoner, har fulgt gængs praksis inden for integrativ fysiologi, som er Indklagedes forskningsfelt. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler inden for samme forskningsfelt, hvor samme procedurer er fulgt, dvs. hvor målinger på undergrupper alene angives ved antal n og uden nærmere beskrivelse af kriterierne for udvælgelse af undergruppen

Udvalget bemærker indledningsvist, at det i artiklen alene er i form af angivelsen af n=11 i beskrivelsen af figur 1, at læseren gives oplysning om, at MTmRNA-målinger blev udført på en udvalgt del (11 forsøgspersoner) af den samlede forsøgspopulation (18 forsøgspersoner). Det fremgår således ikke af artiklen, hvorfor de pågældende målinger blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation. Det bliver først i forbindelse med Indklagedes egne oplysninger under behandlingen af denne sag anført, at MTmRNA-målingerne på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation ifølge Indklagede skyldes mangel på materiale.

Udvalget bemærker, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og endvidere bør kriterierne for sådan selektion beskrives i artiklen. Dette fremgår bl.a. af lærebog i lægevidenskabelig forskning, hvori det anføres:

"Under omtalen af materialet bør det være klart for læseren, hvilke patienter forfatterne eventuelt udgik fra i et primærmateriale, og hvilke der af den ene eller den anden grund ikke gennemførte undersøgelserne, således at sekundærmaterialet af de og de grunde fik den og den størrelse."[17]

Udvalget finder på denne baggrund, at artiklen i overensstemmelse med god videnskabelig praksis burde have indeholdt en kort beskrivelse af, hvorfor MTmRNA-målinger blev foretaget på 11 forsøgspersoner ud af en samlet forsøgspopulation på 18 personer for at sikre transparens i formidling af forskningsresultaterne. Udvalget finder dog, at denne manglende beskrivelse af baggrunden for selektionen ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan anses for at udgøre et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren ved artiklens beskrivelse af figur 1 oplyses om, at de i figur 1 viste resultater alene stammer fra 11 forsøgspersoner (n=11). Udvalget har ved denne vurdering inddraget de artikler, som Indklagede henviser til i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling. Udvalget kan på denne

[17] Riis P "Skriftlig præsentation" i: Pedersen J & Havsteen B (red.), Lægevidenskabelig Forskning – en introduktion, 2. udg. FADL's Forlag, København, 1972 og flg. udgaver.

baggrund konstatere, at den af Indklagede valgte praksis også i visse andre tilfælde er fulgt i en række sammenlignelige videnskabelige arbejder inden for samme forskningsfelt.

I forhold til Klagers påstand vedrørende præsentation af data som foldændringer finder udvalget, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 4 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0-h', men at variationen er angivet for data fra de øvrige observationstider.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.8 Artikel 5

I artiklen "*Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6*" indgår to humane studier og et studie i mus. Forfatterne undersøger samspillet mellem cytokinet IL-6 og dets receptor i muskelvæv under træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af tilstedeværelsen af IL-6-receptor og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om behovet for at understøtte de histokemiske fund ved Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende dokumentation for det i diskussionen nævnte ensartede udtryk af IL-6-receptoren i type 1 og 2 muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendig for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand vedr. plasma-IL-6-data fra træningseksperimenter, som nævnt i artiklens diskussion, angav forfatterne ifølge Indklagede reference til det arbejde, hvorfra disse data var indhentet.

Udvalget finder, at der i den del af diskussionsafsnittet, der vedrører plasma-IL-6-data fra træningseksperimenter, ikke er anført en reference til de forsøg, hvorfra disse data stammer. Udvalget finder derfor, at denne del af diskussionen hviler på et uklart grundlag.

Udvalget finder, at den manglendereference til den artikel, som plasma-IL-6-data stammer fra, ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men at dette forhold imidlertid ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, da der henvises til disse plasma-IL-6-data i introduktionen og andre steder i diskussionen.

I forhold til Klagers påstand vedrørende det etiske aspekt af indsprøjtningen af rekombinant human IL-6 i arteria femoralis er det i artiklen angivet, at der er indhentet tilladelse til projektet fra den videnskabsetiske komite. Udvalget bemærker i den forbindelse, at sådanne etiske spørgsmål generelt falder uden for udvalgets kompetenceområde.

Angående beskrivelsen af museeksperimentet bemærker udvalget, at kravene til omfanget af sådanne beskrivelser altid er en vurderingssag, der må afgøres under inddragelse af tidsskriftets krav om sidebegrænsning i forhold til den mulige fortolkning af de opnåede resultater.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af detaljer ikke indebærer en så alvorlig mangel i beskrivelsen, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6R-mRNA i vævet fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til basisværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 5 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0-h', men at variationen er angivet for data fra de øvrige observationstider.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.9 Artikel 6

I artiklen *"Fiber type specific expression of TNF-α, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne cytokinprofilen fra forskellige typer skeletmuskelfibre.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om væsentlige forskelle mellem fund i den foreliggende og en tidligere undersøgelse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om specificitet af cytokinudtryk i forskellige muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at *"in situ hybridisering"* burde være foretaget (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om cytokin-mRNA og MHC1-mRNA-niveau i forskellige muskelfibertyper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.10 Artikel 7

I artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne en eventuel sammenhæng mellem muskelfibertyper i form af isoformer af myosins tunge kæder (MHC) og mRNA-profilen af metaboliske gener og funktion.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens konklusion om sammenhænge mellem mRNA-udtryk for visse metaboliske gener ikke understøttes af resultaterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at der er anvendt en forkert tilgang til den statistiske analyse (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Klager gør gældende, at data fra den ene muskel ikke er inkluderet, og at der ikke er redegjort for dette. Indklagede har ikke kommenteret dette punkt.

Udvalget finder, at det burde have været bemærket over for læserne, at data fra den ene muskel ikke var inkluderet.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af denne oplysning ikke indebærer en så alvorlig mangel i den pågældende beskrivelse, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.11 Artikel 8

I artiklen "*Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle*" undersøger forfatterne, hvorvidt muskelderiveret IL-8 kan stimulere angiogenese ved muskelarbejde.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer blev præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden var blevet beskrevet tidligere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at Western blot af receptorproteinet burde være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

- Klagers påstand om at konklusionen, om at 21[18] timer efter træning var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til samme niveau som før træning, var i modstrid med figur 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lav eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter, er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klager påstand om at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun sås i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel ikke sås før efter træning (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fejlagtigt blev præsenteret som geometrisk middelværdi +/- S.E.M. (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Vedrørende Klagers påstand om, at fortolkningen af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret, finder udvalget, at det lave CXCR2-mRNA-niveau ikke uden videre var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1.

Udvalget finder, at denne fremgangsmåde viser ratioer mellem målinger i absolutte mål (CXCR2-RNA/GAPDH), og at der er brugt en form for normaliseringsprocedure, der i detaljer er beskrevet for læseren i afsnittet om materialer og metoder.

Udvalget finder således, at der ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis, da læseren gives tilstrækkelige forudsætninger for at vurdere artiklens resultater.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.12 Artikel 9

I artiklen "*Elevated levels of IL-18 in Plasma and Skeletal Muscle in Chronic Obstructive Pulmonary diseases"* påviser forfatterne, at proteinet interleukin-18 (IL-18) kan spille en rolle i de processer, der fører til muskeltab hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

[18] Udvalget lægger til grund, at det snit klager refererer til må være 24-timers snittet, idet der ikke er foretaget biopsier ved 21 timer.

- Klagers påstand om at der ikke er foretaget en ægte matching mellem kontroller og forsøgspersoner og påstand om, at kontrollerne ikke er tilfældigt udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der kan sættes spørgsmålstegn ved hensigtsmæssigheden i at inkludere rygere i kontrolgruppen og i sammenhæng hermed påstanden om, at effekten af rygning ikke blev diskuteret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fra fire ekskluderede steroidbehandlede patienter ikke blev publiceret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at ATPase-farvning beskrives i to forskellige afsnit i den publicerede artikel (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det beskrives, at man immunfarver muskelvævet for IL-8, men at data ikke rapporteres (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-1-β og IL-18-udtrykket (vedrører spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-18-mRNA-niveauer og IL-18-protein i udvalgte grupper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem TNF-α-mRNA og TNF-α-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen er uholdbar (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Vedrørende Klagers påstand om at information vedrørende IL-18-niveauer i plasma i abstraktet ikke harmonerer med data i figur 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at IL-18-data i abstraktet er højere end værdierne gengivet i figur 1. Udvalget finder endvidere, at enheden for spændvidde i abstraktet ("range") (pg/pl) ikke harmonerer med de givne IL-18-niveauer i de to undersøgte grupper (pg/ml) i figur 1.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at diskrepansen i artiklen vedrørende IL-18-niveauer skyldes, at de niveauer, der angives i figur 1, stammer fra en teknisk mislykket analyse og således slet ikke skulle være inddraget i artiklen. Dette forklarer ifølge Indklagede også, hvorfor niveauer i figur 1 ikke harmonerer med interassay-variationen.

Udvalget finder på denne baggrund, at diskrepansen mellem IL-18-niveauer i artiklen alene er udtryk for en fejl, der ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Vedrørende Klagers påstand om manglende p-værdier i relation til resultater i tabel 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at p-værdier ikke er angivet i tabel 1, men flere af p-værdierne står i teksten i resultatsektionen ('Patient Characteristics').

Udvalget bemærker endvidere, at p-værdier ikke er angivet for indikatorer for lungefunktion (FEV, FEV1/FVC, RV, TLC, diffusion capacity, $PaCO_2$, PaO_2, saturation og leukocyte count).

Udvalget finder, at den manglende angivelse af p-værdier i artiklen ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet de relevante data er tilgængelige i artiklen (mean ± SD og antal personer i hver gruppe).

7.13 Artikel 10

I artiklen *"Expresssion of Interleukin-15 in human skeletal muscle effect on exercise and muscle fiber composition"* påviser forfatterne, at cytokinet interleukin-15 (IL-15) forekommer i type 2 muskelceller, og at mængden øges yderligere ved fysisk aktivitet under modstand.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2) (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at tilstødende snit farvet for fibertype og identiske fibre farvet for IL-15 og fibertype angiveligt blev markeret med stjerne, og at dette ikke stemmer overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der i figuren (fig. 2) er foretaget en sammenligning af et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit, og at disse snit burde have været tilstødende, hvilket de tydeligvis ikke var (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 1 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at manglen på parallelitet mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter blev tilskrevet eksistensen af transskription uden translation (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.14 Artikel 11

I artiklen *" Associations between insulin resistance and TNF-a in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes"* påviser forfatterne, at der er sammenhæng mellem plasma-TNF-α og insulinresistens, men at der ingen sammenhæng er mellem indholdet af TNF-α i fedt- og muskelvæv og graden af insulinresistens.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende sammenhæng mellem TNF-α-farvning og TNF-α-Western blot af muskelfibre fra diabetikerne og kontrolpersonerne (fig. 3) (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der er diskrepans mellem figur 2B og C (teksten og de viste blots), hvad angår mængderne af membranbundet proTNF-α og en kløvet form af TNF-α (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at diskrepans mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer tilskrives posttransskriptionel regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback inhibition af mRNA (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at VO2 max og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variabler ikke (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af resultaterne for kontroller og diabetikere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at spredningen på estimatet for adskillige variabler var meget lille (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalget bemærker, at det fremgår af artiklens statistiske afsnit, at der er anvendt two-way ANOVA for at analysere forskellen på mean/gennemsnitlige ratioer

mellem pro-TNF-α og β-actin og kløvet TNF-α og β-actin, mens det fremgår af figurteksten (fig. 2), at der er anvendt one-way ANOVA.

Baseret på, at der er tale om gennemsnit i flere patientgrupper men ikke gentagne målinger i de samme grupper, finder udvalget, at en anvendelse af one-way ANOVA er den korrekte videnskabelige fremgangsmåde, og at der derfor må være tale om en fejl i metodeafsnittet.

Udvalget finder, at den skete fejl ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet udvalget har lagt vægt på, at det væsentligste må være, at data er analyseret korrekt, og at dette fremgår af artiklen. Udvalget finder således, at det fremgår tilstrækkelig klart af artiklen, hvordan data er blevet analyseret, og at data endvidere er analyseret korrekt i artiklen.

Vedrørende forfatternes valg af *"case-control"*-designet bemærker udvalget, at *"case-control"*-studier kan analyseres med både matchede og ikke-matchede statistiske tests.

I det konkrete tilfælde har forfatterne valgt at analysere med ikke-matchede tests, selv om det i artiklens indledning peges på, at man valgte at matche cases og kontrolpersoner. På den anden side er der også i det endelige materiale et ulige antal cases og kontrolpersoner, hvorfor ikke-matchede tests giver bedre mulighed for at udnytte alle data.

Udvalget finder, at baggrunden for valget af *"case-control"*-designet kunne have været tydeligere forklaret i artiklen, men finder ikke, at den manglende forklaring er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet det fremgår tilstrækkeligt klart af artiklen, hvorledes data er analyseret.

7.15 Artikel 12

I artiklen " *Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase*" påviser forfatterne, at BDNF induceres i skeletmuskulatur under sammentrækning og øger lipidoxidering via aktivering af AMPK.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om valg af tidspunkter for indsamling af prøvemateriale til måling af BDNF-protein (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand omkring manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved Western blot (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende diskussion af divergerende fund i BDNF-mRNA-udtryk i C2C12-'myotubes' versus human muskel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).

- Klagers påstand om mangelfuld metodebeskrivelse af den udførte IHC samt dårlig sammenhæng mellem BDNF-protein detekteret med IHC versus Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved IHC (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om placering af 0-punkt på Y-aksen ved præsentation af BDNF-induceret fedtoxidering (figur 4) og den lave spredning på data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om at der drages forkerte konklusioner vedrørende de intra-cellulære signalveje for den observerede BDNF-inducerede stigning af fedtoxideringen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder BDNF-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til '0'/prætræningsværdier vedhjælp af en ubeskrevet normaliseringsprocedure, henviser Indklagede til sine generelle bemærkninger om den almindelige praksis vedrørende præsentation af mRNA-udtryk.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede ikke i metodeafsnittet har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i artiklen. Udvalget bemærker, at der i den forbindelse i artiklen henvises til reference #34 (Chan et al 2004), men også i denne artikel er beskrivelsen af udregningerne udeladt, og der henvises til en yderligere reference.

Udvalget bemærker endvidere, at der i figur 1a er angivet variation af data ved alle observationer (0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h).

Udvalget vurderer, at læserne af artikel 12 pga. manglende beskrivelse af fremkomst af data, der ligger til grund for figur 1a, ikke er i stand til at vurdere de præsenterede datas validitet fuldt ud.

Udvalget finder således, at den i artiklen anvendte fremgangsmåde ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis og dermed videnskabelig uredelighed, da læseren kan udlede, at en normalisering af data har fundet sted.

Vedrørende Klagers påstand om mangelfuld beskrivelse af udregningen af AUC, bemærker udvalget, at der i det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og at mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at anvende en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning af AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at forudsætningerne for beregning af AUC burde være angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Vedrørende Klagers påstand om diskrepans i beskrivelsen af de involverede forsøgspersoner bemærker udvalget, at forfatterne har udstedt et erratum til artiklen, som blev publiceret online den 10. januar 2012.

Udvalget er af den opfattelse, at den rejste kritik delvist er opstået på grund af en mangelfuld beskrivelse af forsøgspersonerne i den oprindelige artikel. Den fulde beskrivelse er nu tilføjet i det udstedte erratum.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt udtalt følgende vedrørende den oprindelige metodebeskrivelse i artiklen, jf. afgørelse af 18. december 2013:

"Udvalget bemærker, at den fulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet er tilføjet i erratum. Det fremgår nu, at kontrolgruppen og aktivgruppen udgøres af forskellige personer, og derfor er det korrekt at anvende en u-parret analyse i stedet for en parret.

I det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at bruge en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning for AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at det havde været ønskværdigt, at forudsætningerne for beregning af AUC var blevet angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Udvalget bemærker, at valget af statistisk metode var forkert i forhold til den oprindelige beskrivelse af forsøgspersonerne i artiklen, idet denne var mangelfuld.

Udvalget finder videre, at angivelserne i artiklen vedrørende antallet af personer/kontroller (n-værdier) fremstår uklare. I det oprindelige metodeafsnit er der angivet n = 8. I artiklens figur 1 er der ligeledes angivet n = 8, men det er efter udvalgets opfattelse ikke klart, om der er tale om 4 personer i hver gruppe (2 x 4 = 8) eller 8 personer i hver gruppe. I den oprindelige metodebeskrivelse er der ikke angivet en kontrolgruppe, og det fremstår umiddelbart, som om alle 8 forsøgspersoner har udført cykelforsøget. I artiklens figur 2 er der angivet n = 10,

men udvalget finder, at det er uklart, om der er tale om 10 personer (2 x 5 = 10) eller 20 personer (2 x 10 = 20).

Efter udvalgets opfattelse fremgår det således ikke umiddelbart i artiklen, at der indgår to forskellige forsøgsgrupper i materialet, samt hvor mange forsøgspersoner/kontroller der reelt er i grupperne.

Udvalget finder således, at det ikke er muligt at bedømme relevansen af effekten vist i figur 1b og 1c, når det ikke nævnes i den oprindelige artikel, at forskellige forsøgspersoners data indgår i de to figurer, og at disse forsøgspersoner har udført forsøget på forskellige tidspunkter. Det fremgår således først af erratum, at det er to forskellige forsøgsgrupper, der indgår i disse to figurer.

Et af de væsentligste krav til videnskabeligt arbejde af den aktuelle type er gennemsigtighed i metodevalg og -beskrivelse for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og vurdering af deres troværdighed.

Udvalget finder, at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne. Som beskrevet ovenfor har den mangelfulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater.

Udvalget finder, at det udstedte erratum med en revideret metodebeskrivelse ikke medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen. Udvalget finder endvidere ikke, at den omstændighed, at tidsskriftet har accepteret et erratum, kan tillægges særlig vægt ved udvalgets vurdering.

Indklagede 1 [Indklagede 1 i den pågældende sag er samme person som Indklagede i nærværende sag] *har anført, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med redigering af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen falder ud af metodebeskrivelsen og at dette ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede 1 anfører endvidere, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Dette skete ifølge Indklagede 1 som led i en omfattende redigeringsproces blandt de 16 medforfattere. Indklagede 1 er på den baggrund af den opfattelse, at den fejlagtige metodebeskrivelse ikke kan bebrejdes hende.*

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 er anført som co-director af artiklen, hvilket i nærværende tilfælde sidestilles med anførelse som sidsteforfatter, jf. afsnit 7.4. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede 1 er fremkommet med i sagen, at Indklagede 1 har været involveret i udvælgelse af forsøgspersoner til artiklen, herunder beskrivelsen af disse i metodeafsnittet, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes på grund af manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede 1 som sidsteforfatter, og hvor Indklagede 1 har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På baggrund af det af Indklagede 1 oplyste lægger udvalget til grund, at en forsøgsgruppe ved en fejl blev udeladt i den oprindelige metodebeskrivelse som led i redigeringsprocessen, og at der i forbindelse hermed blev anført fejlagtige biopsitidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at Indklagede 1 har oplyst, at det var Medforfatter 1, der udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet.

Udvalget er af den opfattelse, at Indklagede 1 under hensyn til den rolle, som Indklagede 1 har haft under udarbejdelse af artiklen, burde have opdaget og reageret på de mangelfulde oplysninger. Udvalget anerkender dog, at der under en redigeringsproces med mange medforfattere fra forskellige lande er en vis risiko for, at der sker fejl. Det er således udvalgets opfattelse, at Indklagede 1's udviste adfærd ikke kan karakteriseres som grov uagtsomhed. Udvalget har ved denne vurdering lagt vægt på, at der er tale om en fejl, som er opstået i en redigeringsproces med mange forfattere fra forskellige lande.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt."

Udvalget har således i afgørelsen angående dette kritikpunkt fundet, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt, og udvalget henholder sig derfor til denne vurdering. På denne baggrund foretager udvalget sig ikke yderligere i forhold til denne påstand i nærværende afgørelse.

Spørgsmålet om anvendelsen af det videnskabelige biopsimateriale i flere undersøgelser og videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.16 Anvendelse af det samme videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder

Klager har gjort gældende, at der i flere af de videnskabelige arbejder, der klages over, er sket genbrug af materiale, uden at dette anføres i de pågældende artikler. Klager anfører således:

- at artikel 1, 3 og 4 repræsenterer det samme materiale, dvs. de samme forsøgspersoner og dermed de samme vævsprøver, og endvidere er der sammenfald af materialet i de tre artikler og materialet i artikel 5 (exercise-studiet),
- at forsøgspersonerne i artikel 5 (infusions-studiet) er de samme, som optræder i en tidligere artikel[19] (herefter Van Hall et al.-artiklen) med Indklagede som sidsteforfatter,
- at forsøgspersoner, eksperimentelle protokoller og materiale i artikel 6, 7 og 10 er de/det samme, og
- at der i artikel 8 og 12 er sammenfald med en gruppe af forsøgspersonerne og dermed biopsimateriale

[19] Van Hall et al., 'Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans', J Clin Endocrinol Metab 88 (7), 2003, 3005-3010.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at det er de samme forsøgspersoner, der optræder i henholdsvis artikel 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) og artikel 6, 7 og 10. Indklagede har endvidere ved høringssvar af 12. august 2011 anført, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere studie i artikel 5, og at den tidligere anvendelse ikke nævnes i metodeafsnittet, men at der gives reference til artiklen i diskussionsafsnittet i artikel 5 (ref 38).[20]

Indklagede har anført, at det ville være uetisk ikke at udnytte det indsamlede materiale optimalt pga. prøvetagningens indgribende karakter, og at man derfor kan anvende tidligere indsamlet materiale, hvis der opstår nye videnskabelige spørgsmål i kølvandet på tidligere publikationer.

Indklagede har i den forbindelse anført, at det er sædvanlig praksis at lave en reference hertil i metodeafsnittet eller give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel. Indklagede gør i den forbindelse gældende, at det ikke kan anses for at være praksis, at der i en artikel eksplicit henvises til tidligere anvendelse af samme biopsimateriale, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge.

Indklagede anfører, at forfatterne i de indklagede artikler i visse tilfælde har forsømt at give en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har givet reference i resultat- og diskussionsafsnittet.

I forhold til artiklerne 6, 7 og 10 har Indklagede endvidere gjort gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og forfatterne har ikke forsøgt at skjule dette.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 oplyst, at der i forbindelse med forskningsprojektet er udtaget biopsier, der er delt i flere stykker væv, så der kan udføres undersøgelser på de enkelte stykker væv. Der er således ifølge Indklagede tale om, at stykker af væv udtaget samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Det er imidlertid udvalgets opfattelse, at undersøgelsesenheden i de pågældende studier er forsøgspersonen og ikke de enkelte dele af et opdelt biopsimateriale fra samme person.

Indklagede afviser tillige ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013, at der er et krav i Vancouver-reglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 inddraget en skrivelse fra 70 danske forskere (bilagt Indklagedes høringssvar til afgørelsesudkast af 25. juni 2013). Forskerne anfører bl.a. følgende i skrivelsen:

"Det vil være aldeles uetisk ikke maksimalt at udnytte et materiale, der som i dette tilfælde ofte er indhentet med et ikke ubetydeligt ubehag for forsøgspersonen

[20] Udvalget bemærker, at denne reference er til Van Hall et al.-artiklen

I det omfang de videnskabelige undersøgelser, der foretages på dette materiale vedrører separate problemstillinger, er der tale om separat og uafhængig videnskabelig udnyttelse af et indsamlet materiale.

Det er vigtigt, at materialet præsenteres i de videnskabelige publikationer, hvori forskningsresultaterne offentliggøres, således at læseren kan bedømme materialets karakter, men det er fra et videnskabeligt synspunkt aldeles uinteressant, om samme materiale har været brugt eller agter at blive brugt til andre videnskabelige undersøgelser."

Indklagede har endvidere i forbindelse med udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling gjort gældende, at der er stor uenighed i forskerkredse om, hvornår krydsreferencer skal anvendes. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at udeladelse af krydsreferencer er gængs praksis.

Udvalget bemærker indledningsvist, at grundlaget for, at der i empirisk videnskab med biologisk materiale skal oplyses om anvendelse af samme materiale i flere videnskabelige undersøgelser, er, at de enkelte undersøgelsers resultater og konklusioner er baseret på stikprøver. Ud fra disse stikprøver er det undersøgelsernes formål at beskrive sammenhænge af generel karakter, dvs. gældende for alle individer med de karakteristika, der indgår i undersøgelserne. Da individuelle forskelle i reaktionsmønstre er almindelige for biologiske materialer, beror undersøgelsesresultaters værdi og generaliserbarhed i høj grad på resultater af andre stikprøver, der viser resultater af lignende eller understøttende karakter. Hvis der ikke oplyses om undersøgelsesresultaternes baggrund i samme stikprøve, forledes læseren til at tro, at der er tale om forskellige stikprøver. Dermed vil konklusioner med baggrund i samme biologiske stikprøvemateriale få større vægt, end de er berettiget til, og fejlkonklusioner er nærliggende.

Udvalget bemærker dernæst, at materiale fra forsøg udført på mennesker selvfølgelig kan anvendes i flere undersøgelser og videnskabelige artikler. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at der kan være særdeles gode grunde til maksimal udnyttelse af materiale, som er indsamlet med et ikke ubetydeligt ubehag for forsøgspersonen. Ved udøvelse af ansvarlig forskningspraksis skal læseren altid orienteres om alle fornødne oplysninger med henblik på at kunne vurdere de pågældende artiklers resultater på et tilstrækkeligt oplyst grundlag. Dette vil i mange tilfælde indebære, at læseren skal oplyses eksplicit om oprindelsen af forsøgsmateriale og om eventuel tidligere anvendelse af samme materiale, hvilket kan ske i form af 1-2 relevante referencer eller henvisning til et kendt navn på et projekt, en biobank, e.l.

Udvalget kan på baggrund af Klagers og Indklagedes anbringender, herunder Indklagedes henvisning til en skrivelse fra 70 danske forskere og en række videnskabelige arbejder, hvor samme forsøgspersoner anvendes i forskellige artikler, konstatere, at der ikke foreligger en tilstrækkelig entydig praksis for, at der generelt oplyses om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder tidligere anvendelse i artikler, der baseres på samme forsøgspersoner. Udvalget har således foretaget en overordnet gennemgang af de artikler, som Indklagede henviser til, jf. afsnit 7.

Udvalget finder imidlertid som angivet ovenfor, at det følger af god videnskabelig praksis, at de konkrete omstændigheder ved et givent videnskabeligt arbejde kan medføre, at oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse skal oplyses eksplicit i den pågældende artikel. Dette gør sig bl.a. gældende i følgende tilfælde:

i) 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.

ii) Når en selektion af forsøgspersoner holdes skjult for læseren ved manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse. Læseren forholdes herved mulighed for at kunne vurdere artiklens resultater på et tilstrækkeligt oplyst grundlag.

Udvalget finder således ikke, at gennemgangen af de videnskabelige arbejder, som Indklagede henviser til, kan ændre udvalgets synspunkt om, at der efter god videnskabelig praksis i hvert fald i ovennævnte to situationer skal oplyses eksplicit i den pågældende artikel om forsøgsmaterialets oprindelse.

Nedenfor gennemgår udvalget i afsnit 7.16.1-7.16.4 anvendelsen af samme biopsimateriale i de artikler, hvor der er klaget over sammenfald af forsøgspersoner, og vurderer, hvorvidt de forskellige tilfælde er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis. I afsnit 7.16.5 foretager udvalget en sammenfatning af vurderingerne i afsnit 7.16.1-7.16.4, samt en vurdering af om eventuelle alvorlige brud er begået forsætligt eller groft uagtsomt.

7.16.1 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 1, 3, 4 og 5

Udvalget finder, at der i artiklerne 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) er anvendt samme biopsimateriale. Artikel 1 er den først publicerede af de fire pågældende artikler, hvorfor udvalgets vurdering af, om der som følge af understøttelse af resultater burde have været oplyst eksplicit om materialets oprindelse i de enkelte artikler, alene foretages i forhold til artikel 3, 4 og 5.

Udvalget konstaterer, at artikel 3, 4 og 5 ikke indeholder oplysninger om, at biopsimaterialet har været anvendt i tidligere artikler.

Udvalget bemærker, at artikel 4 indeholder følgende afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

"*...and IL-6 immunohistochemical staining is significantly increased in human skeletalmuscle cells after exercise (Penkowa et al. 2003b[21]). As IL-6 is a major inducer of MT-I+II (Hernandez et al. 1997; Carrasco et al.1998; Penkowa et al. 2000), the increased IL-6 expression in muscle tissue in response to exercise might explain the increases in MT-I+II.*"

Udvalget bemærker endvidere, at artikel 5 indeholder en reference til artikel 1 i indledningen, samt følgende to afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

"Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. 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[22]). Expression of the IL-6 receptor may therefore be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse."

[...]

"We have previously shown that IL-6 is produced in both type I and type II skeletal myofibers, when subjects perform 3 h of intense ergometer bicycle exercise (4), whereas another study by Hiscock et al. reported specificity to fiber type II in response to 2 h of ergometer exercise (36). The studies (4, 36) indicate that the mode and intensity of exercise determines to which degree either fiber type expresses IL-6. In the present study, we studied 3 h of ergometer bicycle exercise and saw uniform expression of the IL-6 receptor in both type I and type II fibers, suggesting that both fiber types are rendered responsive to IL-6.

The kinetics of IL-6 and IL-6 receptor expression suggest that the pathways regulating IL-6 and the IL-6 receptor are linked, thus factors initiating IL-6 transcription may be inhibiting IL-6 receptor transcription."

Udvalget finder på denne baggrund, at resultaterne i artikel 4 og 5 sammenholdes med resultaterne fra artikel 1, og at resultater fra artikel 1 anvendes til at understøtte resultaterne i artikel 4 og 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale og således de samme forsøgspersoner, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet har været anvendt i en tidligere artikel (artikel 1), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed. Udvalget bemærker hertil, at formuleringerne ovenfor "We have previously shown..." og "In the present study" giver anledning til at tro, at der er tale om to uafhængige studier.

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 3 ikke på samme måde sammenholdes med resultaterne i de andre artikler med samme biopsimateriale (artikel 1, 4 og

[21] Dette er en henvisning til artikel 1.
[22] Note 4 er en henvisning til artikel 1.

5). Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøttekonklusionerne i artikel 3 på samme måde, som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor. På denne baggrund finder udvalget, at der ikke i denne sammenhæng foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i artikel 3.

Udvalget bemærker imidlertid, at der optræder 18 forsøgspersoner i artikel 1 og 4, og 11 forsøgspersoner i artikel 3 og 5 (exercise-studiet), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biologiske materiale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 3 og 5 kun er inddraget 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklerne.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3 og 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

7.16.2 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 5 (infusions-studiet) og Van Hall et al.-artiklen

Udvalget finder, at der i artikel 5 (infusions-studiet) og Van Hall et al.-artiklen er anvendt samme biopsimateriale.

Udvalget konstaterer, at artikel 5, der er den seneste af de to artikler, ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i den tidligere artikel.

Udvalget bemærker, at artikel 5 indeholder følgende sætning, hvor der refereres til Van Hall et al.-artiklen:

"A role for IL-6 in metabolism is suggested, as rhIL-6 infusion to humans increases lipolysis and fat oxidation (38[23])..."

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 5 sammenholdes med resultaterne fra Van Hall et al.-artiklen, og at resultaterne fra Van Hall et al.-artiklen delvist anvendes til at understøtte diskussion og konklusion i artikel 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder på denne baggrund, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie og har været anvendt i en anden

[23] Dette er en henvisning til Van Hall et al.-artiklen.

artikel (Van Hall et al.-artiklen), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed.

Udvalget bemærker endvidere, at der optræder 18 forsøgspersoner i Van Hall et al. artiklen (n=6 med 'low rhIL-6 infusion', n=6 med 'high rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion') og 12 forsøgspersoner i artikel 5 (infusions-studiet) (n=6 med 'rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion'), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 5 kun er inddraget 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklen. Udvalget finder endvidere på baggrund af metodebeskrivelserne i de to artikler, herunder inddelingen af forsøgspersoner i grupper af 6, at forfatterne tilsyneladende har valgt kun at inkludere den ene IL-6 infusions-gruppe fra Van Hall et al. artiklen i artikel 5, uden at dette oplyses i sidstnævnte artikel.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

7.16.3 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 6, 7 og 10

Udvalget finder, at der i artiklerne 6, 7 og 10 er anvendt samme biopsimateriale. Artikel 6 er den først publicerede af de tre pågældende artikler, hvorfor udvalgets vurdering af, om der som følge af understøttelse af resultater burde have været oplyst eksplicit om materialets oprindelse i de enkelte artikler, alene foretages i forhold til artikel 7 og 10.

Udvalget konstaterer, at artikel 7 og 10 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i en tidligere artikel.

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 7 og 10 ikke sammenholdes indbyrdes eller med resultaterne i den tidligere artikel med samme biopsimateriale (artikel 6). Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøtte konklusionerne i artikel 7 og 10 på samme måde som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor. På denne baggrund finder udvalget, at der ikke i denne sammenhæng foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i artikel 7 og 10.

Udvalget bemærker, at Indklagede anførte følgende i sit høringssvar af 12. august 2011 til klagen af 19. juli 2011:

"As described in the methods section, we included muscle biopsies from 14 individuals. Seven of these individuals were also included in paper 6 (Plomgaard P, Penkowa M and Pedersen BK: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005). We do not give a reference to the latter study in the methods description, because the n-values were twice as high in the present study and thereby the anthropometric measures differed. The main results were on IL-15 mRNA and IL-15 protein, which was carried out on the total study population. We clearly indicate that supportive data regarding fibre type distribution and IHC were related to analyses carried out on n=7."

Udvalget kunne endvidere konstatere, at det ikke fremgår af artikel 10, at de 14 forsøgspersoner i artiklen er sammensat af to forsøgsgrupper bestående af hver 7 forsøgspersoner, undersøgt med et års mellemrum.

Udvalget kom på denne baggrund til følgende konklusion i afgørelse af 18. december 2013:

"Udvalget bemærker dog, at der optræder 14 forsøgspersoner i artikel 10 og 7 forsøgspersoner i artikel 6 og 7, hvor det er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 6 og 7 kun er inddraget 7 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 14 personer, uden at dette oplyses i artiklen.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 6 og 7 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 14 forsøgspersoner, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 6 og 7 er sket en selektion af forsøgspersoner."

Udvalget modtog ved e-mail af 20. december 2013 en henvendelse fra to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 (i det følgende benævnt "de to medforfattere"), hvor de to medforfattere anførte, at udvalget havde taget fejl i afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til selektion af forsøgspersoner i artikel 6, 7 og 10.

I løbet af januar 2014 modtog udvalget yderligere oplysninger vedrørende biopsimaterialet i artikel 6, 7 og 10 fra Indklagede og de to medforfattere, herunder patientjournaler for de pågældende forsøgspersoner i artiklerne.

På denne baggrund rettede udvalget den 3. februar 2014 henvendelse til Indklagede og de to medforfattere, og anmodede dem om at bekræfte følgende opfattelse af faktum:

"I artikel 6 og 7 optræder syv forsøgspersoner (som er de samme personer i de to artikler). Biopsierne fra disse forsøgspersoner blev udtaget den 20. og 21. januar 2005, hvilket fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [de to medforfattere] (journalen for forsøgsperson nr. 7 indeholder på forsiden datoen 20-10-05). Der er tilsyneladende tale om en skrivefejl her, da blodprøverne på side 2 er dateret 21/01-05. Udvalget antager derfor, at biopsierne også er udtaget 21/01-05 for forsøgsperson nr. 7). Der eksisterede således alene materiale fra syv forsøgspersoner ved udarbejdelsen af artikel 6 og 7.

I artikel 10 optræder fjorten forsøgspersoner. Disse fjorten forsøgspersoner udgøres af de syv forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere syv forsøgspersoner som fik udtaget biopsier den 17. og 20. februar 2006 og den 3. marts 2006, hvilket ligeledes fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [de to medforfattere]."

Ved breve af 10. og 9. februar 2014 har Indklagede og de to medforfattere bekræftet ovenstående faktum.

Udvalget finder på denne baggrund, at der ikke har fundet en selektion af forsøgspersoner sted i artikel 6 og 7, og i denne forbindelse foreligger der således ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis som følge af de manglende oplysninger om biopsimaterialets oprindelse.

Udvalget bemærker hertil, at det i overensstemmelse med god videnskabelig praksis burde være anført i artikel 10, at de 14 forsøgspersoner i artiklen er sammensat af to forsøgsgrupper bestående af hver 7 forsøgspersoner, og der i øvrigt har været mere end et års interval mellem de pågældende forsøg. Læseren er således efter udvalgets opfattelse blevet forholdt relevante oplysninger om forsøgspopulationens sammensætning i artikel 10. Udvalget finder dog ikke, at dette forhold er af tilstrækkelig væsentlig betydning for artiklens resultater til, at det kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget anmodede ved brev af 3. februar 2014 endvidere Indklagede og de to medforfattere om at komme med eventuelle bemærkninger til, at der tilsyneladende ikke var overensstemmelse mellem det indgåede materiale i forhold til de analyser, der blev præsenteret i artikel 10, og de oplysninger, der fremgår af patientjournalerne. Følgende fremgik således af brev af 3. februar 2014 fra udvalget:

"Efter en indledende gennemgang af patientjournalerne, ser det endvidere umiddelbart ud til, at det ikke er alle biopsier fra de fjorten forsøgspersoner i artikel 10, som er blevet undersøgt ved histokemi og PCR og for protein:

- *Ved forsøgsperson nr. 3 er feltet for protein i Vastus og Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 5 er der angivet et minus i feltet for protein i Triceps og minus i felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus*

- *Ved forsøgsperson nr. 9 er felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 14 er "ok" streget over i feltet for protein i Triceps, og der er i stedet angivet "No" i dette felt"*

Indklagede og de to medforfattere har hertil anført, at det ikke kan udledes, hvilke analyser der er udført ud fra angivelsen af "histo", "PCR" og "protein" vedrørende de enkelte muskler i patientjournalerne. Indklagede og de to medforfattere anfører således, at hvis der var tale om en lille biopsi, blev den alene frosset i flydende nitrogen enten i prøverøret mærket "PCR" eller "protein" med efterfølgende afkrydsning i det pågældende felt i patientjournalen. Dette forklarer de manglende afkrydsninger, minusser eller angivelsen af "No" i protein-feltet i patientjournalerne for så vidt angår forsøgsperson 3, 5 og 14.

Indklagede og de to medforfattere gør endvidere gældende, at forsøgsperson nr. 9 fik udtaget og analyseret biopsi fra soleus-musklen, og at den eneste biopsi, der ikke er inkluderet, er biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5.

Udvalget bemærker, at udvalget under afsnit 7.10 Artikel 7 har taget stilling til udeladelsen af data vedrørende biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5 og ikke har fundet, at denne udeladelse er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget finder ikke grundlag for at tilsidesætte ovennævnte oplysninger fra Indklagede og de to medforfattere, om at der (bortset fra biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5) er overensstemmelse mellem de udtagne biopsier/udførte analyser og angivelsen af indgået materiale i artikel 10. Udvalget foretager sig således ikke yderligere vedrørende dette forhold, da udvalget som nævnt allerede har taget stilling til udeladelsen af data vedrørende biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5.

I forhold til Klagers anbringende om, at forsøgspersonerne i de indsendte patientjournaler muligvis ikke er de forsøgspersoner, som er inddraget i artikel 10, finder udvalget ikke på det foreliggende grundlag holdepunkter for at konkludere, at forsøgspersonerne inddraget i artikel 10 ikke skulle være de samme som forsøgspersonerne i de indsendte patientjournaler.

7.16.4 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 8 og 12

Udvalget finder, at der i artiklerne 8 og 12 optræder forsøgspersoner med identiske beskrivelser.

I artikel 8 er der 15 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 24.9 ± 4 years, height 180.9 ± 1 cm, weight 82.0 ± 8 kg, BMI 24.9 ± 2kg m^{-2}

De 15 forsøgspersoner i artikel 8 inddeles i artiklen i to grupper - 8 trænende personer og 7 hvilende personer, og det angives i artiklen, er der ikke er nogen forskel mellem de to grupper for så vidt angår alder, vægt, højde og BMI.

I artikel 12 er der 8 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 25 ± 4 years, weight 82.0 ± 8 kg, height 181 ± 1 cm, , BMI 25 ± 2kg m^{-2}

De 8 personer i artikel 12 er alle trænende.

Udvalget lægger på baggrund af ovenstående og Indklagedes oplysning om, at forfatterne pga. mangel på materiale inkluderede et tidligere forsøg i artiklen, til grund, at de 8 personer, der optræder i artikel 12, er de 8 trænende personer fra artikel 8, idet beskrivelserne for forsøgsgrupperne i de to artikler er identiske, bortset fra at værdierne vedrørende alder, højde og BMI i artikel 12 tilsyneladende er afrundede værdier af dem, der forekommer i artikel 8, og da antallet af trænende forsøgspersoner er det samme i de to artikler.

Udvalget konstaterer, at artikel 12 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i den tidligere artikel.

Udvalget konstaterer, at de 8 trænende forsøgspersoner i artikel 8 udførte en forsøgsprotokol, hvor de cyklede i 3 timer og derefter hvilede i 6 timer.

Udvalget konstaterer endvidere, at det af den oprindelige metodebeskrivelse (dvs. inden erratum forelå) i artikel 12 fremgik, at de 8 trænende forsøgspersoner i artiklen udførte en forsøgsprotokol, hvorefter de cyklede 2 timer (120 min) efterfulgt af 6 timers hvile. Af det til artiklen udstedte erratum fremgår det ikke direkte, hvilken forsøgsprotokol de 8 trænende forsøgspersoner har fulgt, da disse personer nævnes som inkluderet på grund af mangel på materiale. Det fremgår dog intet sted i artiklen eller erratum, at disse 8 personer skulle have udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i erratum for de 10 trænende forsøgspersoner, hvilket er den samme protokol som den, der optrådte i den oprindelige metodebeskrivelse. På denne baggrund får læseren af artiklen den opfattelse, at de 8 trænende forsøgspersoner har udført samme forsøgsprotokol som de 10 trænende forsøgspersoner.

Udvalget finder på denne baggrund, at læseren er blevet forholdt væsentlige oplysninger vedrørende forsøgspersonerne i artikel 12 ved, at det ikke oplyses i artiklen, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra materialet i en tidligere publiceret artikel, og dermed fremgår det ikke af artiklen, at disse 8 personer har deltaget i en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit. Udvalget finder, at Indklagedes bemærkning om, at det er uden betydning for artiklens resultater om forsøgspersonerne har cyklet 2 eller 3 timer, ikke ændrer på denne vurdering, bl.a. da der foreligger artikler om betydningen af varigheden af træning for proteiners udtryk. Det afgørende er, at læseren ikke gives mulighed for at forholde sig til, hvilke konsekvenser det måtte have for fortolkningen af artiklens resultater, at der er forskel i forsøgsprotokollerne for de to grupper forsøgspersoner. Udvalget bemærker hertil, at det kan have væsentlig betydning for det videnskabelige arbejde, at forholdene under hvilke de pågældende forsøg er udført, beskrives korrekt og præcist. Udvalget finder på denne baggrund, at der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at de 8 personer i artiklen har fulgt samme forsøgsprotokol som de øvrige trænende forsøgspersoner i artiklen.

7.16.5 Sammenfattende vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler

Udvalget finder sammenfattende, at de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3, 4, 5 og 12 er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis, jf. vurderingen under afsnit 7.16.1, 7.16.2 og 7.16.4.

Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er sædvanlig praksis, at der refereres til tidligere studier med samme biopsimateriale i sådanne tilfælde, som er omfattet af sagen. Indklagede har hertil anført, at forfatterne i hver artikel har givet en grundig beskrivelse af design og metode, hvilket efter Indklagedes opfattelse er tilstrækkeligt.

På denne baggrund lægger udvalget til grund, at Indklagede i artikel 3, 4, og 5 bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier og har været anvendt i andre publikationer. Udvalget finder således, at Indklagede har handlet forsætligt i denne sammenhæng. Udvalget bemærker hertil, at Indklagede i sine bemærkninger til UVVU's brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis i artiklerne er valgt bevidst.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som co-director af artikel 12. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede er fremkommet med i sagen, at Indklagede har været involveret i udvælgelse af biopsimateriale til artikel 12, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes pga. manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8), og hvor Indklagede har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et ansvar for, at artikel 12 indeholder en retvisende beskrivelse af de inkluderede forsøgspersoner, herunder oplysninger om, at de personer, der er inddraget pga. manglende materiale, ikke har udført den forsøgsprotokol, som beskrives i artikel 12.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artikel 12 burde have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artikel 3, 4, 5 og 12.

I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 3, 4, 5 og 12 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklernes budskab, idet læseren ikke gives de nødvendige forudsætninger for at vur-

dere artiklernes konklusioner pga. de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse.

7.17 Det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale

Klager har gjort gældende, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er anvendt samme figurer som illustration for noget forskelligt. Det drejer sig om figur 1H i artikel 1, figurerne 2A og 2G i artikel 3, figurerne 3D og 3F i artikel 4 og figur 3D i artikel 5.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt, jf. afgørelse af 18. december 2013, konstateret, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er sket genbrug af figurer, således at samme figur er anvendt til illustration af noget forskelligt i artiklerne, og at denne genanvendelse er søgt sløret ved brug af billedmanipulation, hvilket sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget finder således med henvisning til den anden afgørelse, at genbruget af figurer i artikel 1, 3, 4 og 5 udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Indklagede har anført, at IHC-undersøgelsen i forbindelse med figurerne i artikel 1, 3, 4 og 5 er foretaget af Medforfatter 1, og at Indklagede indbragte disse artikler for UVVU, da Indklagede blev opmærksom på, at der muligvis var noget galt med figurerne.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artikel 1, 3, 4 og 5. Med henvisning til afsnit 7.3 finder udvalget, at Indklagede har været ledende forfatter af artikel 1, 3, 4 og 5 og således har haft et særligt ansvar for artiklernes samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklerne.

Udvalget finder, at Indklagede ikke umiddelbart ud fra den gennemlæsning, der følger af Indklagedes særlige ansvar som ledende forfatter, kunne eller burde have indset, at billedmaterialet i artikel 1, 3, 4 og 5 havde været anvendt i en tidligere artikel. Udvalget har ved denne vurdering tillagt det vægt, at billedmaterialet er blevet manipuleret (roteret, ændret i farve og kontrast, mv.).

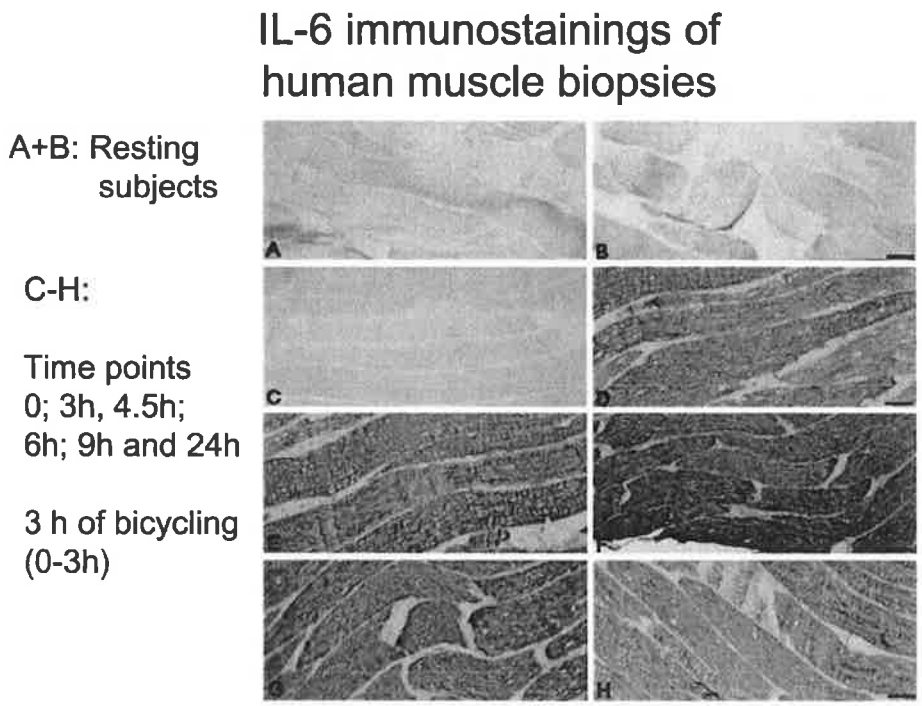
Udvalget finder dog, at det individuelle billedmateriale i hver enkelt artikel må vurderes særskilt for at klarlægge, om Indklagede ud fra en gennemlæsning af den enkelte artikel burde have opdaget, at der var sket billedmanipulation.

7.17.1 Billedmaterialet i artikel 1

Udvalget bemærker, at figur 1 i artiklen viser 8 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6 ved IHC, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 1 fra artikel 1:

Figur 1 fra *Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.* Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4. DOI: 10.1096/fj.03-0311fje



Med figurteksten:

*"**Figure 1.** IL-6 expression in skeletal muscle tissue of resting subjects (**A–C**) and exercising subjects (**D–H**). **A**, **B**) Resting subjects at 1/2 h (**A**) and 6 h (**B**) show no significant IL-6 immunostaining. **C**) Before exercise began, IL-6 expression was generally absent in the muscle tissue. **D**) By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed significantly increased IL-6 immunoreactivity. **E–G**) By 4.5 (**E**), 6 (**F**), and 9 h (**G**), the IL-6 expression was still significantly increased relative to that of resting muscle tissue. **H**) By 24 h, the IL-6 levels had decreased but was still clearly higher than those of resting muscle tissue. Scale bars: **A–H**) 50 μm."*

Udvalget konstaterer, at farvningen af snittene i det væsentlige fremstår som strukturelle gengivelser uden de karakteristika, der normalt lægges til grund for specifik farvning af et givet antigen. Udvalget finder endvidere, at figurens udsnit A-C fremstår svagere farvet end udsnittene D-H, der er ensartet mørkere i farveintensitet.

Udvalget bemærker, at udsnit A angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter en halv time og udsnit B angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter seks timer.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i udsnittene, at udsnit A og B udgør to halvdele af et billede, hvor den ene halvdel er roteret 180 grader i forhold til den anden. Udvalget finder på denne baggrund, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget bemærker, at udsnittene C-H angiveligt viser udsnit af biopsier udtaget sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i de enkelte udsnit, at udsnit E og D må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit E's overkant er en fortsættelse af strukturerne i overkanten af D (udsnit E er roteret 180° i forhold til udsnit D). Udvalget finder endvidere, at udsnit G og F tilsvarende må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit G's overkant er en fortsættelse af strukturerne i udsnit F's overkant (udsnit G er roteret 180° i forhold til udsnit F). Udvalget finder, at dette betyder, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget er af den opfattelse, at identifikation af de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed. Udvalget finder, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over arten af farvereaktion og dens beskrivelse i figurteksten og over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er roteret 180 °, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmateriale, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

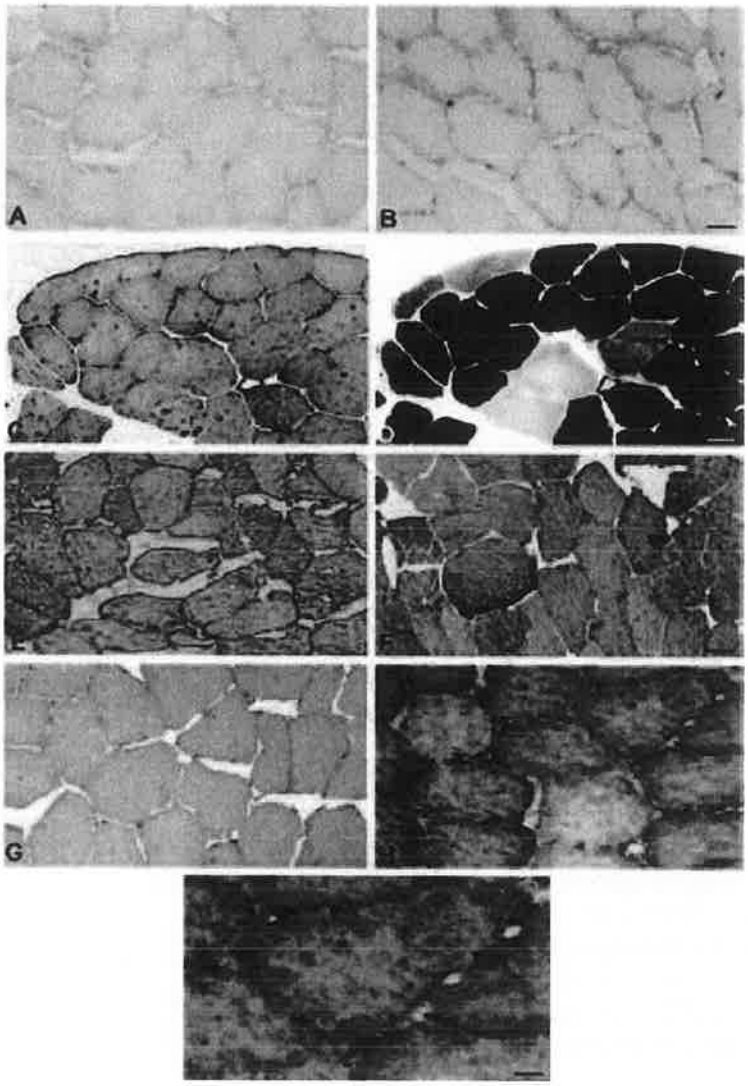
Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

7.17.2 Billedmaterialet i artikel 3

Udvalget bemærker, at figur 2 i artiklen viser 9 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, hvoraf de 8 angiveligt er farvet for IL-8 ved IHC. Udsnittene A, B, C, D, E, F og G stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 4, 5, 6, 9 og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 2 fra artikel 3:

Figur 2 fra *Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle.* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen. J. Physiol, Epub December 23, 2004. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.213231



Med figurteksten:

*"**Figure 2. IL-8 Immunohistochemical expression in skeletal muscle tissue before and after 3 h of bicycle exercise***
A, before the exercise began IL-8 expression was almost absent in the muscle tissue. B, By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed a comparable IL-8 expression relative to the level seen before exercise. C, by 4.5 h after exercise, the IL-8 expression was significantly increased in the skeletal muscle tissue, which showed a high level of IL-8 both in general in the cytoplasm and related to the cell membranes, as well as in vessels in the muscle. D, ATPase-stained section. This is the neighbouring section to that seen in C. By comparing C and D. it is seen that both muscle fibre types express IL-8 after exercise. E and F, IL-8 expression was still very high, and peaked at 6 (E) and 9 h (F) following the bicycle exercise. G, after 24h, the levels of IL-8 protein had decreased again, and the staining appeared homogeneous and mildly increased in the fibres. H and I, higher magnification of skeletal muscle tissue at 9 h fol-

lowing exercise. As shown, IL-8 protein is mainly expressed in the cytoplasm, and it is also expressed in the membranes, including the nuclei. We also detected intermittently vascular IL-8 expression in the vessel endothelium of the muscle tissue. Scale bars; A-G, 50 μm; H, 29 μm; I, 14 μm."

Ved en sammenligning af udsnit A (før træning) og G (24 timer efter træning) konstaterer udvalget, at der foreligger udtalte sammenfald af strukturelle elementer, der indebærer, at de to udsnit efter udvalgets opfattelse må stamme samme snit. Udvalget finder derfor, at udsnittene ikke kan repræsentere forskellige tidspunkter, som det angives i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er ændret i farvetone og rykket en smule, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmaterialet, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

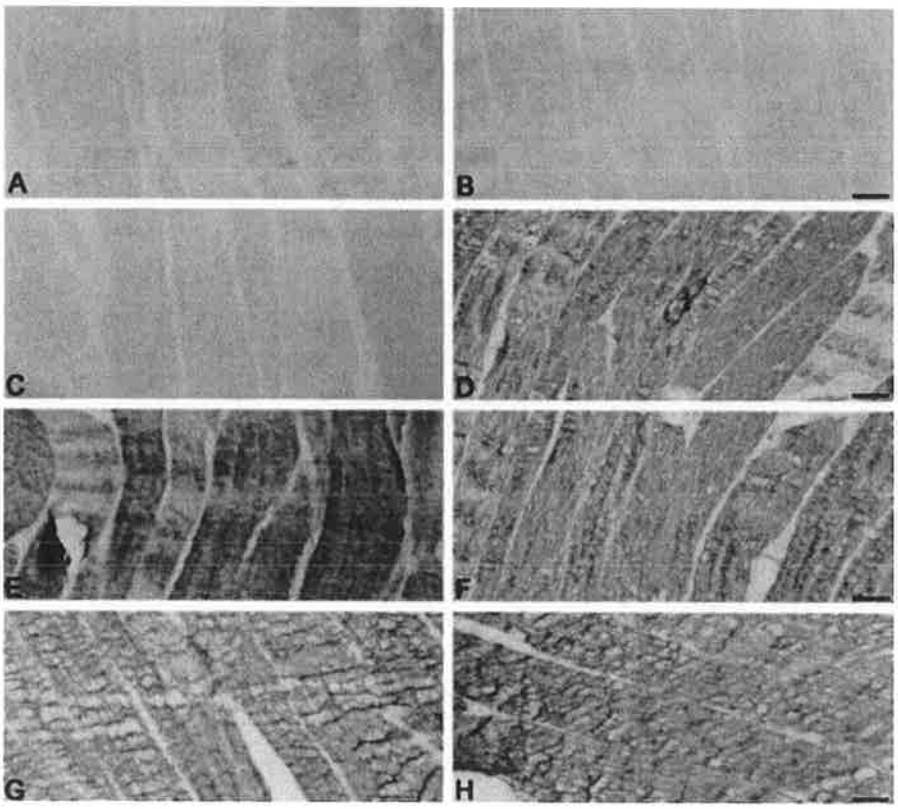
Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

7.17.3 Billedmaterialet i artikel 4

Udvalget bemærker, at figur 3 viser udsnit af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet ved IHC for den oksidative stress-markør NITT svarende til forskellige tidspunkter efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 4:

Figur 3 fra *Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres.* Penkowa M, Keller C, Keller P, Hidalgo J' Giralt, Pedersen BK. Exp. Physiol. 2005 Jul;90(4):477-86. Epub 2005 Jan 7. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.029371



Med figurteksten:

*"**Figure 3. Immunoreactivity for oxidative stress marker NITT in muscle tissue of resting (A and B) and exercising (C–H) subjects***
A and B, resting subjects at 0 h (A) and 6 h (B) show no signs of oxidative stress as NITT staining is absent. C, before exercise began, NITT immunoreactivity was generally absent in skeletal muscles. D, by 3 h when the exercise had just ended, the muscle tissue showed notably increased NITT immunostaining. E, by 4.5 h the NITT immunoreactivity peaked. F–H, by 6 h (F), 9 h (G), and 24 h (H), NITT levels in skeletal muscle decreased relative to those seen by 4.5 h. However, the NITT staining was still clearly increased when compared with resting muscle. Scale bars, 50 μm."

Udsnittene D og F repræsenterer muskulaturen henholdsvis 3 og 6 timer efter træning. Ved nærmere inspektion af de to udsnit finder udvalget, at vævsstrukturerne i underkanten af udsnit D fortsætter i overkanten af udsnit F, hvilket indebærer, at de to udsnit stammer fra samme vævssnit og dermed ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter, som det er angivet i artiklen. Udvalget finder endvidere, at udsnittene A, B og C udgør dele af samme billede og således ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter som angivet i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle

sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på billedmanipulationen. Udvalget bemærker hertil, at særligt figur 3D og F i artikel B ganske tydeligt fremstår som ét snit delt i to (taget fra artikel A), og at figur 3A, B og C i artikel B har fuldstændig identisk farvetone og viser ensartede strukturer. Indklagede har således efter udvalgets opfattelse ikke udvist den fornødne omhu, der kræves af den ledende forfatter i forbindelse med gennemlæsning og redigering af endelige manuskripter inden disse sendes ind til tidsskrifter.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet udvalget ved denne vurdering har lagt vægt på, at Indklagede er underlagt en særlig ansvarsvurdering som den ledende forfatter af artiklen, og da figuren ganske tydeligt fremstår som manipuleret, jf. ovenfor.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af denne artikel.

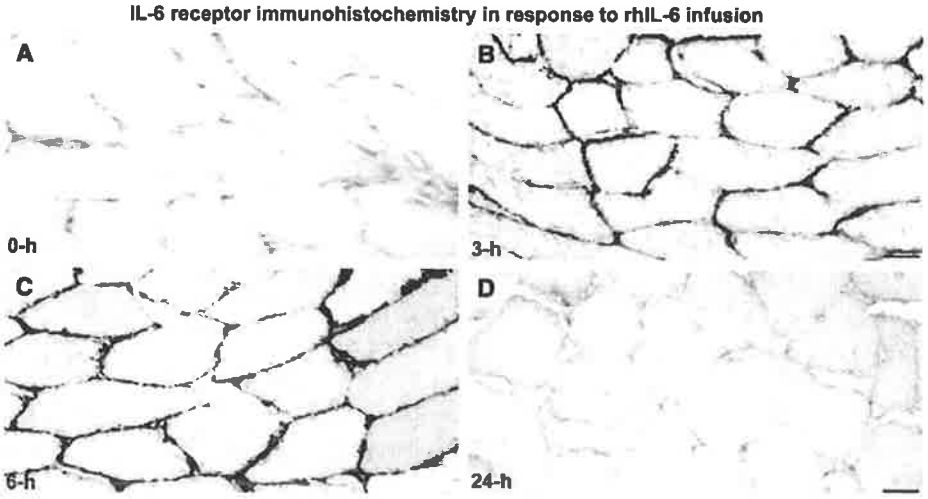
I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 4 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklens budskab, idet den manipulerede figur er af afgørende betydning for artiklens resultater, der således bliver misvisende pga. manipulationen.

7.17.4 Billedmaterialet i artikel 5

Udvalget bemærker, at figur 3 i artiklen viser udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6-receptorer ved IHC. Udsnittene A, B, C, og D stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 6, og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 5:

Figur 3 fra *Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6*. Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen. FASEB Journal, Epub April 18, 2005. DOI: 10.1096/fj.04-3278fje



Udvalgene Vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Med figurteksten:

*"**Figure 3.** IL-6 receptor protein following rhIL-6 infusion (n=6+6). Protein staining of the IL-6 receptor increases in response to an rhIL-6 infusion with staining being located to the muscle fiber membranes. The staining is most pronounced at 3 and 6 h and has returned to prelevels at the 24-h time-point. **A)** 0 h; **B)** 3 h; **C)** 6 h; and **D)** 24 h. Scale bars (**A–D**): 30 μm."*

Udvalget bemærker, at der i modsætning til figurerne i artikel 1, 3 og 4 tilsyneladende ikke foreligger manipulation inden for samme figur i artikel 5.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede som ledende forfatter af artiklen ikke burde have opdaget billedmanipulationen i artikel 5, da dette ville kræve en sammenligning med figur 2 i artikel 3.

Udvalget finder således ikke grundlag for at fastslå, at Indklagede i forbindelse med gennemlæsning og redigering af denne artikel har handlet groft uagtsomt.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

8 Sammenfatning

Udvalget finder sammenfattende, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved følgende forhold:

1. Manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og en anden artikel med Indklagede som forfatter, hvorfra resultater sammenholdes og inddrages i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5 til understøttelse af artiklernes konklusioner. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes sammenhæng, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne re-

sultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 4. Se nærmere afsnit 7.16.1 og 7.16.2.

2. Manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgår i artikel 3 og 5, da læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3 og 5 er sket en uoplyst selektion af forsøgspersoner, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2. Se nærmere afsnit 7.16.1.

3. Manglende oplysninger i artikel 12 om, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra en tidligere artikel (artikel 8) og således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artikel 12's metodeafsnit, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1. Se nærmere afsnit 7.16.4.

4. Manipulation af billedmateriale i artikel 4. Billedmanipulationen er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 1 vedrørende manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 4 og 5 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel. Udvalget lægger således til grund, at Indklagede bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse. Udvalget bemærker, at Indklagede i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis i de pågældende artikler er valgt bevidst.

Udvalget finder endvidere, at Indklagede i forbindelse med punkt 2 vedrørende manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3 og 5 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel, og idet Indklagede i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis er valgt bevidst.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 3 vedrørende manglende oplysninger om oprindelsen af 8 forsøgspersoner i artikel 12, og at disse forsøgspersoner således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit, har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var co-director af artiklen og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra artikel 8. Indklagede burde således ved en gennemlæsning af artiklen have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 4 i relation til det manipulerede billedmateriale i artikel 4 har handlet groft uagtsomt, da Indklagede som ledende forfatter af denne artikel burde have opdaget og reageret på den tydelige manipulation.

Udvalget finder sammenfattende, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5 og 12, jf. § 2 i UVVU-bekendtgørelsen.

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010 om forskningsrådgivning m.v.

[UDKAST TIL AFGØRELSE – SLUT]

Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand
Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed

Bilag 38
Advokat, dr.jur.
Eigil Lego Andersen

Uddannelses- og Forskningsministeriet

Professor Bente Klarlund Pedersen
Center for Inflammation og Metabolisme (CIM)
Rigshospitalet 7641
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Blegdamsvej 9, 2100 København

Sendes pr. post til advokat Eigil Lego Andersen og pr. e-mail til ela@nnlaw.dk

Gentoptagelse af sagen afgjort den 18. december 2013 af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning i klage af 19. juli 2011 mod Bente Klarlund Pedersen

28. august 2014

Styrelsen for Forskning og Innovation
Sekretariatet for UVVU

Bredgade 40
1260 København K
Tel. 3544 6200
Fax 3544 6201
Mail fi@fi.dk
Web www.ufm.dk

CVR-nr. 1991 8440

Ref.-nr. 13/015703-167

Indhold

1 INDLEDNING 2
2 AFGØRELSE 4
3 RESUMÉ 5
4 SAGSFREMSTILLING 7
5 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER 12
5.1 GENERELT 12
5.2 ARTIKEL 1 17
5.3 ARTIKEL 2 20
5.4 ARTIKEL 3 24
5.5 ARTIKEL 4 27
5.6 ARTIKEL 5 29
5.7 ARTIKEL 6 32
5.8 ARTIKEL 7 34
5.9 ARTIKEL 8 35
5.10 ARTIKEL 9 37
5.11 ARTIKEL 10 40
5.12 ARTIKEL 11 42
5.13 ARTIKEL 12 44
5.14 PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER I FORBINDELSE MED GENOPTAGELSE AF SAGEN TIL FORNYET BEHANDLING 48
6 REGELGRUNDLAG 52
7 VURDERING 53
7.1 UDVALGETS SAMMENSÆTNING 54
7.2 UREDELIGHEDSBEGREBET 56
7.3 FORFATTERANSVAR 59
7.4 ARTIKEL 1 61
7.5 ARTIKEL 2 61
7.6 ARTIKEL 3 62
7.7 ARTIKEL 4 64

7.8 ARTIKEL 5 66
7.9 ARTIKEL 6 68
7.10 ARTIKEL 7 68
7.11 ARTIKEL 8 69
7.12 ARTIKEL 9 70
7.13 ARTIKEL 10 72
7.14 ARTIKEL 11 73
7.15 ARTIKEL 12 74
7.16 ANVENDELSE AF DET SAMME VIDENSKABELIGE BIOPSIMATERIALE I FLERE VIDENSKABELIGE ARBEJDER 78
7.17 DET GENANVENDTE OG/ELLER MANIPULEREDE BILLEDMATERIALE 93
8 SAMMENFATNING 100
9 KLAGEVEJLEDNING 102

1 Indledning

Ved e-mail af 19. juli 2011 henvendte Henrik Galbo (Klager) sig til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). Klager indklagede Bente Klarlund Pedersen (Indklagede) for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

1. *FASEB Journal, Epub September 4, 2003: Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise* Milena Penkowa, Charlotte Keller, Pernille Keller, Sune Jauffred, and Bente Klarlund Pedersen.
2. *J Physiol. 558: 633-645, 2004: Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle* Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjoberg LB, and Pedersen BK.
3. *J. Physiol, Epub December 23, 2004: Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen.
4. *Experimental Physiology, Epub January 7, 2005: Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres* Milena Penkowa, Pernille Keller, Charlotte Keller, Juan Hidalgo, Mercedes Giralt, and Bente Klarlund Pedersen.
5. *FASEB Journal, Epub April 18, 2005: Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6* Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen.
6. *Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, and Pedersen BK.
7. *J Appl Physiol 101: 817 – 825, 2006: The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles* Plomgaard P, Penkowa M, Leick L, Pedersen BK, Saltin B, and Pilegaard H.

8. *Exp Physiol 92: 233-240, 2007: Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle* Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, Zankari A, Nielsen S, and Pedersen BK.
9. *Lung 185: 161-171, 2007: Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases* Petersen AM, Penkowa, Iversen M, Frydelund-Larsen L, Andersen JL, Mortensen J, Lange P, and Pedersen BK.
10. *J Physiol 584:305-312, 2007: Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition* Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, Pilegaard H, and Pedersen BK.
11. *Diabetologia 50: 2562-2571, 2007: Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes* Plomgaard P, Nielsen AR, Fischer CP, Mortensen OH, Broholm C, Penkowa M, Krogh-Madsen R, Erikstrup C, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, and Pedersen BK.
12. *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Sagen har været behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelighed uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (Udvalget). Et udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har været i høring hos sagens parter, jf. § 13, stk. 3, i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om UVVU som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen). Parternes bemærkninger til afgørelsesudkastet blev inddraget i afgørelsen af 18. december 2013, i det omfang høringssvarene indeholdt nye væsentlige oplysninger, jf. afsnit 5.

Indklagede har siden udsendelse af udkast til afgørelse af 25. juni 2013 været repræsenteret ved advokat Eigil Lego Andersen.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013. I januar og februar 2014 modtog udvalget henvendelser fra Indklagede og to medforfattere, Henriette Pilegaard og Peter Plomgaard, bl.a. vedrørende artikel 6, 7 og 10 i sagen. Henvendelserne indeholdt nye oplysninger vedrørende disse tre artikler, og udvalget genoptog på denne baggrund og efter nærmere korrespondance med sagens parter, jf. afsnit 4, sagen til fornyet behandling, jf. § 14 i UVVU-bekendtgørelsen.

Et udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen har været i høring hos sagens parter. Udvalget finder, at parternes høringssvar ikke indeholder nye oplysninger eller andet, som giver udvalget anledning til at ændre udvalgets konklusioner i afgørelsesudkastet af 9. maj 2014. Parternes synspunkter i høringssvarene gengives i afsnit 5.14, og udvalgets eventuelle bemærkninger hertil fremgår af de relevante underafsnit til afsnit 7 i udvalgets endelige afgørelse efter genoptagelse, som følger nedenfor. Udvalget har endvidere tilrettet udvalgets vurdering under afsnit 7.1.

Kopi af afgørelsen sendes samtidig hermed til Klager.

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5 og 12, jf. § 2 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen)

Udvalget finder således:

1. At Indklagede i artikel 4 og 5 forsætligt har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 4, ved ikke at oplyse om, at biopsimaterialet stammer fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og i en anden artikel med Indklagede som forfatter. Læseren forholdes i disse konkrete tilfælde viden om, at resultater baseret på samme forsøgspersoner anvendes til at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5. Se nærmere afsnit 7.16.1 og 7.16.2.

Styrelsen for Forskning og Innovation

2. At Indklagede i artikel 3 og 5 forsætligt har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2, ved ikke at oplyse om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgår i artikel 3 og 5. Læseren forholdes herved viden om, at der er foretaget en selektion af forsøgspersoner. Se nærmere afsnit 7.16.1. og 7.16.2.

3. At Indklagede i artikel 12 ved grov uagtsomhed har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1, ved ikke at oplyse om, at 8 forsøgspersoner stammer fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8), og således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artikel 12's metodeafsnit. Se nærmere afsnit 7.16.4.

4. At Indklagede i artikel 4 ved grov uagtsomhed har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1, ved at undlade at reagere på den tydelige billedmanipulation i artiklen. Se nærmere afsnit 7.17.3.

Udvalget orienterer Indklagedes arbejdsgiver, Københavns Universitet og Rigshospitalet, og vedlægger i den forbindelse kopi af denne afgørelse, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 1, nr. 1.

Udvalget henstiller, jf. § 15, stk. 1, nr. 2, i UVVU-bekendtgørelsen, at følgende videnskabelige artikel trækkes tilbage, eller at oplysningerne i artiklen berigtiges (eksempelvis ved et erratum):

Artikel 12 – *Diabetologia 52: 1409-1418, 2009: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase* Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Brue CR, Krabbe KS, Prelovsek T, Åkerstrøm T, Yfanti C, Broholm

C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, and Febbraio MA.

Udvalget bemærker, at Indklagede har rettet henvendelse til de respektive tidsskrifter for at få trukket artikel 3, 4 og 5 tilbage. Udvalget foretager sig derfor ikke yderligere vedrørende disse artikler.

Udvalget sender kopi af afgørelsen til de tidsskrifter, hvor artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12 er publiceret, da disse tidsskrifter modtog kopi af afgørelsen af 18. december 2013.

Afgørelsen er truffet enstemmigt af Lise Wogensen Bach, Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik, Ole Haagen Nielsen og Jens Overgaard og Henrik Gunst Andersen (formand).

3 Resumé

I juli 2011 indsendte en professor ved et dansk universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed i tolv publicerede artikler (artikel 1-12), alle udført med deltagelse af en forsker (Indklagede) ansat på en dansk forskningsinstitution. Klagen vedrørte forskning indenfor det sundhedsfaglige felt og blev derfor behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (udvalget).

Klager påstod, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsaktiviteter i artiklerne, idet der bl.a. var foretaget urigtig beskrivelse af forsøgspersoner, uoplyst anvendelse af samme biopsimateriale og forsøgspersoner, manipulation med billedmateriale, fejlagtig og vildledende præsentation af data, samt en række andre forhold.

Indklagede gjorde gældende, at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i de af Klager påståede tilfælde.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013. Udvalget fandt ved afgørelsen af 18. december 2013, at der forelå videnskabelig uredelighed i seks af de tolv indklagede artikler (artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12).

I januar og februar 2014 indsendte Indklagede og to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 nye oplysninger til udvalget, idet Indklagede og de to medforfattere anførte, at udvalget havde misforstået faktum vedrørende artikel 6, 7 og 10 i afgørelsen af 18. december 2013. De to medforfattere indsendte til støtte herfor nyt materiale til udvalget. På baggrund af de nye oplysninger og efter anmodning fra Indklagede genoptog udvalget sagen i februar 2014.

Ved afgørelsen efter genoptagelsen af sagen fandt udvalget, at der i modsætning til den tidligere afgørelse af 18. december 2013 ikke forelå videnskabelig uredelighed i artikel 6 og 7 i form af uoplyst selektion af forsøgspersoner, samt at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i artikel 4 i form af manglende oplysninger om, at visse målinger alene blev udført på en udvalgt del af forsøgspopulationen.

Udvalget fandt ved afgørelsen efter genoptagelse af sagen, at der fortsat forelå videnskabelig uredelighed i følgende fire tilfælde:

1. *manglende oplysninger i artikel 4 og 5, om at biopsimaterialet stammede fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og i en anden artikel med Indklagede som forfatter, da læseren herved blev forholdt viden om, at resultater baseret på samme forsøgspersoner blev anvendt til at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5;*

2. *manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgik i artikel 3 og 5, da læseren herved blev forholdt viden om, at der var foretaget en selektion af forsøgspersoner;*

3. *manglende oplysninger i artikel 12 om, at 8 forsøgspersoner stammede fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8) og således havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der blev beskrevet i artikel 12's metodeafsnit;*

4. *manipulation af billedmateriale i artikel 4.*

Vedrørende anvendelse af biopsimateriale fra tidligere studier, som også er indgået i andre artikler, konstaterede udvalget, at der ikke foreligger en entydig praksis for, at der generelt oplyses eksplicit om forsøgsmateriales oprindelse, herunder tidligere anvendelse i andre artikler. Udvalget fastslog dog, at de konkrete omstændigheder vedrørende en given artikel kan medføre, at der efter god videnskabelig praksis skal oplyses eksplicit om forsøgsmaterialets oprindelse i den pågældende artikel.

Ad 1
Udvalget fandt, at de manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra de samme forsøgspersoner, som indgik i tidligere studier, var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der for at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5 i diskussionsafsnittet refereres til resultater fra tidligere artikler (artikel 1 og en anden artikel med Indklagede som forfatter) baseret på samme forsøgsmateriale, uden at læseren oplyses om, at det er det samme forsøgsmateriale, der ligger til grund for artiklerne. Læseren forholdes derved oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed i de forskellige artikler.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet forsætligt vedrørende disse manglende oplysninger, idet Indklagede under sagen har oplyst, at Indklagede ikke mener, at der i de pågældende tilfælde skal gives eksplicit oplysning i hver artikel om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie. Indklagede har endvidere i forbindelse med genoptagelse af sagen anført, at den pågældende praksis med ikke at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse er valgt bevidst.

Ad 2
Udvalget fandt, at de manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier, var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der i artikel 3 og 5 (exercise-studiet) alene er inkluderet 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner, og i artikel 5 (infusions-studiet) alene er inkluderet 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner, uden at læseren oplyses om, at en selektion af forsøgspersoner har fundet sted.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet forsætligt vedrørende disse manglende oplysninger, idet Indklagede under sagen har oplyst, at Indklagede ikke mener, at der i de pågældende tilfælde skal gives eksplicit oplysning i hver artikel om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie. Indklagede har endvidere i forbindelse med genoptagelse af sagen anført, at den pågældende praksis med ikke at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse er valgt bevidst.

Ad 3
Udvalget fandt, at det udgjorde et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der i artikel 12 ikke var givet oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse, da det således ikke fremgik af artiklen, at en gruppe forsøgspersoner stammede fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8) og havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der var beskrevet i artikel 12's metodeafsnit.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet groft uagtsomt vedrørende dette forhold, idet Indklagede var ledende forfatter af artikel 12 og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra en anden artikel med Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8). Indklagede burde således i kraft af sin rolle i forbindelse med udarbejdelse af manuskriptet til artikel 12 have reageret på de mangelfulde oplysninger om forsøgspersoner i artiklen.

Ad 4
Udvalget fandt, at der i fire artikler (artikel 1, 3, 4 og 5) forelå manipulation med billedmateriale, hvilket udvalget med henvisning til en anden afgørelse vedrørende samme forhold i samme artikler, har fundet er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. I de pågældende artikler er der således anvendt samme snit til at illustrere forskellige proteiner, hvilket er søgt sløret ved ændringer i farvetoner og rokering af billederne.

Udvalget fastslog indledningsvis, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens samlede indhold. I den forbindelse var det udvalgets opfattelse, at den ledende forfatter af artiklen har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift.

Udvalget konkluderede på denne baggrund, at Indklagede har handlet groft uagtsomt i relation til billedmanipulationen i én af de fire artikler, da det fremgik tydeligt af den pågældende figur i artiklen, at denne var blevet manipuleret. Dette burde Indklagede have opdaget og reageret på under hensyn til sin rolle som ledende forfatter af artiklen. Udvalget fandt, at billedmanipulationen i de resterende tre artikler ikke fremstod med samme tydelighed, og Indklagede havde derfor ikke handlet groft uagtsomt i forbindelse med disse tre artikler.

De resterende klagepunkter
I forhold til de resterende klagepunkter fandt udvalget, at en række af disse ikke var udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis og dermed ikke kunne betragtes som videnskabelig uredelighed, og at flere klagepunkter vedrørte videnskabelige teoriers holdbarhed eller forskningens kvalitet, hvilket ikke hører under UVVU's kompetenceområde.

Sammenfatning
Sammenfattende fandt udvalget, at der forelå videnskabelig uredelighed i forbindelse med fire ud af de tolv artikler, som der var klaget over til UVVU. Udvalget konstaterede, at Indklagede har rettet henvendelse til tidsskrifterne for at få trukket tre af de fire artikler tilbage (artikel 3, 4 og 5). Udvalget valgte derfor ikke at foretage sig yderligere angående disse artikler. I forhold til den resterende artikel (artikel 12) henstillede udvalget, at artiklen enten trækkes tilbage, eller at de mangelfulde oplysninger i artiklen korrigeres i form af et erratum.

4 Sagsfremstilling

Ved e-mail af 19. juli 2011 sendte Klager en klage over Indklagede til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). E-mailen var vedhæftet rapporten *"Re: The Penkowa fraud case"*, som også blev sendt til Københavns Universitet. I rapporten påstår Klager, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler.

Klagen blev taget under behandling af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (udvalget).

Ved e-mail af 9. august 2011 sendte Indklagede uopfordret en svarrapport til udvalget. Rapporten blev tillige sendt til udvalget ved brev af 12. august 2011 vedlagt det relaterede bilagsmateriale på et USB-stik.

Ved e-mail af 16. august 2011 anmodede sekretariatet for UVVU Indklagede om at sende eventuelle yderligere bemærkninger til Klagers rapport.

Ved e-mail af 16. august 2011 oplyste Indklagede, at Indklagede ikke havde bemærkninger udover dem, Indklagede havde fremsat i svarrapporten.

Ved brev af 17. august 2011 sendte Klager et brev til sekretariatet bilagt diverse artikler.

Der var efterfølgende en e-mail korrespondance mellem Indklagede og sekretariatet, idet der på USB-stikket var filer i PZF-format, som ikke kunne læses. Korrespondancen endte med, at Indklagede ved e-mail af 31. august 2011 trak USB-stikket tilbage, idet USB-stikket indeholdt originale humane data, som Indklagede ikke ønskede at sende rundt. Indklagede sendte ved brev af 7. september 2011 et nyt USB-stik med bilagsmateriale til klagen. I dette materiale var førnævnte originale humane data udeladt, men Indklagede fremhævede samtidig, at disse data var til udvalgets rådighed.

Ved brev af 30. september 2011 sendte sekretariatet Indklagedes svarrapport med bilag i høring hos Klager. Ved e-mail af henholdsvis 10. oktober og 7. november blev høringsfristen forlænget.

Ved e-mail af 14. november 2011 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til Indklagedes svarrapport.

Ved e-mail af 18. november 2011 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger i høring hos Indklagede.

Ved e-mail af 22. november 2011 modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger samt bilag.

Ved e-mail af 24. november 2011 sendte sekretariatet Indklagedes bemærkninger til Klager til orientering.

Ved e-mail af 26. november 2011 modtog sekretariatet yderligere bemærkninger fra Indklagede.

Ved e-mail af 8. december 2011 sendte sekretariatet Indklagedes yderligere bemærkninger til Klager til orientering.

Ved e-mail af 25. juni 2013 sendte sekretariatet udkast til afgørelse af 25. juni 2013 i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger 15. august 2013.

Ved e-mail af 15. august 2013 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013.

Ved brev af 15. august og e-mail af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013. Indklagede anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 22. august 2013 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Indklagede. Sekretariatet sendte samtidig Indklagedes bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Klager.

Ved e-mail af 13. september 2013 og brev af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. september 2013 modtog sekretariatet Klagers afsluttende bemærkninger. Klager anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 4. oktober 2013 og brev af samme dato anmodede Indklagede om en frist til at knytte kommentarer til Klagers afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. oktober 2013 og brev af samme dato henstillede Indklagede, at udvalget tog kontakt til tidsskriftet Diabetologia, idet Indklagede i den forbindelse anførte, at det må antages, at der herved kan fremkomme oplysninger af væsentlig betydning for sagen.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Klager afviste formanden for UVVU Klagers anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Klager frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Indklagede afviste formanden for UVVU Indklagedes anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst

omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Indklagede frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013. Formanden afviste samtidig at tage kontakt til Diabetologia, da det ikke fremgik nærmere, hvilke oplysninger der er tale om, samt hvorledes en sådan henvendelse forventes at tilføre sagen væsentligt nyt. Formanden bemærkede hertil, at Indklagede selv kunne tage kontakt til tidsskriftet.

Ved brev af 23. oktober 2013 anmodede Indklagede formanden for UVVU om at træffe særskilt afgørelse om, hvilke personer der som udvalgsmedlemmer og suppleanter kan medvirke ved sagens behandling, samt hvilket uredelighedsbegreb der skal lægges til grund ved sagens behandling.

Ved brev af 29. oktober 2013 besvarede formanden for UVVU Indklagedes brev af 23. oktober. Formanden oplyste i den forbindelse, at han ikke fandt grundlag for at udskille de pågældende spørgsmål til selvstændig afgørelse, og at spørgsmålene vil blive inddraget i den endelige afgørelse.

Ved brev af 7. november 2013 modtog udvalget Indklagedes afsluttende skriftlige indlæg.

Ved e-mail af 8. november 2013 modtog udvalget Klagers afsluttende skriftlige indlæg.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013.

Ved e-mail af 20. december 2013 modtog udvalget kopi af brev fra to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 (i det følgende benævnt "de to medforfattere") til tidskriftet Journal of Applied Physiology, hvor de to medforfattere anfører, at udvalget har taget fejl i afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til selektion af forsøgspersoner i artikel 6 og 7.

Ved e-mail af 3. januar 2014 modtog udvalget kopi af brev fra de to medforfattere til redaktørerne ved tidskrifterne Journal of Applied Physiology og Exercise Immunology Review. Som bilag til brevet var vedlagt patientjournaler vedrørende forsøgspersonerne, der optræder i artikel 6, 7 og 10. I brevet anfører de to medforfattere, at udvalgets forståelse af fakta vedrørende artikel 6, 7 og 10 i afgørelse af 18. december 2013 er fejlagtig. De anfører således, at der ikke er sket en selektion af forsøgspersoner i artikel 6 og 7, men at der i artikel 6 og 7 optræder de samme 7 forsøgspersoner, som fik udtaget biopsier i januar 2005, og at der i artikel 10 optræder 14 forsøgspersoner, som udgøres af de 7 forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere 7 forsøgspersoner som fik udtaget biopsier i februar/marts 2006.

Ved e-mail af 3. januar 2014 modtog udvalget til orientering en skrivelse fra Indklagede vedrørende afgørelse af 18. december 2013. Skrivelsen indeholder Indklagedes bemærkninger til afgørelsen af 18. december 2013, herunder bl.a. at udvalget efter Indklagedes opfattelse har taget fejl af fakta vedrørende artikel 6, 7 og 10.

Ved e-mail af 7. januar 2014 modtog udvalget brev af samme dato fra de to medforfattere, hvor de anmoder udvalget om at berigtige afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til artikel 6, 7 og 10, samt om at tilbagetrække brevene fra udvalget til redaktørerne for Journal of Applied Physiology og Exercise Immunology Review.

Ved brev af 3. februar 2014 sendt via e-mail til sagens parter og de to medforfattere anmodede udvalget Indklagede og de to medforfattere om at bekræfte følgende forståelse af fakta vedrørende forsøgspersonerne i artikel 6, 7 og 10 baseret på de informationer, som udvalget havde modtaget fra Indklagede og de to medforfattere i januar 2014:

"I artikel 6 og 7 optræder syv forsøgspersoner (som er de samme personer i de to artikler). Biopsierne fra disse forsøgspersoner blev udtaget den 20. og 21. januar 2005, hvilket fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra Peter Plomgaard og Henriette Pilegaard (journalen for forsøgsperson nr. 7 indeholder på forsiden datoen 20-10-05. Der er tilsyneladende tale om en skrivefejl her, da blodprøverne på side 2 er dateret 21/01-05. Udvalget antager derfor, at biopsierne også er udtaget 21/01-05 for forsøgsperson nr. 7). Der eksisterede således alene materiale fra syv forsøgspersoner ved udarbejdelsen af artikel 6 og 7.

I artikel 10 optræder fjorten forsøgspersoner. Disse fjorten forsøgspersoner udgøres af de syv forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere syv forsøgspersoner som fik udtaget biopsier den 17. og 20. februar 2006 og den 3. marts 2006, hvilket ligeledes fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra Peter Plomgaard og Henriette Pilegaard."

Udvalget anmodede samtidig parterne og de to medforfattere om at komme med eventuelle bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne. Følgende fremgik således af brevet af 3. februar 2014 fra udvalget:

"Efter en indledende gennemgang af patientjournalerne, ser det endvidere umiddelbart ud til, at det ikke er alle biopsier fra de fjorten forsøgspersoner i artikel 10, som er blevet undersøgt ved histokemi og PCR og for protein:

- *Ved forsøgsperson nr. 3 er feltet for protein i Vastus og Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 5 er der angivet et minus i feltet for protein i Triceps og et minus i felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus*
- *Ved forsøgsperson nr. 9 er felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 14 er "ok" streget over i feltet for protein i Triceps, og der er i stedet angivet "No" i dette felt"*

Ved brev af 9. januar 2014 sendt via e-mail modtog udvalget de to medforfatteres bekræftelse af udvalgets forståelse af fakta i brev af 3. februar 2014, samt de to medforfatteres bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne.

Ved brev af 10. januar 2014 sendt via e-mail og almindelig post modtog udvalget Indklagedes bekræftelse af udvalgets forståelse af fakta i brev af 3. februar 2014, samt Indklagedes bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne og Indklagedes bemærkninger til en række andre forhold i afgørelsen af 18. december

2013. Indklagede anmodede samtidig udvalget om at genoptage sagen til fornyet behandling.

Ved brev af 10. januar 2014 sendt via e-mail modtog udvalget Klagers bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne og Klagers bemærkninger til en række andre forhold i afgørelsen af 18. december 2013.

Ved e-mails af 26. februar 2014 meddelte udvalget sagens parter, at sagen genoptages.

Ved brev af 24. marts 2014 indsendte Indklagede uopfordret et nyt indlæg i sagen. Indlægget blev ved e-mail af 28. marts 2014 sendt til Klager til orientering.

Ved e-mail af 2. april 2014 indsendte Indklagede kopi af en erklæring underskrevet af 76 forskere vedrørende visse af sagens klagepunkter.

Ved e-mail af 8. april 2014 indsendte Klager uopfordret et indlæg som svar på Indklagedes indlæg af 24. marts 2014.

Både Klager og Indklagede har under genoptagelsen anmodet om at få foretræde for udvalget. Disse anmodninger er afslået ved breve af 6. maj 2014 fra formanden for udvalget.

Ved e-mail af 22. april 2014 indsendte Indklagede kopi af et blog-indlæg forfattet af en dansk professor og redaktør omhandlende rækkefølgen af forfattere på en videnskabelig artikel. Indklagede indsendte samme dag via e-mail kopi af samme professors kommentar til en artikel vedrørende forfatteransvar og forholdet til ICMJE's[1] regler herom. Ved e-mail af 7. maj 2014 indsendte Indklagede kopi af en e-mail fra ICMJE til den pågældende professor angående ICMJE's fortolkning af kriterierne for forfatterskaber.

Ved e-mail af 9. maj 2014 sendte sekretariatet for UVVU udkast til afgørelse efter genoptagelse af sagen i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger 1. juni 2014.

Ved e-mail af 26. maj 2014 modtog sekretariatet en anmodning fra Indklagede om forlængelse af fristen for indgivelse af høringssvar. Fristen blev på denne baggrund forlænget til 8. juni 2014. Ved e-mail af 6. juni 2014 anmodede Indklagede om en yderligere kort forlængelse af fristen til 10. juni 2014 på grund af Pinse. Fristen blev derfor forlænget til 10. juni 2014.

Ved e-mail af 9. juni 2014 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til afgørelsesudkast af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen.

Ved e-mail af 10. juni 2014 modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger med bilag til afgørelsesudkast af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen. 11. juni 2014 modtog sekretariatet endvidere to yderligere bilag fra Indklagede som var omtalt i Indklagedes høringssvar af 10. juni 2014.

[1] International Committee of Medical Journal Editors

5 Parternes påstande og anbringender

I det følgende gengives de væsentligste af parternes mange påstande og anbringender. De uddybende bemærkninger, som fremgår af parternes uopfordret indsendte indlæg (af henholdsvis 24. marts og 8. april 2014) gengives alene i det omfang, der er tale om nye væsentlige forhold. Udvalget forholder sig endvidere ikke nærmere til den erklæring af 2. april 2014, som er indsendt af Indklagede, da den ikke findes at være af betydning for den konkrete sag.

I afsnit 5.14 gengives parternes synspunkter fra høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 i genoptagelse af sagen.

5.1 Generelt

5.1.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler. Klager gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Klager gør gældende, at materialet indikerer et omfattende genbrug af forsøgspersonpopulationer, vævsmateriale og data, uden at læseren informeres om dette.

Klager gør endvidere gældende, at genbruget bevidst eller ubevidst skjules for læseren.

Klager påstår, at de histokemiske data tydeligt indikerer bedrag, f.eks. ved at samme farvede snit bruges til at illustrere tilstedeværelsen af forskellige peptider eller samme peptid i forskellige situationer. Ifølge Klager præsenteres messengerRNA-data (mRNA-data) endvidere generelt på en sådan måde, at det faktiske udtryksniveau og dets hævdede overensstemmelse med histokemiske og andre data reelt ikke kan vurderes af læseren, der derved misledes.

Klager påstår, at data gennemgående er blevet behandlet med det formål at promovere egne hypoteser. Klager nævner i den forbindelse følgende eksempler:

- konklusioner finder enten ikke støtte i data eller overdrives
- modstridende data fra gruppen i andre publikationer ignoreres
- der er grundlag for mistanke om, at uønskede resultater er blevet ekskluderet

Klager gør gældende, at svagheder i arbejdet var så tydelige, at alle medforfattere burde have reageret herpå, selv hvis de ikke var involveret direkte i det aktuelle arbejde. Klager påstår i den forbindelse, at Indklagede havde et særligt ansvar, idet Indklagede var seniorforfatter på alle publikationer undtagen én artikel. Indklagede havde således hovedansvaret for tilrettelæggelse, gennemførelse og publicering af studierne og har samtidigt taget mere kredit for arbejdet.

Klager påstår endvidere, at Indklagede i lyset af tydeligheden af de nævnte mangler ved artiklerne valgte at lukke øjnene, hvilket tyder på bevidst bedrag.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at seniorforfatteren til en artikel bærer det overordnede ansvar for artiklen. Klager gør således gældende, at Indklagede bør bebrejdes, at Indklagede ikke som seniorforfatter var opmærksom på og korrigerede de mange forhold i artiklerne, der efter Klagers opfattelse kunne give anledning til mistanke om uredelighed.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager med henvisning til Vancouver-reglerne[2] endvidere gældende, at forfatterne til en artikel skal oplyse, om de har anvendt artiklens aktuelt benyttede forsøgspersoner tidligere. Klager anfører til støtte herfor, at denne gennemsigtighed i høj grad må kræves under hensyn til prøvematerialets holdbarhed. I den forbindelse gør Klager gældende, at Indklagede selv har indrømmet, at det er de samme forsøgspersoner, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 ("exercise-study") og i artikel 6, 7 og 10.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at det ikke bør have betydning for udvalgets uredelighedsvurdering, om et tidsskrift har accepteret en rettelse af oplysninger i en given artikel ved udstedelse af et erratum.

5.1.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed. Indklagede gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

Indklagede gør gældende, at i forhold til hvor indgribende eksperimenter med mennesker kan være for de individuelt deltagende forsøgspersoner, ville det være uetisk ikke at forsøge at få så meget som muligt ud af de prøver fra humant væv, man allerede har indsamlet. I den forbindelse gør Indklagede endvidere gældende, at nye videnskabelige spørgsmål kan opstå i kølvandet på de indledende publikationer, som studiet blev foretaget i forbindelse med. I sådanne tilfælde, kan man ifølge Indklagede benytte biologisk materiale, der har været opbevaret i en fryser.

Indklagede gør gældende, at det ved brug af samme materiale i flere artikler/studier er sædvanlig praksis at lave en reference til det tidligere publicerede studie i metodeafsnittet eller at give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel.

Indklagede er enig i, at forfatterne har brugt biologisk materiale fra samme testperson i mere end én artikel. Indklagede anfører endvidere, at det er korrekt, at forfatterne har inkluderet samme beskrivelse af muskelfibertyper i 3 artikler, fordi de betragtede sådan information som en beskrivelse af studiepopulationen.

Indklagede gør gældende, at forfatterne i visse tilfælde har forsømt at inkludere en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har refereret til andre artikler med samme materiale i resultat- og diskussionsafsnittene.

---

[2] International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (nu "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, andPublication of Scholarly Work in Medical Journals").

Indklagede påstår i denne forbindelse, at adskillige forskere inden for integrativ biologi, inklusiv Klager, har benyttet samme materiale i flere artikler.

Indklagede gør gældende, at Klagers gennemgående kritik af manglende overensstemmelse mellem mRNA-niveauer og proteinniveauer bygger på en forældet opfattelse af et centralt dogme i molekylærbiologien: DNA transskriberes til RNA, hvilket omsættes til protein. Indklagede påstår, at der er flere måder, hvorpå udtrykket af protein kan ændre sig uden store ændringer i mRNA.

Ifølge Indklagede er deres metode i forbindelse med interventionsstudier, hvorved præ-træning Ct-værdier normaliseres til 1 og Quantitative Polymerase Chain Reaction-data (qPCR-data) opnået i efterfølgende prøver udtrykkes som *"fold changes"*, almindelig praksis, når man leder efter en effekt af en intervention.

Indklagede anfører, at Klager tilsyneladende tror, at IHC er en kvantitativ teknik, hvilket ifølge Indklagede ikke er tilfældet. Indklagede gør gældende, at IHC ikke *per se* er en kvantitativ teknik, og at farvningsintensitet kan variere alt efter, hvilken procedure der anvendes.

Indklagede henviser til følgende påstand fra Klager: "In the discussion they concluded that it is likely that muscle-derived BDNF works in an autocrine and/or paracrine manner. They did not mention that this view was in conflict with the fact that they did not find any difference in release of BDNF to the medium in contraction-treated versus control C2C12 cells."

Indklagede påstår i denne forbindelse, at Klager er forvirret omkring basale endokrinologiske termer. Ifølge Indklagede er autokrin signalering en form for signalering, hvor en celle udskiller et hormon eller en kemisk budbringer, der binder til autokrine receptorer på samme celle, hvilket fører til ændringer i cellen. Parakrin signalering er en form for cellesignalering, hvor målcellen er nær den signaludløsende celle. Det faktum, at forfatterne ikke fandt en forøgelse af BDNF i cellemediet eller i dyrenes blodcirkulation, er grunden til, at de konkluderede, at effekterne hverken var parakrine, autokrine eller endokrine.

Ifølge Indklagede overser Klager gennem hele sin klage, at proteiner kan opreguleres i en muskelcelle uden at blive udskilt, eller at de kan udskilles uden at være involveret i en organ-til-organ signalering.

Indklagede gør gældende, at forfatterne, så snart de blev opmærksomme på, at visse IHC-billeder var blevet manipulerede, rapporterede de relevante artikler til UVVU, underrettede tidsskrifterne og trak artiklerne tilbage.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at det er det samme forsøgsmateriale, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 og i artikel 6, 7 og 10. Indklagede gør gældende, at det ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der ikke i disse artikler er henvist til, at samme forsøgsmateriale er anvendt i de respektive andre artikler. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:

- I forbindelse med et forskningsprojekt er der udtaget biopsier, der er delt i flere samples, så der kan udføres forskning på hver enkelt sample. Der er

således ifølge Indklagede tale om, at samples udtaget samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Disse samples skal beskrives i hvert enkelt projekt, hvilket kan ske direkte eller evt. indirekte ved en henvisning til oplysninger om tidligere projekt.

- Med henvisning til en skrivelse fra 70 danske forskere bilagt Indklagedes høringssvar gør Indklagede gældende, at det ikke er praksis ved ovennævnte procedure at henvise til tidligere anvendelse af prøvematerialet i hver enkelt artikel, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge. Indklagede henviser endvidere til eksemplerne i høringssvaret, hvoraf det ifølge Indklagede fremgår, at en række anerkendte forskere anvender samme praksis som Indklagede og således ikke eksplicit oplyser om tidligere anvendelse af samme prøvemateriale.
- Det må efter Indklagedes opfattelse afvises, at der er et krav i Vancouverreglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner.
- Ifølge Indklagede kan det ikke antages, at læseren af artikler som de foreliggende har en forventning om, at der er anvendt 'originalt' materiale.
- Ifølge Indklagede er der ingen statistiske problemer, ej heller hvad angår massesignifikans, ved at anvende samme biologiske materiale til testning af forskellige hypoteser, som publiceres i forskellige artikler.
- Indklagede anfægter udvalgets vurdering om, at det har betydning for forsøgsomstændighederne, at der oplyses om tidligere anvendelse af det biologiske materiale. Indklagede gør hertil gældende, at der tages højde for dag-til-dag variation ved muskelbiopsier til IHC og at nedbrydning af materialet ikke er et problem, at genbrug af materiale til mRNA-målinger ikke metodologisk har indflydelse på forsøgsresultaterne af de indklagede studier, og at det naturligvis er væsentligt, at biologisk materiale opbevares efter forskrifterne herfor, men at krydshenvisninger ikke i sig selv bidrager til at give læseren væsentlig specifik viden herom.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at der i forhold til de upræcise oplysninger, der optræder i artikel 3 og 12, og de modstridende oplysninger, der optræder i artikel 9, alene er tale om fejl og ikke uredelighed, og dette synspunkt finder ifølge Indklagede støtte i, at de pågældende tidsskrifter har accepteret, at fejlene rettes ved errata.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægter Indklagede udvalgets vurdering af, at Indklagede burde have opdaget billedmanipulation i artikel 1, 3 og 4. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:

- Indklagede bestrider udvalgets vurdering af, at figurteksternes omtale af kvantitative forskelle burde have givet Indklagede anledning til at undersøge billederne nærmere. Indklagede anfører, at udvalget har misforstået Indklagedes opfattelse af IHC-metoden. Indklagede er således af den opfattelse, at IHC-metoden ikke som sådan er kvantitativ, dvs. at metoden ikke giver en numerisk endsige akkurat mængde eller koncentration, men derfor kan man godt med øjet se eksempelvis "increased expression". Ifølge Indklagede er de vendinger, der anvendes i figurteksterne, præcis sådanne vage udtryk, som ofte anvendes i forbindelse med kvalitative eller

semikvantitative analyser, og dette giver således ikke anledning til særligt at undersøge figurerne nærmere.
- Indklagede havde på tidspunktet for artiklernes tilblivelse ingen mistanke om, at Milena Penkowa (Herefter betegnet "Medforfatter 1"), der ifølge Indklagede forestod IHC i artiklerne, skulle have manipuleret med de pågældende billeder. De pågældende IHC-resultater var endvidere ikke i modstrid med, hvad man i videnskabelig sammenhæng kunne have forventet.
- Indklagede havde ikke en seniorrolle i forhold til Medforfatter 1.
- Indklagede giver en kronologisk gennemgang af de omstændigheder, der førte til anmeldelse til UVVU af de pågældende artikler og Medforfatter 1's påståede uredelighed. Ifølge Indklagede viser denne gennemgang, at det var utrolig svært at opdage billedmanipulationen, og at det derfor ikke kan karakteriseres som groft uagtsomt, at Indklagede ikke opdagede manipulationerne.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 bestrider Indklagede at have haft et særligt ansvar som 'ledende seniorforfatter'. Indklagede gør således gældende, at Indklagede i forhold til de relevante artikler alene har været sidsteforfatter (ikke af alle) og i visse tilfælde korresponderende forfatter, men Indklagede har ikke haft en særlig rolle som 'guarantor', som dette udtryk anvendes i Vancouver-reglerne. Indklagede gør endvidere gældende, at det ikke kan inddrages i ansvarsvurderingen, om Indklagede har været korresponderende forfatter eller ej. Indklagede anfægter således udvalgets vurdering af, at Indklagede har handlet groft uagtsomt.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke kan deltage i sagens behandling, idet uddannelses- og forskningsministeren efter Indklagedes opfattelse ikke havde hjemmel til at forlænge disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af sagen efter udløb af deres beskikkelsesperiode den 31. januar 2012. Indklagede har den 16. oktober 2013 anlagt retssag mod uddannelses- og forskningsministeren og udvalget med påstand om, at de pågældende medlemmer og suppleant ikke er/var berettiget til at deltage i sagens behandling, og Indklagede har henstillet, at udvalget sætter sagen i bero på udfaldet af retssagen.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at udvalget ved vurderingen af artiklerne i sagen skal anvende det uredelighedsbegreb, der var gældende på tidspunktet for artiklernes tilblivelse. Indklagede gør hertil gældende, at der er sket en væsentlig skærpelse af begrebet over tid, bl.a. således at den tidligere utilbørlighedsbetingelse er slettet og begrebet "alvorlige brud på god videnskabelig praksis" er blevet inddraget under definitionen af videnskabelig uredelighed.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at afgørelsesudkastet ikke indeholder en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2.

5.2 Artikel 1

5.2.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise"*

Klager gør gældende, at Interleukin-6-farvningen (IL-6-farvningen), set efter træning, var overraskende høj i betragtning af den fuldstændige mangel på farvning i hvile, og at det ikke var klart, hvordan snittene blev udvalgt til illustration af resultaterne efter træning. Klager anfører, at billedteksten til den centrale figur 1 nævner trænende forsøgspersoner, men ifølge Klager er det ikke korrekt at medtage snit fra mere end én forsøgsperson, idet der kun vises ét snit for hvert tidspunkt.

Klager anfører, at selvom der ikke blev gjort forsøg på at kvantitere IL-6-farvningen, og selvom det ikke blev eksplicit nævnt, hvor mange snit der blev evalueret, blev det i både resultatafsnit og figurtekst anført, at IL-6-immunreaktivitet steg væsentligt ved træning. Klager gør gældende, at det ikke fremgik, om mere end én forsker undersøgte snittene, og heller ikke om det blev gjort ved blindet aflæsning.

Klager påstår, at der i IL-6-mRNA blev fundet en 11 gange forøget reaktion fra præ-træning til slutningen af træningen, men at der desværre ikke blev givet værdier for præ-træning. Klager gør hertil gældende, at fraværet af IL-6-protein i muskelfibre i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile kræver en forklaring, og at behovet for en forklaring bliver mere akut, når en tidligere artikel fra gruppen tages i betragtning. I sidstnævnte artikel rapporterede forfatterne ifølge Klager, at IL-6-mRNA ikke kunne påvises i muskel før et maratonløb - og kun i 5 ud af 8 forsøgspersoner efter løbet (Ostrowski et al, J Physiol 508, 949, 1998). Disse fund blev ikke nævnt.

Klager gør gældende, at fundet af et toppunkt i mRNA ved træningens slutning passer godt med et toppunkt i intramyocellular IL-6-protein 3 timer senere, men – igen – at dette fund ikke kunne evalueres ud fra de præsenterede sparsomme IHC-data. Der er efter Klagers opfattelse mulighed for, at evalueringen af IL-6-farvningerne var påvirket af viden om mRNA-fundene i nuværende eller tidligere undersøgelser.

Klager påstår, at ovennævnte mangler giver anledning til alvorlig tvivl om artiklen som helhed, og at denne tvivl (jf. nedenfor) bekræftes af det faktum, at et af snittene vist i denne artikel (fig. 1, panel H) også blev anvendt til at illustrere en oksidativ stressmarkør (Nitt) i artikel 4 (fig. 3, panel D og F). Desuden har gruppen ifølge Klager efterfølgende offentliggjort modstridende resultater, hvad angår IL-6-proteinudtrykket i hvilende muskelceller og fordelingen mellem forskellige fibertyper (jf. kommentarer til artikel 6 nedenfor).

Klager gør gældende, at selvom de nævnte data havde været korrekte, ville de ikke kunne begrunde konklusionen. Ifølge Klager blev der fundet en akkumulering af IL-6 i muskelceller, hvorimod en udtømning ville være nødvendig for at tage højde for frigivelse af IL-6 fra et trænende ben og den medfølgende stigning i plasma-IL-

6-koncentrationer. Desuden burde det ifølge Klager være almindeligt kendt fra endokrinologien, at en endokrin kirtel generelt har hormonlagre, der opbruges hurtigt, når hormonudskillelse stimuleres. Klager gør gældende, at denne viden burde have gjort forfatterne mistænksomme hvad angår data, og – hvis ikke tidligere – kendte de til disse argumenter fra et videnskabeligt møde på Copenhagen Muscle Research Centre (CMRC) den 19. juni 2003, dvs. før artiklen blev godkendt til offentliggørelse.

Klager anfører, at der i artiklen blev anvendt en one-way ANOVA. Henset til, at der var to grupper inkluderet i undersøgelsen, var det ifølge Klager enten ikke en rigtig tilgang (skulle have været en two-way ANOVA), eller også stammer de analyserede data (IL-6-mRNA og plasmakoncentrationer) kun fra gruppen af individer, der har trænet.

5.2.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører til støtte for sin påstand, at IHC i grundforskning bruges til at forstå fordeling og lokalisering af biomarkører og differentielt udtrykte proteiner i forskellige dele af biologisk væv, men at dette ikke er en kvantitativ metode. Indklagede gør hertil gældende, at idet muskelvæv udtrykker en lav mængde IL-6-mRNA i hvile, hvilket øges med træning, var forfatterne ikke overraskede over, at IL-6-protein var lavt/fraværende i hvile og blev forøget ved træning.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Medforfatter 1, der udførte IHC-analysen, evaluering og datapræsentation. Indklagede påstår, at idet IHC ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "signifikant" anvendes i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor.

Indklagede gør endvidere gældende, at det er velkendt, at IHC ikke er en kvantitativ metode i modsætning til qPCR, og at qPCR-teknik blev udviklet til en hidtil uset følsom metode, som tillod identifikation af små mængder mRNA. Konstateringen af, at forfatterne kunne identificere IL-6-mRNA ved qPCR, mens protein var lav/fraværende, når det blev målt ved IHC, repræsenterer ifølge Indklagede ikke en selvmodsigende konstatering. Indklagede henviser i den forbindelse tillige til sine generelle bemærkninger.

Med hensyn til prætræningsniveauer anfører Indklagede, at Ct-niveauer for IL-6-mRNA i gennemsnit var 34,2, mens niveauerne var 30,7 i posttræningsprøver. Når man ser på de enkelte niveauer, var gennemsnittet ifølge Indklagede 11 gange forhøjet ved maksimal stigning efter træning.

Indklagede anfører, at *"The Ostrowski paper"* er en tidlig qPCR-artikel. Som angivet i metodeafsnittet anvendte forfatterne ifølge Indklagede en semikvantitativ PCR-metode, som er mindre følsom end qPCR. qPCR blev indført som en ny teknik til at måle mRNA efter artiklen af Ostrowski et al. var publiceret. Dette gav ifølge Indklagede et hurtigere og langt mere følsomt system til bestemmelse af mRNA-niveauer, der muliggør påvisning af lav-niveau transkripter. På denne baggrund

påstår Indklagede, at det derfor nu er muligt at bestemme prætræningsniveauer af cytokiner. Indklagede anfører, at den første fastlæggelse af, at IL-6-mRNA steg i human skeletmuskulatur målt ved qPCR, blev udført af Mark Febbraio-gruppen og samtidig var katalysator for samarbejdet mellem Indklagede og Mark Febbraio.[3]

Indklagede gør gældende, at kritikken ikke kan accepteres. Da IL-6-mRNA-niveauer ifølge Indklagede indtil dette tidspunkt alene var fundet i muskelvævet, ønskede forfatterne at vurdere, om IL-6-mRNA blev omsat til protein, og om det var til stede i muskelfibrene. Eftersom IHC ifølge Indklagede ikke er en kvantitativ teknik, kan forfatterne kun konstatere, at proteindata passede fint med de IL-6-mRNA-niveauer, der var identificeret i denne artikel og i tidligere artikler.

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret – rapporterede dette til UVVU samt det pågældende videnskabelige tidsskrift, og at de efterfølgende trak artiklerne tilbage.

Vedrørende IHC henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt".

Indklagede påstår, at konstateringen af, at følsomheden i proteinudtryk varierer mellem to uafhængige undersøgelser, ikke er overraskende. Kvaliteten af farvning afhænger ifølge Indklagede af en række faktorer, herunder antistof-fortynding, farvereagens, præparation og fiksering af celler og væv og inkubationstiden med antistof og farvereagenser. IHC er ifølge Indklagede ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure.

Indklagede påstår, at det står klart, at Klager demonstrerer en væsentlig mangel på viden med hensyn til den biologiske rolle af muskel-afledt IL-6. Det myokine IL-6 udøver ifølge Indklagede større autokrine og/eller parakrine virkninger inde i selve musklen, og dette er blevet påvist i talrige publikationer ikke mindst med hensyn til IL-6´s evne til at øge fedtoksidation i skeletmuskel. Kinetikken af trænings-induceret IL-6-protein-udtryk i den foreliggende undersøgelse er ifølge Indklagede helt i overensstemmelse med den kendsgerning, at IL-6 er akkumuleret i muskel-celler efter træning og efter toppunktet i IL-6-frigivelse fra musklen.

Indklagede gør gældende, at Indklagede ikke genkalder sig den diskussion, som Klager henviser til i forbindelse med et møde på CMRC.

Indklagede gør endvidere gældende, at der i den indledende publikation kun blev præsenteret IL-6-IHC, idet adskillige publikationer allerede havde demonstreret, at motion inducerer en øgning i IL-6-mRNA. Imidlertid ønskede bedømmerne ifølge Indklagede præsentation af IL-6-mRNA-data for at bekræfte IHC-data vedrørende IL-6-protein, hvorfor forfatterne analyserede IL-6-mRNA på en undergruppe af personer med henblik på at bekræfte adskillige tidligere undersøgelser. Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke gav nogen data for den hvilende kontrolgruppe, og derfor blev en one-way ANOVA statistisk analyse anvendt.

Indklagede påstår, at selvom der er mistanke om, at IHC-data er behæftet med fejl, ser det ud til, at konklusionen fra den ovennævnte artikel faktisk kan være sund. På samme tid som forfatterne offentliggjorde de første immunoblots af IL-6-protein i

[3] Starkie RL et al, J. Physiol., 533: 585-591, 2001

skeletmuskelceller efter træning, offentliggjorde Hiscock et al. ifølge Indklagede understøttende IHC og *"in situ hybridization"*, der viste, at IL-6-mRNA-udtrykket steg i muskelcellerne efter motion. Denne undersøgelse er efter Indklagedes opfattelse i overensstemmelse med Indklagedes undersøgelse, og den eneste forskel vedrører de muskelfibre, der udtrykker IL-6.

Indklagede gør gældende, at de vigtigste resultater var, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6-protein som reaktion på sammentrækning. Forskellen med hensyn til muskelfibre mentes ifølge Indklagede at skyldes en forskel i motionsprotokoller, f.eks. at de fibre, der blev rekrutteret under træningen, også ville udtrykke IL-6. Den tanke, at IL-6 udtrykkes og produceres af muskelceller, er ifølge Indklagede blevet understøttet af flere efterfølgende undersøgelser.[4]

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Medforfatter 1 var førsteforfatter af artiklen og må anses som seniorforfatter.

5.3 Artikel 2

5.3.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle"*

Klager gør gældende, at de præsenterede fund er i uoverensstemmelse med "almindelig sund fornuft" og gensidigt modstridende i et omfang, som burde have gjort forfatterne forsigtige med hensyn til data og konklusioner, så meget desto mere, fordi de var blevet advaret som beskrevet ovenfor. Klager gør i den forbindelse følgende gældende:

- I løbet af træning viste de histokemiske data ophobning af IL-6 i muskelceller i forsøgspersonerne, mens IL-6 blev frigivet fra benet ind i det venøse blod. Dette er ikke i indlysende overensstemmelse med antagelsen om, at frigjort IL-6 stammede fra muskelceller.
- I løbet af træning var akkumulering af IL-6 i muskelceller ens i de to grupper, selvom IL-6 blev frigivet fra benet i forsøgspersoner men ikke hos vitaminbehandlede personer.
- I løbet af en 3-timers periode efter træning fandt der et tilsvarende markant fald sted i intracellulært IL-6 i muskelceller i begge grupper. Dette blev rent faktisk ledsaget af frigivelse af IL-6 fra benene i begge grupper. Men frigivelse var meget højere i kontrollerne end hos vitaminbehandlede patienter. Forskellen mellem grupperne i forholdet mellem IL-6-forbruget og dets frigivelse i benet blev ikke forklaret nærmere.

Klager påstår, at det formentlig ikke er muligt at forene disse forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion, og at der ikke blev gjort forsøg herpå.

---

[4] Serrano et al, Cell Metab. 2008 Jan; 7 (1) :33-44, Glund et al Endocrinology. 2009 Feb; 150 (2) :600-6. Epub 2008 Sep 25, Green et al, Diabetes. 2011.

Klager gør hertil gældende, at indsigelserne vedrørende de histokemiske data er de samme, som beskrevet vedrørende artikel 1. Væsentlige stigninger i IL-6-udtrykket i muskelfibre som respons på træning blev ifølge Klager rapporteret, men resultaterne var ikke baseret på kvantitering og statistiske tests. Det blev ifølge Klager ikke beskrevet, hvorledes snit blev vurderet – det burde være sket blindet og helst af mere end blot en forsker. Enkelte snit fra tre tidspunkter opnået fra en person fra hver gruppe blev ifølge Klager præsenteret i en figur, men det blev imidlertid ikke oplyst, om alle prøver, der repræsenterer kontroller eller vitaminbehandlede personer, var fra samme person.

Klager påstår, at baseret på sammenligninger mellem nabosnit farvet for henholdsvis ATPase og IL-6, konkluderede forfatterne (i modsætning til resultaterne i artikel 1), at som reaktion på træning blev IL-6 overvejende akkumuleret, men ikke udelukkende, i type 1-muskelfibre. Det blev ifølge Klager ikke rapporteret, hvor mange fibre der blev evalueret, og der blev ikke gjort forsøg på at give et kvantitativt skøn over fordelingen af IL-6-positive fibre blandt alle fibertyperne.

Ifølge Klager steg IL-6-mRNA ved træning ensartet i de to grupper, og svarene var sammenlignelige med dem, der ses i artikel 1, men der blev igen blot præsenteret såkaldte "fold changes", dvs. resultater uden brug af absolutte værdier - men blot anvendt relative forhold grupperne imellem. Dette gør det ifølge Klager umuligt at vurdere de faktiske mængder i vævet og dermed, om mRNA mest sandsynligt stammer fra muskelceller eller andre og mindre betydende celler. I den foreliggende undersøgelse – i modsætning til den tidligere undersøgelse (artikel 1) – faldt IL-6-mRNA- og proteinniveauer i muskler ifølge Klager parallelt efter træning. Klager påstår, at denne forskel ikke blev nævnt, selvom tiden mellem de to variable blev understreget i artikel 1.

Klager gør endvidere gældende, at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige, og at der tilsvarende ikke blev vist nogen tegn på statistisk forskel i tabel 1 vedrørende BMI (23,5 ± 0,3 (SE), vitamin-gruppen, vs. 25,9 ± 0,3, kontrolgruppe, kg/m2 (enhed forkert angivet) og maksimal effekt (150 ± 3 vs. 140 ± 3 W). Alligevel synes værdierne ifølge Klager at variere. Klager påstår, at blodgennemstrømningen i benet i overensstemmelse med denne antagelse også syntes at være lavere (20 %) hos kontrolpersonerne under træning ved 50 % af maksimal effekt end hos vitaminbehandlede personer (fig. 1).

5.3.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør til støtte herfor gældende, at qPCR-data (fig. 3) viste, at IL-6-mRNA akkumulerede i sammentrækkende (kontraherende) skeletmuskelvæv, mens gentagne målinger af IL-6-proteinkoncentrationen i arterie- og femoralveneprøver viste, at IL-6 blev frigivet fra det kontraherende ben, men kun under træning i den placebobehandlede kontrolgruppe (fig. 5 i artiklen). Disse resultater er ifølge Ind-

klagede i overensstemmelse med resultaterne i adskillige andre publicerede undersøgelser.[5]

Indklagede gør gældende, at IHC-data (fig. 4) tydede på, at det øgede IL-6-mRNA svarede til et øget proteinindhold i skeletmuskel under træning og restitution. Den iagttagelse, at IL-6-protein akkumulerer i vævet og samtidig frigives til cirkulationen, forekommer ifølge Indklagede ikke at være modstridende. Indklagede påstår således, at de cirkulerende mængder IL-6 for det første kan repræsentere en effekt som følge af overføring af IL-6 til blodbanen, hvor størstedelen af IL-6 tilbageholdes i det kontraherede muskelvæv. Indklagede gør endvidere gældende, at de foreslåede autokrine og parakrine virkninger af IL-6 er i overensstemmelse med denne forklaring. For det andet er det ifølge Indklagede muligt, at farvningerne repræsenterer umodne forstadier af IL-6. For det tredje ville en simpel forsinkelse i frigivelsen ifølge Indklagede medføre et lignende resultat.

Indklagede anfører endvidere, at det forekommer helt usandsynligt, at alt IL-6 som er blevet translateret til protein skulle frigives øjeblikkeligt uden - i det mindste forbigående - intracellulær akkumulering af IL-6-protein, herunder dets forstadier.

Indklagede påstår, at heller ikke den iagttagelse, at translation (af IL-6-mRNA til protein) og translokation (af IL-6 i kredsløbet) er to separate trin, der reguleres separat, synes at være modstridende. Både posttranslatoriske modifikationer (spaltning, fosforylering og glycosylering) og translokation er ifølge Indklagede mest sandsynligt trin, der reguleres af andre mekanismer end dem, der regulerer translation. Indklagede påstår, at in vitro resultater antyder, at antioksidanter - som vitamin C og E - regulerer IL-6-syntese i muskelfibre på transkriptionsniveauet, men at IL-6-mRNA og IHC fra artiklen antydede, at posttranslatoriske mekanismer er involveret. Indklagede bemærker, at de præsenterede IHC-data støtter qPCR-data, men at fortolkningen om, at posttranslatoriske mekanismer er involveret, ikke udelukkende baseres på IHC-data. Indklagede gør hertil gældende, at qPCR og IHC-data begge blot betegner snapshots, hvilket ikke giver information om den faktiske omsætning af hverken IL-6-mRNA eller protein i muskelvæv. Derfor giver det ifølge Indklagede ikke meget mening at forsøge at foretage direkte sammenligninger med nettofrigørelsen af IL-6 baseret på gentagne prøver fra den femorale arterie og vene.

Indklagede gør gældende, at flere forklaringer på de observerede resultater er mulige:

- For det første blev en frigivelse af IL-6 faktisk observeret i begge grupper, men især under restitution i den vitaminbehandlede gruppe.
- For det andet kunne intramyocellulær IL-6 blive nedbrudt lokalt uden at blive frigivet.
- For det tredje giver hverken qPCR eller IHC information om omsætningen af IL-6-mRNA eller protein i vævet. Følgelig er det muligt, at både syntese og nedbrydning var svækket i den vitaminbehandlede gruppe. Ændringer i syntese/nedbrydningshastigheden i vævet kunne sandsynligvis producere ens qPCR- og IHC-resultater, men forskellige IL-6-frigivelsesdata, når man sammenligner de to grupper.

[5] For gennemgang og metaanalyse henviser Indklagede til Fischer CP, Exerc Immunol Rev 2006; 12: 6-33

Indklagede gør gældende, at de ovennævnte punkter kunne være blevet diskuteret mere detaljeret i artiklen, men at flere aspekter ud over translation/translokation skulle medtages i diskussionen.

Indklagede gør endvidere gældende, at det var Medforfatter 1, der udførte IHC, evaluering og datapræsentation i denne artikel, og idet IHC som ovenfor nævnt ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "*significant*" i forbindelse med IHC blev anvendt i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor. Indklagede bemærker, at der ikke blev gjort forsøg på at skjule det faktum, at IHC-data var kvalitative snarere end kvantitative. Indklagede henviser i denne forbindelse til, at IHC-data (fig. 4) er angivet som "Repræsentative farvninger". Desuden blev det ifølge Indklagede anført i diskussionen, at "vi kunne ikke afgøre, om skeletmuskulaturens IL-6 proteinindhold var højere i behandlingsgruppen end i kontrolgruppen, da intensiteten af farvninger for IL-6-protein ikke blev kvantiteret".

Indklagede anfører, at under skrive- og bedømmelsesprocessen af dette manuskript, fandtes kun to andre studier, der evaluerede IL-6-protein i kontraherende skeletmuskulatur: (Artikel 1 samt Hiscock N et al, FASEB J 2004, 18: 992-4). Selvom begge undersøgelser ifølge Indklagede også fandt, at IL-6-protein kunne påvises i skeletmuskler efter træning, varierede fordelingen af farvningen mellem studierne. Indklagede anfører, at både forfatterne og bedømmerne - udvalgt af tidsskriftet Journal of Physiology - ønskede et punkt i diskussionen om disse tilsyneladende forskelle i IL-6-proteinfordelingen. Mulige forklaringer blev ifølge Indklagede leveret, men der blev ikke draget en endelig konklusion vedrørende den tilsyneladende fibertypespecifikke fordeling. Det blev ifølge Indklagede konkluderet, at "muskelbiopsier opnået under udøvelse af forskellige tilstande og intensiteter ville tilføje nyttig information til de observerede forskelle i fundet af IL-6-proteinudtryk i skeletmuskler i de forskellige undersøgelser på dette tidspunkt".

Indklagede anfører endvidere, at uanset formen for qPCR-dataanalyse giver IL-6-mRNA-data kun snapshots. Der blev ifølge Indklagede ikke leveret oplysninger om syntese- eller nedbrydningsrater med den anvendte metode, og den "sande" mængde af nyligt syntetiseret IL-6 som respons på fysisk aktivitet var derfor ukendt.

Indklagede gør gældende, at δ-δ-Ct-metoden blev betragtet som en standardmetode til vurdering af kvantitative qPCR-data på tidspunktet for den eksperimentelle del af studiet. Ifølge Indklagede anvendte flere andre undersøgelser på tidspunktet således nøjagtig den samme metode til vurdering af kvantitative qPCR-data.

Indklagede påstår, at uoverensstemmelser mellem artikel 1 og 2 - navnlig vedrørende IL-6-protein i skeletmuskler - faktisk blev diskuteret i artikel 2, og det blev konkluderet, at forskelle i modus og intensitet muligvis spillede en rolle.

Indklagede gør gældende, at hverken alder, højde, BMI, eller maksimal effekt (Pmax) afveg statistisk, når man sammenlignede de to grupper. Dette kunne ifølge Indklagede have været anført tydeligere, selvom sammenligninger mellem grupper var tydeliggjort i den nederste del af tabel 1, som indeholder plasmavitaminkoncen-

trationer. Indklagede anfører, at forfatterne er enige i, at BMI-enheden er forkert angivet (et minus mangler således i den trykte udgave af manuskriptet).

Angående det femorale *"blood flow"* gør Indklagede gældende, at den anvendte two-way ANOVA-test ikke viste statistisk forskel grupperne imellem, men alene indflydelsen af tid. Der blev ifølge Indklagede senere (i ph.d.-afhandlingen ved Fischer CP, 2005) udført supplerende sammenligninger ved hjælp af en *"area under curve"*-metode, men dette viste stadig ikke nogen statistisk signifikant forskel mellem grupperne (p = 0,134). Indklagede påstår, at når der reguleres for arbejdsbyrden, var den tilsyneladende forskel i det femorale *"blood flow"* - når man sammenlignede grupperne - endnu mindre (P = 0,360).

5.4 Artikel 3

5.4.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"*.

Vedrørende studiepopulationen gør Klager gældende, at det ikke er klart, om der i studie 1 deltog elleve, tolv eller måske atten forsøgspersoner, selvom det i metodeafsnittet blev præciseret, at antallet var elleve. Ifølge Klager fremgår det af billedteksten til figur 1 og 3, at seks individer blev inkluderet i hver af de to grupper (trænende eller hvilende). Ifølge Klager opstår der herved mistanke om, at en forsøgsperson kan have været udelukket, uden at det er blevet omtalt, fordi det ville være naturligt at have lige mange forsøgspersoner i de to grupper.

Klager gør endvidere gældende, at i artiklerne 1 og 4 gennemførte 18 forsøgspersoner (12 trænende og 6 hvilende) en protokol identisk med den, der anvendtes i den foreliggende undersøgelse (træning og gentagne biopsier i 24 timer). Karakteristika for personerne i de tre artikler var ifølge Klager bemærkelsesværdigt ens (alder, højde, vægt og maksimale iltoptagelse) – et forhold, der fører til spørgsmålet om, hvorvidt personerne (og følgelig vævsprøverne) anvendt i den foreliggende undersøgelse var en undergruppe af de personer, der deltog i artikel 1 og 4. Klager påstår, at materialet undersøgt i de tre artikler dybest set er identisk.

Klager gør hertil gældende, at mistanken om, at de tre undersøgelser repræsenterede det samme materiale, er yderligere understøttet af, at det i den foreliggende artikel (s. 511) ifølge Klager blev anført, at "IL-8-protein ikke blev udtrykt i muskelvæv før træning (n = 12) ", hvilket indikerer, at træningsgruppen samlet omfattede 12 personer. Klager påstår, at det fremgår af metodeafsnittet, at der i artikel 4 deltog 12 forsøgspersoner i træning, mens 6 personer hvilede. Billedteksten til figur 1 angiver ifølge Klager 6 trænende og 5 hvilende personer svarende til det antal, der er angivet i metodeafsnittet i artikel 3.

Vedrørende IHC anfører Klager, at data blev illustreret ved et snit farvet for IL-8-protein fra hvert af de seks tidspunkter, hvor en muskelbiopsi blev udtaget (fig. 2). Hertil blev to snit 2-4 gange forstørret, og et snit farvet for forskellige fibertyper vist. Klager gør gældende, at det ikke blev angivet, hvorledes snittene blev udvalgt,

dvs. fra en eller flere personer, eller vurderet (af én undersøger? blindet?). Klager påstår endvidere, at snittene alle var af ringe kvalitet og ikke bekræftede teksten, hvori det angives, at IL-8 blev udtrykt i cytoplasma, membraner (hvilke?), cellekerner, og periodisk (betydning?) i endotelet.

Klager påstår, at det i teksten (s. 511) blev oplyst, at der 21 timer[6] efter træning var en stærk immunreaktion for IL-8, mens det i teksten til figur 2 blev oplyst, at farvningen var let øget på dette tidspunkt. Klager gør endvidere gældende, at snittet, der repræsenterer tidspunktet 21 timer[7], synes at være det samme som det, der repræsenterer 0 timer (prætræning) tidspunktet. Og dette snit blev ifølge Klager også anvendt i artikel 5, hvor det i figur 3D blev benyttet til at illustrere tilstedeværelsen af IL-6-receptorprotein i muskelfibermembraner.

Klager påstår, at det fremgik af diskussionsafsnittet (s. 513) og af konklusionen (s. 514), at træning inducerede en markant stigning i IL-8-mRNA i muskelfibrene. Men den anvendte qPCR-analyse tillader ifølge Klager ikke lokalisering af den målte mRNA.

Klager gør endvidere gældende, at der desuden kun blev rapporteret antal gange øgning i mRNA i forhold til prætræningsværdier. Klager påstår, at den kritiske tærskelværdi/antal kredsløb, der er nødvendige for at nå detektion (Ct-værdier) med analysen, skulle have været rapporteret, for at læseren kunne vurdere, hvor stor en cellepopulation, der kunne bidrage til mRNA-målinger. Endvidere kræver fravær af IL-8-protein (ifølge histokemi) i nærvær af det tilsvarende mRNA i hvile en nærmere forklaring ifølge Klager.

Vedrørende beregning af IL-8-frigørelse fra benet gør Klager gældende, at forskelle i "Femorale veno-arterielle plasmakoncentration" (i fig. 5 med den forkerte enhed:. ng / min) fejlagtigt blev multipliceret med blodgennemstrømning i benet i stedet for med plasmastrøm. Klager finder det i øvrigt overraskende, at den tilsvarende beregning for IL-6 frigivelse blev korrekt udført i den foregående artikel med samme seniorforfatter (artikel 2).

Klager påstår, at der midtvejs i træningsperioden er fundet en signifikant stigning i IL-8 frigivelse over basalniveauer, men at IL-8 tenderer til at blive optaget i benet snarere end at blive frigivet til blodbanen før og efter dette tidspunkt, ved hvile og under træning og restitution. Dette mønster er ifølge Klager ganske usædvanligt, men forfatterne har ikke kommenteret det.

Klager gør gældende, at forfatternes konklusion om, at muskelafledt IL-8 kan "udøve sin virkning enten endokrint eller parakrint" (s. 514), ikke kan begrundes i deres resultater, selvom denne konklusion er tentativ.

---

[6] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

[7] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at i forhold til rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for basalværdier ikke angivet.

5.4.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" (og tabel 1) med hensyn til studiepopulation.

Indklagede gør gældende, at den del af IHC-undersøgelsen, der klages over, blev udført af Medforfatter 1.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne - som nævnt ovenfor – da de blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og derefter trak artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne gjorde den antagelse i diskussionen, at stigningen i muskulær IL-8-mRNA svarede til, at IHC-billedet viste en stigning i muskulær IL-8-protein.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-niveauer. Indklagede gør endvidere gældende, at IL-8-Ct-niveauer gik fra 36 (præ) til 31 (post) i forbindelse med træningsundersøgelse og fra 34 (præ) til 27 (post) i den 2-benede knæ-extensor-træningsmodel.

Indklagede anfører, at Ct-niveauer før træning kun ville udgøre <10 mRNA-kopier pr. celle, selvom proteinniveauet ville forventes at være lavt.

Indklagede påstår, at Klager er forvirret, når han sammenblander måling af netto IL-6-frigivelse og netto IL-8-frigivelse (og den respektive anvendelse af plasma og blodgennemstrømning). Hvad angår IL-6 har en undersøgelse ifølge Indklagede antydet, at dette cytokin ikke interagerer med de røde blodlegemer (Castell 1988, Eur J Biochem 177: 357-361). Indklagede gør gældende, at det er derfor, forfatterne bruger plasma flow til at beregne IL-6-nettofrigivelse fra et arbejdende ben.

Indklagede anfører, at IL-8 på den anden side er kendt for at interagere tæt med de røde blodlegemer (Van der Laken 1998, Rennen 2003). Derfor er det ifølge Indklagede mest hensigtsmæssigt at benytte blodgennemstrømning ved beregningen af netto IL-8-frigivelse, og hvis plasmastrøm var blevet anvendt, ville nettofrigivelse være blevet undervurderet med en faktor omkring 2.

Indklagede gør gældende, at det er korrekt, at en lille nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben kun blev observeret efter 1,5 timers træning, og at det også er korrekt, at forfatterne brugte blodgennemstrømningen og ikke plasmastrømning ved beregningen af nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, hvilket ifølge Indklagede er den korrekte måde at udføre målingen på.

Indklagede påstår, at der ikke var en signifikant frigivelse eller optagelse af IL-8 på tværs af benet på noget tidspunkt - bortset fra ved 1,5 timers træning. Indklagede gør gældende, at Klagers bemærkning om, at figur 5D kan antyde, at IL-8 blev optaget i musklen på andre tidspunkter, ikke blev støttet af statistikken (som også nævnt i artiklen på side 513), og forfatterne fandt ikke nogen grund til at diskutere dette yderligere (en observation, som forfatterne mener, repræsenterer analytisk varians).

Indklagede gør gældende, at forfatterne klart konkluderede, at IL-8 synes at udøve sin virkning lokalt i det arbejdende ben (p. 514), og at det er korrekt, at de skriver endokrin eller parakrin måde blot 17 linjer over denne konklusion - det burde selvfølgelig have været autokrin eller parakrin måde (hvilket ifølge Indklagede ville være indlysende for de fleste uvildige læsere). Den kendsgerning, at forfatterne ikke så nogen systemiske stigninger i plasma-IL-8 (som også observeret af andre grupper) og kun en forbigående og mindre nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende ben, blev ifølge Indklagede drøftet indgående i artiklen og i den samlede konklusion af undersøgelsen (sidste fire linjer s. 514).

Indklagede anfører, at selvom der er en overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i den foreliggende undersøgelse, har forfatterne en mistanke om, at IHC-data kan være fejlbehæftede, og derfor har de trukket artiklen tilbage.

Indklagede gør gældende, at IHC-data ikke var afgørende for artiklens konklusion.

Indklagede fastholder, at IL-8-data blev fremlagt og diskuteret på en afbalanceret måde i betragtning af tilgængelig litteratur, og at konklusionerne i artiklen er fuldt berettigede.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at den manglende præcision i angivelsen af antallet af forsøgspersoner alene er en fejl og ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører således, at det fremgår tydeligt fra selve teksten i resultatafsnittet og i figurteksterne til figur 1 og 3, samt af selve figuren, at der er tale om exercise-gruppen og figurteksternes n=6 refererer hertil. Indklagede anfører endvidere, at forfatterne har skrevet forkert i resultatafsnittet, hvor der skrives n=12 i stedet for n=11.

5.5 Artikel 4

5.5.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres"*.

Klager anfører, at de histokemiske resultater blev præsenteret i figur 2 og figur 3 som henholdsvis Metallothionein-udtryk (MT-udtryk) og udtryk af den oksidative stressmarkør Nitrotyrosine (NITT). Ifølge Klager illustrerede figurerne et tidsforløb ved at vise et snit af en muskelbiopsi fra hvert tidspunkt, men i figur 3 var snittet, der repræsenterede musklen efter 3 timers træning (fig. 3D) det samme som det,

der viste musklen 3 timer efter træning (fig. 3F), og det samme snit blev anvendt i artikel 1 til illustration af IL-6-udtryk i muskler 21 timer efter træning (fig. 1H).

Klager gør gældende, at det ikke er klart, hvordan de fremlagte snit blev udvalgt og bedømt. Der blev ifølge Klager ikke lavet forsøg på at kvantitere farvning, men alligevel blev udtrykket "ubetydelig immunreaktivitet" anvendt. Klager påstår, at det ikke på nabosnit blev undersøgt, om den observerede variation i metallothionein-indhold mellem fibre blev ledsaget af variation i NITT, selv om konstateringen af anstrengelsesudløst MT-udtryk blev tilskrevet oksidativt stress.

Klager påstår, at der som nævnt ovenfor (se artikel 3 "subject population") er en uoverensstemmelse mellem antallet af deltagere angivet i metodeafsnittet (12 trænende og 6 hvilende = 18) og forklaringen til figur 1 om MT-mRNA (6 trænende og 5 hvilende = 11). Desuden påstår Klager, at der er mistanke om, at personer og muskelbiopsier var identiske med de i artikel 1 og 3 nævnte - og også overlappende med dem i artikel 5 (se nedenfor). Persondata præsenteret i de tre artikler er således ifølge Klager forenelige med denne mistanke.

Ifølge Klager blev det nævnt på s. 480, at mRNA-niveauer næppe var påviselige, dvs. at de grundlæggende ikke kunne kvantiteres i hvile, men ikke desto mindre blev antal gange øgning ved motion beregnet, og Ct-værdier burde ifølge Klager have været medtaget.

Klager gør gældende, at konklusionen i abstrakt og i begyndelsen og slutningen af diskussionsafsnittet om, at MT-mRNA udtrykkes i både type 1 og 2 muskelfibre efter træning, ikke retfærdiggøres af resultaterne, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at basalværdier som i denne artikel angiveligt ikke er kvantiterbare, og dette medfører ifølge Klager, at det er åbenlyst betænkeligt at anvende foldændringer.

5.5.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede anfører, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke har nogen bemærkninger til IHC, idet dette arbejde i sin helhed blev udført af Medforfatter 1. Forfatterne har ikke selv ekspertise i IHC, hvilket er grunden til, at de samarbejdede med Medforfatter 1 vedrørende dette element.

I forhold til studiepopulation henviser Indklagede til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1. Ifølge Indklagede informerede forfatterne læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Indklagede gør gældende, at MTII-mRNA-data i figur 1 er beregnet og præsenteret som MTII/Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-ratioer (GAPDH-ratioer), idet prætræningsniveauerne næppe var påviselige. Men for at lette forståelsen for læseren blev en omtrentlig antal gange øgning ifølge Indklagede præsenteret i resultatafsnittet. Indklagede gør gældende, at læseren fuldt ud var i stand til, ud fra ratioer vist i figur 1, selvstændigt at bedømme antal gange øgning, og der var således ingen form for vildledning af læseren.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsierne opnået fra musculus quadriceps, som repræsenterer en blanding af type 1- og type 2-fibre. Indklagede gør gældende, at da MT-proteinet syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel mellem fibertypernes evne til at udtrykke MT.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men at de ikke i første omgang fandt nogen grund til at mistænke Medforfatter 1's data. Der var ifølge Indklagede overensstemmelse mellem qPCR- og IHC-data i artiklen.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at det ikke kan anerkendes, at oplysningerne om forsøgspersoner i artiklen er behæftet med fejl. Indklagede anfører i den forbindelse, at målinger for MTmRNA-udtryk alene blev udført på elleve personer, hvilket efter Indklagedes opfattelse beskrives i figur 1, hvor det klart fremgår, at der for denne undersøgelse er tale om n=6 (exercise) og n=5 (rest). Indklagede gør gældende, at grunden hertil er, at materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret og således kun var til rådighed for så vidt angik n=6 (exercise) og n=5 (rest).

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Medforfatter 1 er artiklens førsteforfatter og har en særlig interesse i artiklens emne. Ifølge Indklagede stod Medforfatter 1 for indsendelse af artiklen og korrespondancen med tidsskriftet. På denne baggrund må Medforfatter 1 efter Indklagedes opfattelse anses som seniorforfatter af artiklen.

5.6 Artikel 5

5.6.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6"*

Klager påstår i forbindelse med studiepopulationen, at der i en af de humane undersøgelser anvendes den samme ergometerøvelsesprotokol og den samme tidsplan for blodprøve og vastusmuskel-biopsitagning, som er anvendt i artiklerne 1, 3 og 4. Dette er ifølge Klager desuden foreneligt med nogle af de antal af undersøgte, der er anført i artiklerne 3 og 4. Ifølge Klager trænede seks forsøgspersoner, mens kun fem forsøgspersoner hvilede i forsøgsperioden i denne protokol. Klager gør

gældende, at de præsenterede persondata tyder på, at studiepopulationer og vævsmateriale var identiske i de fire undersøgelser.

Klager påstår, at det af diskussionsafsnittet fremgår, at de opnåede plasma-IL-6-niveauer var højere i infusionssystemforsøg (se nedenfor) end i træningseksperimenter, selvom målinger af plasmakoncentration ikke var blevet nævnt tidligere i artiklen. De målinger, der henvises til, er således ifølge Klager muligvis de målinger, der præsenteres i artikel 1.

Hvis materialet til de 4 artikler kom fra den samme eksperimentelle undersøgelse, blev dette ifølge Klager ikke nævnt i artikel 5, og artiklerne 3 og 4 blev ikke citeret, mens henvisningen til artikel 1 ikke nævner et tæt forhold til den nærværende undersøgelse.

Klager påstår, at recombinant humant IL-6 eller saltvand blev indsprøjtet i arteria femoralis i det andet studie, hvilket ifølge Klager synes at være en uetisk fremgangsmåde, hvis det ikke er begrundet i et andet formål end det i den nærværende undersøgelse.[8] Det blev ikke nævnt, hvorfra blodprøverne blev taget. Klager henviser til en forudgående undersøgelse af *"FFA kinetics"* fra Indklagedes laboratorium, hvor arteria femoralis blev anvendt til infusioner identiske med dem i den foreliggende undersøgelse, mens blod blev udtaget fra den anden arteria femoralis, (van Hal et al, J Clin Endocrinol Metab 88: 3005-3010, 2003). Ifølge Klager synes personkarakteristika og plasma-IL-6-koncentrationer at være identiske i de to undersøgelser. Klager påstår, at der er mistanke om, at de to artikler var baseret på samme undersøgelse, selv om det ikke nævnes i artiklerne.

Klager gør gældende, at det snit, som anvendes til at illustrere IL-6-receptor tilstedeværelsen 21 timer efter IL-6-infusion (fig. 3D)[9], er det samme snit, der anvendes i artikel 3 for at illustrere tilstedeværelsen af IL-8 i muskel før (fig. 2A) og 21 timer efter (fig. 2G) træning. Det blev ifølge Klager ikke anført, hvordan snittene blev udvalgt til illustration (f.eks. om de repræsenterer den samme person på alle tidspunkter?) og heller ikke, hvordan de blev evalueret (f.eks. "blindet", af mere end en undersøger?).

Klager gør gældende, at det i diskussionsafsnittet blev oplyst, at IL-6-receptoren blev udtrykt ensartet i både type 1 og type 2 muskelfibre, men at der ikke blev præsenteret dokumentation for dette, og i metodeafsnittet blev farvning for fibertyper ikke nævnt. Mens en meget langvarig stigning i IL-6-receptor-mRNA efter træning blev modsvaret af en forøgelse i farvningen af receptoren i plasmamembranen, blev en forøgelse i receptorfarvning som respons på IL-6-infusion ikke fulgt af en forøgelse i mRNA.

---

[8] Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at Klager ikke har ønsket at klage over det etiske aspekt i forbindelse med artikel 5. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

[9] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

Klager påstår, at Western blot af IL-6-protein ville have været hensigtsmæssigt for at understøtte de histokemiske fund.

I forbindelse med IL-6-receptor-mRNA gør Klager gældende, at evaluering af data i de humane forsøg er vanskeliggjort af, at værdier blev rapporteret som "fold-changes" fra ikke-rapporterede basisniveauer. Klager påstår, at Ct-værdier skulle have været præsenteret.

Klager gør gældende, at hvis museeksperimentet skulle være reproducerbart for andre, burde svømmebetingelserne have været bedre beskrevet (dvs. vanddybde, antallet af svømmende mus samtidigt pr. vandoverfladeareal). Klager gør endvidere gældende, at fordi skeletmuskulatur varierer, skal den præcise muskel, hvorfra prøver blev udtaget, oplyses.

Klager gør i forhold til konklusionen i artiklen gældende, at motion ikke fremkalder et fald i IL-6-niveauer.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at ved rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for basalværdier ikke angivet.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at forsøgspersonerne i "infusions-studiet" i artiklen er de samme som optræder i en tidligere artikel,[10] uden at denne tidligere anvendelse oplyses i nærværende artikel.

5.6.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede har indledningsvist oplyst, at artiklen er trukket tilbage.

Indklagede henviser vedrørende studiepopulationen til sine bemærkninger under "Generelt" og tabel 1.

Indklagede gør gældende, at for at undgå dobbelt-offentliggørelse af data, rapporterede forfatterne (men viste ikke) plasma-IL-6-niveauer fra den oprindelige undersøgelse, og de anførte den korrekte reference.

Indklagede anfører vedrørende Klagers bemærkning om fig. 3D, at da forfatterne blev klar over, at IHC-billederne var blevet manipuleret, rapporterede de dette til UVVU og det videnskabelige tidsskrift og trak derefter artiklen tilbage.

Indklagede anfører, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere humant studie for at undersøge et nyt videnskabeligt spørgsmål. Ifølge Indklagede inkluderede forfatterne referencen fra denne undersøgelse i diskussionen (ref. 38), men de nævnte ikke den oprindelige undersøgelse i metodeafsnittet.

---

[10] Van Hall et al., 'Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans', J Clin Endocrinol Metab 88 (7), 2003, 3005-3010.

I forhold til Klagers påstand om uetisk udførelse af undersøgelsen gør Indklagede gældende, at undersøgelsen er blevet godkendt af den etiske komité.

Ifølge Indklagede blev muskelbiopsier opnået fra musculus quadriceps, der repræsenterer en blanding af type 1 og type 2 fibre. Indklagede gør gældende, at idet IL-6-receptorprotein syntes at være ensartet udtrykt af muskelfibre, konkluderede forfatterne, at der ikke var nogen forskel i fibertypeudtryk.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende Ct-værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at Ct-værdien for IL-6-receptor-mRNA i gennemsnit er 33,5 før træning, mens den er 31,3 5 timer efter træning, hvilket ifølge Indklagede viser en klar stigning i mængden af IL-6-receptor-mRNA.

Indklagede påstår i forbindelse med beskrivelsen af museeksperimentet, at detaljeringsgraden er en vurderingssag.

Indklagede anfører, at forfatterne i begyndelsen af diskussionen skrev følgende:

"Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. 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). Expression of the IL-6 receptor may therefore be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse".

Det er Indklagedes opfattelse, at dette afsnit er selvforklarende.

Indklagede anfører, at forfatterne i dag mener, at IHC-data er behæftet med fejl, men den konklusion, at udøvelsen regulerer IL-6-receptor-mRNA-udtryk, er solid.

Indklagede bemærker, at forfatterne har ikke-publicerede data, der viser, at humane muskelbiopsier og humane primære muskelcellekulturer udtrykker IL-6-receptorprotein målt ved Western blot (Scheele et al, ikke-publicerede data).

5.7 Artikel 6

5.7.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: *"Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles".*

Klager påstår, at der i modsætning til artikel 1 i den foreliggende undersøgelse blev fundet IL-6 i hvilende muskelfibre, og at denne væsentlige forskel mellem fund i den foreliggende og tidligere undersøgelse ikke blev nævnt af forfatterne, og at der derfor ikke blev gjort forsøg på forklaring heraf.

Klager gør gældende, at der i titel, abstrakt og i slutningen af diskussionsafsnittet lægges vægt på specificiteten af cytokinudtrykket i forskellige muskelfibertyper, mens budskabet i starten af diskussionsafsnittet er mere tvetydigt. Klager påstår, at

det ikke er muligt for læseren at evaluere de underliggende beviser, da det ikke fremgår, hvordan snit blev evalueret (antal fibre per snit - og om det skete af mere end én undersøger), og forsøg på at kvantitere fundene blev ej heller forsøgt.

Diskrepansen mellem indholdet af cytokin-mRNA og protein blev ifølge Klager foreslået at bero på en posttranskriptorisk regulering, men Klager påstår, at for at retfærdiggøre hovedkonklusionen om cytokinudtrykkets fibertypespecificitet samt for at belyse diskrepansen i cytokinprotein og mRNA burde *"in situ hybridisering"* være foretaget og sammenlignet med fibertypesammensætningen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at Myosin Heavy Chain1-mRNA-niveauet (MHC1-mRNA-niveauet) afspejlede det tilsvarende proteinniveau vurderet ud fra fibertyper. Klager påstår, at dette ikke er helt korrekt, idet indholdet af dette protein var betydeligt højere i soleus sammenlignet med vastus lateralis-musklen, mens det tilsvarende ikke var tilfældet for mRNA-indholdet.

Klager henviser til kommentaren til artikel 7 og 10 vedrørende genbrug af materiale og data.

5.7.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede anfører, at som tidligere påpeget antager Klager, at IHC-teknikken er kvantitativ, hvilket ifølge Indklagede er forkert. Indklagede påstår, at styrken ved brug af IHC er, at den tilvejebringer information om lokaliseringen af et givent protein.

Indklagede gør tillige gældende, at optimal farvning afhænger af en række faktorer, herunder antistoffortyndingen, farvestoffer, præparation og/eller fiksering af celler/væv, samt inkubationstiden ved antistof/reagensfarvning. Ifølge Indklagede er IHC ikke en kvantitativ metode i sig selv, og farvningsintensitet kan variere afhængigt af den anvendte procedure. Om et lav-udtryk er synlig i billedet eller ej afhænger ifølge Indklagede af forskellige tekniske forhold, samt hvordan fotografering og den følgende billedredigering udføres. Indklagede gør gældende, at den omstændighed, at et protein vurderet ved en kvalitativ metode er synlig i et studie udført i 2005 og ikke i et andet studie gennemført i 2002, ikke er et oplagt emne til diskussion.

Indklagede gør gældende, at parallelle snit blev bedømt, og at forfatterne ikke gjorde forsøg på at kvantitere, hvor mange muskelfibre der ville udtrykke et givet cytokin.

Indklagede henviser til egne bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at brug af *"in situ hybridisering"* ville have muliggjort bestemmelse af, om muskelfibre i sig selv producerede/udtrykte cytokinprotein, hvorimod denne teknik ikke ville tillade forfatterne at konkludere noget omkring den posttranslatoriske modifikation.

Indklagede gør gældende, at forfatterne har vist, at triceps-, quadriceps-, og soleus-musklerne er forskellige med hensyn til den relative fordeling af type 1 og 2 fibre. Hvad angår MHC2-mRNA, fandt forfatterne ifølge Indklagede den forventede fordeling, hvorimod de havde forventet at finde et lidt højere niveau af MHC1-mRNA i soleus-musklen. Indklagede gør gældende, at en sådan biologisk variation ikke er sjælden, og at man kunne argumentere for, at det ville være ude af proportioner at drøfte dette i detaljer.

Indklagede gør gældende, at da det var CIM-personale, der udførte alle eksperimenter, finder Indklagede det usandsynligt, at Medforfatter 1 har kunnet påvirke konklusionen fra dette studie.

5.8 Artikel 7

5.8.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscle"*.

Klager gør gældende, at forsøgspersonerne, eksperimentelle protokoller og materialet, der anvendes i artiklen, er det samme, som anvendes i artikel 6 (og artikel 10) og at samme data var inkluderet i begge (alle tre) artikler. Dette genbrug er ifølge Klager ikke rapporteret i nogen af artiklerne.

Ifølge Klager baserer artiklen sig i vid udstrækning på en sammenhængsanalyse (correlation analysis) mellem på den ene side mRNA-indholdet i forskellige metaboliske gener bestemt ved muskelbiopsier og på den anden side % type 1 fibre i biopsierne. Klager påstår, at målinger fra alle forsøgspersoner og de tre muskler var inkluderet i hver analyse. Klager gør gældende, at dette ikke er den korrekte statistiske tilgang, da hvert individ kun kan bidrage med et par målinger til analysen.

Klager gør endvidere gældende, at artiklens konklusion om, at visse metaboliske gener er fibertypespecifikke, ikke er understøttet af sammenhængsanalysen. Til støtte for sin påstand anfører Klager, at man i artiklen fandt signifikante sammenhænge mellem mRNA og % type 1 fibre, fordi % type 1 fibrene varierede meget, selvom det tydeligt fremgår af dataplottene, at en sådan sammenhæng ikke fandtes i de individuelle muskler.

Klager påstår endvidere, at data fra soleus-musklen hos en af de syv forsøgspersoner ikke blev inkluderet i sammenhængsanalysen, og at begrundelsen herfor ikke blev fremført i artiklen.

5.8.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og at forfatterne ikke havde til hensigt at skjule dette.

Indklagede gør endvidere gældende, at bestemmelsen af MHC-fibertypefordeling i de tre muskler ikke var et nyt fund i nogen af artiklerne og blot blev brugt som bekræftende information for at demonstrere, at de aktuelle prøver kunne benyttes som en model for undersøgelse af MHC-fibertypefordelingens betydning for indholdet af mRNA for udvalgte metaboliske proteiner.

Indklagede erklærer sig enig i, at der er mange måder, hvorpå data fra forskellige subgrupper kan visualiseres. I den forbindelse gør Indklagede gældende, at præsentationen af data i artiklen er meget gennemsigtig, idet hvert individuelt datasæt er vist.

5.9 Artikel 8

5.9.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle"*.

Ifølge Klager fremgår det af beskrivelsen i metodeafsnittet, at farvning af IL-8-receptoren og efterfølgende undersøgelse og registrering følger samme procedurer, som anvendtes i de forudgående artikler: "primary antibody against receptor, detection by secondary biotinylated antibody and streptavidin-biotin-peroxidase complex; examination by light microscopy".

Klager påstår, at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet.

Ifølge Klager blev resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden tidligere var blevet beskrevet.

Klager gør således gældende, at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet.

Klager gør endvidere gældende, at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (eksempelvis af mere end en person eller blindet)

Ifølge Klager burde Western blot af receptorproteinet være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile.

Klager anfører, at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel. Klager gør gældende, at dette er i modstrid med figur 2, hvoraf det ifølge Klager fremgår, at receptoren primært var begrænset til sarcolemma (membran der omgiver muskelfibrene) eller det tilstødende cytoplasma.

Klager anfører endvidere, at artiklen konkluderer, at 21 timer efter træning[11] var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til niveauet før træning. Dette er ifølge Klager i modstrid med figur 2.

Klager gør gældende, at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lavt udtrykt eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter (s. 236 i artiklen), er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne.

Ifølge Klager var en anden konklusion i artiklen, at *"exercise induces CXCR2 mRNA and protein expression in the vascular endothelial cells of the muscle fibers (cf. Abstract)"*. Klager påstår i den forbindelse, at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført.

Ifølge Klager fremgår det af diskussionsafsnittet, at de foreliggende fund af forøgelse af IL-8-receptor-mRNA og protein i muskel er forbundet med fundet i artikel 3 af en udledning af IL-8 fra muskel, og det foreslås, at IL-8 har en lokal rolle i muskel (*"local role of IL-8 in muscle"*). Klager gør i den forbindelse gældende, at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun blev fundet i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel først fandtes efter træning.

Klager påstår, at implikationen af fortolkning af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret. Klager gør endvidere gældende, at det lave CXCR2-RNA-niveau ikke var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1. Dette kan ifølge Klager ikke vise ratioer mellem målinger i absolutte mål, men er formentlig i stedet udtryk for brugen af en form for normaliseringsprocedure, der ikke er nærmere beskrevet.

Klager gør gældende, at data blev præsenteret som geometrisk middelværdi ± S.E.M. (*standard error of the mean*), men ifølge Klager er spredningen i figur 1 symmetrisk omkring middelværdierne.

5.9.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede påstår sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at IHC-undersøgelsen af skeletmuskelsnit for CXCR2 som vist i figur 2 blev foretaget af Medforfatter 1. Indklagede anfører i den forbindelse, at der kunne være anført flere detaljer i metodeafsnittet.

I forhold til Klagers påstand om, at Western blot burde være foretaget, gør Indklagede gældende, at deres laboratorium ikke kunne udføre Western blot på daværende tidspunkt.

---

[11] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende mRNA-udtryk.

Indklagede gør gældende, at det tydeligt fremgår af figur 1, at spredningen ikke er symmetrisk. Dette stemmer ifølge Indklagede overens med det faktum, at når data udtrykkes som geometriske middelværdier, er spredningen ikke symmetrisk.

Indklagede påstår, at der er overensstemmelse mellem qPCR og IHC-data i studiet. Indklagede anfører dog, at det usikkert, hvorvidt man kan stole på IHC, da denne blev foretaget af Medforfatter 1.

Indklagede gør gældende, at forfatterne er overbeviste om, at træning opregulerer udtrykket af CXCR2-mRNA-niveauer, da de har reproduceret disse resultater i museeksperimenter, hvor der demonstreres en robust forøgelse af CXCR2 i skeletmuskelen (Pedersen et al, data not published).

5.10 Artikel 9

5.10.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary diseases"*.

Klager påstår, at det i artiklen gentagne gange anføres, at kontroller blev matchet med patienter efter alder, køn og BMI. Ifølge Klager, indikerer udsagnet i metodeafsnittet, om at kontrolprøver blev ekskluderet som følge af højere BMI end 30, dog, at en ægte ("genuine") matchningsprocedure ikke blev foretaget. Klager påstår endvidere, at kontrolindividerne ikke blev tilfældigt udvalgt, og derfor er den statistiske analyse for forskelle i alder, køn og BMI mellem patienter og kontrolprøver ikke korrekt.

Klager gør gældende, at rationalet i artiklen for at inkludere rygere i kontrolgruppen, selvom et inklusionskriterium for patienter var ikke-rygning i mindst 2 måneder, er uklart, og at data ikke blev diskuteret vedrørende påvirkningen af vedvarende rygning.

I forhold til at fire patienter ifølge Klager var i behandling med perorale steroider, gør Klager gældende, at det ikke blev rapporteret, hvorvidt cytokinforekomst var forskellige for disse og andre patienter.

Klager gør gældende, at det er forvirrende, at ATPase-farvning for fibertypeidentifikation beskrives i to forskellige dele af artiklen.

Ifølge Klager anføres det i artiklen, at muskelsnit blev farvet for IL-8 (s. 164). I den forbindelse gør Klager gældende, at det er overraskende, at IL-8-resultater, i modsætning til IL-18-resultater, ikke blev rapporteret og sammenlignet med gruppens tidligere IL-8-fund.

Klager påstår, at der er en diskrepans mellem figur 3 og figur 4. Ifølge Klager illustrerer figur 3, at IL-18- og Caspase-1-niveauer var meget lave eller fraværende i muskelfibre fra raske forsøgspersoner, hvorimod der var et forøget udtryk af disse peptider i patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (COPD), hovedsagligt forekommende i type 2 fibre. Ifølge Klager illustrerer figur 4, at TNF-α og IL-6-indhold også var meget lavt i kontrolprøverne, hvorimod en forøgelse af TNF-α blev fundet i patienter, hovedsagligt lokaliseret i type 2 fibre. Ifølge Klager anføres det, at IL-1-β næsten ikke udtrykkes i nogen af grupperne, hvilket er overraskende, idet det anføres, at IL-1-β og IL-18 er nært forbundne, og begge aktiveres af Caspase-1, hvilket var forøget i COPD-patienter.

Ifølge Klager var IL-18-mRNA-niveauer i muskel – vist i figur 2 uden enheder – også højere i patienter end i kontrolprøverne. Klager gør gældende, at i modsætning til denne overensstemmelse mellem mRNA og protein blev en signifikant forskel af lignende størrelsesorden i IL-18-mRNA mellem rygende og ikke-rygende kontrolprøver (fig. 2) ikke ledsaget af en forskel mellem disse grupper i histokemisk påvist IL-18-protein (fig. 3). Dette fund blev ifølge Klager ikke diskuteret.

Ifølge Klager blev der også observeret manglende overensstemmelse mellem mRNA- og proteinudtryk for TNF-α, hvor mRNA-niveauer i muskel var mindst lige så høje i kontrolprøverne som i patienterne (fig. 2). Ifølge Klager blev det antydet, at dette muligvis reflekterede en negativ *feedback* af forhøjet TNF-protein på TNF-α-transskription, men efter Klagers opfattelse ville en sådan mekanisme ikke være i stand til at inhibere en initial øgning i mRNA.

Klager gør gældende, at der også var mangel på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund, for så vidt angår IL-6, hvilket forfatterne tilsyneladende ikke opdagede. Klager påstår således, at IL-6-mRNA var identisk mellem grupperne (fig. 2), hvorimod histokemisk påvist IL-6-protein blev beskrevet som meget lavt i kontrolprøverne og som reduceret til under kontrolniveau for COPD-patienter. Ifølge Klager kræver de skildrede fund en grundigere beskrivelse af evalueringen af de IHC-data. Endvidere gør Klager gældende, at Western blot skulle være foretaget for at bekræfte de histokemiske fund.

Klager påstår, at de præsenterede værdier for plasmaniveauerne af IL-8[12] er 2-4 gange højere i abstraktet end i figur 1.

Klager gør endvidere gældende, at fordi forøget skeletmuskeludtryk af IL-18 blev fundet i COPD-patienter med normal vægt, blev det konkluderet (jf. abstrakt), at IL-18 potentielt er involveret i COPD-forbundet muskelforfald. Ifølge Klager synes den modsatte konklusion mere oplagt. Klager påstår således, at på trods af forøget IL-18-udtryk var der ikke sket forfald, selv ikke hos to patienter, der modtog oxygen terapi, og seks patienter, der ventede på lungetransplantation. I den sammenhæng er det ifølge Klager overraskende, at en sammenligning mellem de observerede ændringer i forskellige cytokinmålinger og muskelhistologi og de kliniske forhold for patienter ikke blev foretaget.

[12] Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Det er således udvalgets opfattelse, at der skal stå "IL-18" i stedet for "IL-8".

Klager gør gældende, at der udover manglende enheder for mRNA (figur 2) også mangler enheder for BMI og BMD (tabel 1) og for fiberstørrelse (tabel 2). Herudover gives der ifølge Klager ikke P-værdier i tabel 1.

5.10.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at det er tydeligt, at forfatterne valgte at ekskludere overvægtige patienter. Indklagede påstår, forfatterne besluttede at matche grupperne for BMI med det formål at ekskludere alvorlig slut-stadie COPD.

Indklagede anfører, at forfatterne finder det meget oplagt, at fortsat rygning er et problem/spørgsmål inden for COPD's patofysiologi.

Indklagede påstår, at ekskluderingen af de fire patienter ikke havde indflydelse på nogen inflammationstegn.

Indklagede gør gældende, at selvom forfatterne ikke inkluderede data fra fedtvæv, valgte de at informere læserne om, at der også blev isoleret RNA fra dette væv.

Indklagede erklærer sig enig med Klager i, at informationen vedrørende IL-8-farvning er irrelevant.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende manglen på sammenhæng mellem mRNA og protein.

Indklagede påstår, at plasma-IL-8 ikke blev målt i dette studie.

Indklagede erkender, at IL-18-niveauerne i abstraktet og figur 1 ikke stemmer overens. Indklagede anfører, at forfatterne er meget bekymrede og undskyldende overfor det faktum, at de ikke opdagede denne fejl noget før. Indklagede påstår, at forfatterne af artiklen lavede to analyser af plasma-IL-18, fordi der pga. tekniske fejl manglede værdier i den første analyse. Indklagede gør gældende, at de må have blandet de to analyser sammen ved en fejl, således at resultaterne fra analyse nr. to optræder i abstraktet og analyse nr. 1 optræder i figur 1. Indklagede anfører, at forfatterne vil skrive et erratum til tidsskriftet. [13]

Indklagede gør gældende, at ovenstående er en utilsigtet fejl og ikke repræsenterer aktiv manipulation.

Indklagede påstår, at konklusionen er underbygget og balanceret i forhold til formålet med artiklen. Indklagede gør gældende, at man kunne argumentere for, at det ville have været ukorrekt at foretage en analyse af en association mellem IL-18 og f.eks. kapillarisation, idet forfatterne ikke havde opstillet en hypotese herfor.

Indklagede påstår, at P-værdier fremgår af resultatafsnittet.

---

[13] Udvalget bemærker, at der er blevet udstedt et erratum til artiklen. Dette erratum er publiceret online den 13. november 2011.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke fuldt ud kan udelukke, at IHC-data er fejlagtige, idet Medforfatter 1 delvist foretog dette arbejde.

Indklagede påstår, at der i studiet er overensstemmelse mellem qPCR og IHC for IL-18. Indklagede gør endvidere gældende, at artiklens resultater stemmer overens med et andet studie (Plomgaard et al, Diabetologia, 2007 Dec;50(12):2562-71. Epub 2007 Oct 10.), hvor man fandt, at TNF-α-proteinudtryk er øget i muskelbiopsier fra patienter med type 2 diabetes, men at TNF-α-mRNA ikke var øget.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at forskellen i angivne niveauer for IL-18 i abstraktet og figur 1 beror på en fejl, der skyldes, at resultaterne fra en delvist mislykket analyse blev benyttet i figur 1. Indklagede anfører, at udvalget ikke har gengivet Indklagedes forklaring vedrørende dette punkt korrekt. Om interassay-variationen gør Indklagede gældende, at denne selvsagt ikke stemmer overens med de niveauer, der er angivet i figur 1, da disse niveauer stammer fra en kasseret analyse. I tilknytning hertil anfører Indklagede, at laboratoriets interassay-variationskoefficienter er beregnet på baggrund af et større materiale med inklusion af IL-18-ELISA-analyser, der er foretaget over lang tid og under samme forsøgsbetingelser. Den omhandlede fejl er ifølge Indklagede allerede berigtiget ved et erratum til artiklen, hvilket efter Indklagedes opfattelse understøtter, at der alene har været tale om en fejl og ikke uredelighed.

5.11 Artikel 10

5.11.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fiber type composition"*.

Klager påstår, at muskelbiopsier og data fra et tidligere studie (artikel 6 og 7) tilsyneladende er blevet genbrugt i denne artikel, uden at der oplyses herom. Til støtte herfor anfører Klager, at protokollen i studie 1 var den samme som i artikel 6 og 7. Klager gør gældende, at det tilsyneladende fremgår af billedteksten til figur 2 og afsnittet vedrørende fibertypesammensætning under resultatafsnittet (s. 310), at den histokemiske undersøgelse kun blev foretaget på 7 forsøgspersoner ligesom i artikel 6 og 7, selv om det i metodeafsnittet anføres, at 14 forsøgspersoner deltog i studiet. Klager gør endvidere gældende, at forekomsten af type 1 fibre i hver af de tre muskler, der blev undersøgt (s. 310), var præcis den samme som i artikel 7.

Klager gør gældende, at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (s. 310). Ifølge Klager rapporteres samme fund i artikel 7, og Medforfatter 1 leverede kun fibertype- og ikke MHC-data. Klager påstår således, at det er uklart, om den oprindelige gruppe fra artikel 6 og 7 bestående af syv forsøgspersoner blev suppleret med syv nye forsøgspersoner, eller om 14 nye forsøgspersoner ikke bidrog til histokemien.

Klager påstår, at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2).

Klager gør således gældende, at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt.

Klager påstår, at det anføres i artiklen, at nabosnit blev farvet for fibertype og identiske fibre henholdsvist farvet for IL-15 og fibertype, angiveligt markeret med stjerne. Ifølge Klager stemmer dette ikke overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske.

Ifølge Klager blev der i figuren (fig. 2) foretaget en sammenligning mellem et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit. Klager gør gældende, at disse snit burde have været nabosnit, hvilket de tydeligvis ikke var. Klager gør endvidere gældende, at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (f.eks. antal af vurderede fibre? mere end en undersøger?).

Klager påstår, at IL-15-mRNA i studie 1 var betydeligt højere i triceps end i soleus-muskel, og at værdier i vastus lå mellem disse, men ifølge Klager viser Western blot og IHC, at IL-15-proteinniveauerne ikke var forskellige for de tre muskler.

Ifølge Klager fandt forfatterne i studie 2 en forøgelse af IL-15-mRNA ved 24 timer, hvorimod man ikke fandt en ændring i IL-15-protein bestemt ved Western blot (histokemi blev ikke foretaget). Klager gør gældende, at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus.

Ifølge Klager blev manglen på overensstemmelse mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter tilskrevet forekomsten af transskription uden translation, hvilket efter Klagers opfattelse er en meget utilfredsstillende forklaring.

5.11.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at forfatterne inkluderede muskelbiopsier fra 14 individer, som det fremgår af metodeafsnittet. Syv af disse individer var ifølge Indklagede også inkluderet i artikel 6. Indklagede påstår, at der ikke gives reference til artikel 6 i metodeafsnittet, fordi antallet af forsøgspersoner (n) var dobbelt så højt i nærværende studie, og derfor var persondata ikke ens i de to artikler. Indklagede hævder, at forfatterne tydeligt angiver, at støttedata vedrørende fibertypefordeling og IHC relaterer sig til analyser udført på n=7.

Indklagede medgiver, at muskelfibrene i figur 2C er en smule ude af position sammenlignet med figur 2D. Indklagede gør dog gældende, at dette ikke influerer på konklusionen om, at det lader til, at IL-15 udtrykkes ens af fibertyper og i forskellige muskelgrupper.

Ifølge Indklagede har Klager misforstået figur 2. Indklagede gør således gældende, at figurerne er medtaget for at vise et billede med og uden IL-15-farvning (Ba, Bb, Bc)

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende overensstemmelse mellem mRNA og protein.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret heri.

5.12 Artikel 11

5.12.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes"*.

Klager påstår, at denne artikels resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen. Klager gør således gældende, at en hovedkonklusion i artikel 6 var, at i det basale stadie udtrykkes TNF-α i skeletmuskel, dog kun i type 2 fibre, hvorimod det tilsyneladende fremgår af figur 3, at der ikke kunne demonstreres en TNF-α-farvning ved studie af kontrolpersoner i det basale stadie.

Ifølge Klager konkluderes det i artiklen, at TNF-α er forøget i skeletmuskel fra type 2 diabetikere, særligt i en udefineret undergruppe af type 2 fibre. I forhold til konklusionen i artikel 6 finder Klager det overraskende, at forfatterne fremhæver forekomsten af TNF-α i type 2 fibre frem for det faktum, at tilstedeværelsen af TNF-α i type 1 fibre hos type 2 diabetikerne var i modstrid med deres tidligere fund af, at disse fibre ikke indeholdt TNF-α i raske forsøgspersoner.

Klager gør endvidere gældende, at den markante forskel i TNF-α-farvning af muskelfibre mellem diabetikerne og kontrolpersonerne som vist i figur 3 er i modstrid med de præsenterede Western blot-data, ifølge hvilke TNF-α-proteinindholdet i muskel i gennemsnit var højst dobbelt så højt i diabetikere som i kontrolpersonerne (fig. 2). Klager påstår, at dette faktum ikke blev bemærket.

Klager gør gældende, at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (antal fibre pr. snit, procent af type 2 fibre med forøget TNF-α i diabetikere, mere end en undersøger, og om vævssnittene var kodede for undersøgeren eller ej).

Klager gør endvidere gældende, at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum, der anvendes til at blokere potentielt ikke-specifikke bindinger af de primære og sekundære antistoffer.

Ifølge Klager fandt man i artiklen en 'kløvet' form af TNF-α-protein i muskel i tillæg til membranbundet proTNF-α, og ifølge teksten og de viste blots (fig. 2) var mængderne af proTNF større end dem i den kløvede form. Klager påstår, at dette er i modstrid med figur 2B og C, hvor værdier blev udtrykt i forhold til β-actin-protein, og hvor den omvendte relation ser ud til at gælde. Klager gør endvidere gældende, at det fremgår af resultat- og diskussionsafsnittet, at niveauer for begge former var højere hos diabetikere end hos kontrolpersoner, og at TNF-α var forhøjet i diabetikeres muskler sammenlignet med kontrolpersoner uafhængigt af omfanget af overvægt. Dog fremgår det ifølge Klager af figur 2B og resultatafsnittet, at forskellen

ikke var signifikant for proTNF i ikke-overvægtige forsøgspersoner. Klager påstår, at billedteksten til figuren fastslår, at en one-way ANOVA blev benyttet, men at dette står i kontrast til resultatet beskrevet i billedteksten og i statistikafsnittet.

Klager gør gældende, at diskrepansen mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer i artiklen forsøgsvist blev tilskrevet posttransskriptorisk regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback hæmning af mRNA.

Ifølge Klager fremgår det af indledningen og metodeafsnittet, at et "case-control" design blev anvendt. Klager gør gældende, at dette ikke er korrekt, idet kontrolpersonerne blev behandlet som en gruppe og ikke blev individuelt matchet med patienterne.

Klager gør gældende, at VO2 max- og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variable ikke.

Klager gør gældende, at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af, at denne sammenhæng ikke var signifikant for kontrolpersonerne. Klager påstår endvidere i den forbindelse, at sammenhængskoefficienten for diabetikere kun var 0,3, og bedømt ud fra de præsenterede p-værdier skønnes denne værdi meget lav, når der justeres for diverse confounders.

Klager gør gældende, at spredningen på estimatet for adskillige variable var meget lille. Klager påstår således, at det i lyset af de små spredninger er overraskende, at det var muligt at etablere signifikante sammenhænge, f.eks. var 95 % "confidence interval" for sTNFR2 mindre end 2 % i raske forsøgspersoner, og alligevel blev denne variabel signifikant korreleret med HOMA2-IR.

5.12.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør gældende, at der i studiet er inkluderet klinisk studiemateriale bestående af i alt 199 deltagere (patienter og kontrolpersoner). Ifølge Indklagede fremstår det klart, at mRNA fra muskelbiopsier er opnået fra 84 kontrolpersoner og 83 diabetiske patienter. Indklagede gør endvidere gældende, at forfatterne foretog yderligere analyser (Western blot og IHC) i en sub-gruppe af individer (n=8 i hver af fire grupper), og at denne information videregives til læseren.

Indklagede påstår, at IHC-billedet blev inkluderet for at give et indtryk af, hvorvidt muskelceller udtrykte TNF-protein. Ifølge Indklagede inkluderede fokus for diskussionen ikke IHC-data pga. de mange andre resultater, der fremkom i dette store studiemateriale.

Indklagede gør gældende, at IHC-teknikken ikke er kvantitativ, og derfor er det ikke korrekt at diskutere afvigelser mellem fund opnået ved den kvantitative Western blot-metode og fund opnået ved IHC.

Indklagede anfører, at formålet med artiklen ikke var at beskrive, hvor mange fibre der udtrykker cytokinet, men derimod at få et indtryk af, om cytokiner blev udtrykt af muskelceller. Ifølge Indklagede repræsenterer IHC-figuren støttedata.

Indklagede gør gældende, at pladsmangel gjorde, at forfatterne ikke kunne give dybdegående beskrivelser af de sub-grupper, der undergik yderligere analyse.

Indklagede anfører, at forfatterne ikke gav alle detaljer ved opsummeringen af data i begyndelsen af diskussionsafsnittet, men at figur 2 ifølge Indklagede giver læseren et klart overblik herom.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende sammenhængen mellem mRNA- og proteinniveauer.

Indklagede anfører, at der blev anvendt et *"case-control"*-design i studiet.

Indklagede gør gældende, at en multivariatanalyse blev foretaget, og at fem forskellige modeller blev præsenteret. Indklagede påstår, at plasma-TNF er signifikant sammenhængende med insulinsensitivitet i alle modellerne. Ifølge Indklagede inkluderede kontrolgruppen ikke individer med forringet glukosetolerancetest og repræsenterer derved en homogen gruppe i forhold til insulinsensitivitet. Ifølge Indklagede medfører dette, at en korrelation mellem plasma-TNF og insulinsensitivitet ikke kan forventes.

Indklagede anfører, at data udtrykkes som middelværdier og SEM.

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de histokemiske data, men de kan ikke være helt sikre på dem, da Medforfatter 1 var involveret.

5.13 Artikel 12

5.13.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen *"Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation vis activation of AMP-activated protein kinase"*.

Klager gør gældende, at metodeafsnittet ikke nævner kontrolpersoner i hvile, men at sådanne kontrolpersoner nævnes i resultatafsnittet og i billedteksten til figur 1 og 2. Klager påstår, at analysen af hvilekohorten præsenteres, men at oprindelsen og sammensætningen af kohorten ikke beskrives.

Klager påstår endvidere, at usikkerheden vedrørende oprindelsen af studiepopulationen understøttes af, at blodpladetallene i figur 2 ikke gives i absolutte tal - men som en procentdel af baseline-værdierne. Klager gør gældende, at antallet af forsøgspersoner i figur 2 var ti og i figur 1 var otte, hvilket betyder at antallet af forsøgspersoner i figur 2 er højere end antallet beskrevet i metodeafsnittet. Ifølge Kla-

ger er det bemærkelsesværdigt, at alder, vægt og højde for de otte forsøgspersoner i artiklen er de samme som de 15 personer i artikel 8.

Klager gør gældende, at det er overraskende i forhold til fundene i artiklen vedrørende Brain-derived neurotrophic factor-protein (BDNF-protein) efter 24 timers træning, at BDNF-protein i trænende forsøgspersoner ikke blev målt hyppigere før og efter 24 timer-punktet, og at det ikke blev målt i hvilende kontrolpersoner.

Klager tvivler på, hvorvidt den observerede 1,5 (-3) gange forøgelse af BDNF-mRNA kan sammenkædes med 50 % forøgelsen af BDNF-protein, fordi tidligere studier af rottemuskulatur ifølge Klager viser, at en 5 gange forøgelse af BDNF-mRNA ikke blev fulgt af en forøgelse af protein. Ifølge Klager styrker det immunoblot, der illustrerer disse fund, ikke tiltroen til målingerne, idet β-actin-indhold og billedkontrast varierer betydeligt mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne.

I forbindelse med at C2C12 "myotubes" blev elektrisk stimuleret til sammentrækning in vitro i timer, påstår Klager, at forfatterne ikke diskuterede den observerede forskel mellem "myotubes" og menneskelig muskel i forhold til fundet af en 70 % forøgelse af både BDNF-mRNA og protein i den afsluttende fase af sammentrækningerne. Ifølge Klager konkluderes det, at det er sandsynligt, at muskelafledt BDNF "works in an autocrine and/or paracrine manner". Klager påstår, at forfatterne ikke nævner, at dette er i modstrid med, at de ikke fandt en forskel i udledningen af BDNF til mediet i sammentrækningsbehandlet versus kontrol C2C12-celler. Klager gør gældende, at fordi data ikke blev vist, kan det ikke vurderes, hvorvidt en udledning overhovedet fandt sted.

Klager påstår, at det i forbindelse med IHC for BDNF-protein ikke rapporteres, hvordan snittene blev udvalgt, hvor mange fibre de repræsenterede, og hvordan de blev vurderet. Ifølge Klager ser farvningen for 24 timer efter træning mærkelig ud og overskrider tilsyneladende 50 % forøgelsen af BDNF fundet ved Western blot. Klager gør gældende, at dette ikke kommenteres af forfatterne.

Klager påstår, at det faktum, at BDNF-mRNA-niveauer i vastus-muskel i studiet formentlig var meget lave, ikke fremgår klart for læseren, fordi niveauerne præsenteres efter en form for normaliseringsprocedure, der ikke bliver beskrevet.

Ifølge Klager kunne en signifikant forøgelse i mRNA-niveau demonstreres ved AUC (*"area under curve"*), men beregningsproceduren og de beregnede antal blev ikke rapporteret.

Klager påstår, at den i bedste fald lave numeriske forøgelse af BDNF-mRNA, bedømt ud fra figur 1, der kun ligger lige over meget lave grundniveauer, ikke kan redegøre for den udbredte forøgelse i intramyocellulær BDNF som indikeret ved IHC-fundene.

I forhold til den ifølge Klager signifikante forøgelse af fedtoksideringen i L6-myotubes stimuleret med BDNF (figur 4) gør Klager gældende, at illustreringen af forøgelsen var misvisende, fordi y-aksen ikke begynder ved nul. Endvidere påstår Klager, at spredningerne var overraskende lave og varierede mellem lignende eksperimenter (SEM var omkring 1,4 % i panel e og op til 4,3 % i panel d).

Ifølge Klager foreslår forfatterne, at BDNF forøger fedtoksidering ved stimulering af skiftevis AMPK og ACC, selv om L6-myotubes-ACC blev fosforyleret ved en lavere dosis BDNF end AMPK (figur 4), hvorimod ACC i isoleret rottemuskel blev fosforyleret tidligere end AMPK ved behandling med BDNF (figur 5).

5.13.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede accepterer Klagers kritik af, at den første del af metodeafsnittet ikke indeholder en præcis beskrivelse af studiematerialet. Indklagede gør gældende, at forfatterne i forbindelse med en tilpasning i forhold til pladskrav ved en fejl udelod beskrivelsen af det ene af to studier. Indklagede påstår, at et studie blev foretaget kun til brug for nærværende artikel, og at dette studie ikke er anvendt i andre publikationer. Studiet inkluderede ifølge Indklagede 10 forsøgspersoner, der trænede, og 10 forsøgspersoner der hvilede. Ifølge Indklagede blev der udtaget muskelbiopsiprøver fra vastus lateralis på tidspunkterne 0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h. Dette materiale ledte ifølge Indklagede til de data, der fremgår af figur 1A, 1B, 1D og figur 2.

Indklagede anfører, at forfatterne vil gøre det pågældende tidsskrift opmærksom på ovenstående.[14]

Indklagede påstår, at forfatterne pga. utilstrækkeligt muskelprotein (pga. nedbrud af fryser) inkluderede materiale fra et tidligere studie (n=8, kun træning) til brug for Western blot. Beskrivelsen i metodeafsnittet i den oprindeligt publicerede artikel refererer ifølge Indklagede til det sidstnævnte materiale.

Indklagede gør gældende, at forskelle i størrelsen af ændringer mellem mRNA- og proteinniveauer er almindelige, idet proteinudtryk involverer en balance mellem translatorisk effektivitet/virkningsgrad og proteinomsætning og stabilitet.

Indklagede påstår, at forfatterne præsenterer data, som de er og uden overfortolkning. Ifølge Indklagede anvendte de AUC efter råd fra deres statistiker.

Indklagede anfører, at det er uklart, hvad Klager mener med "billedkontrast" i forhold til sit klagepunkt om variation mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne vedrørende β-actin-indhold og billedkontrast, idet det repræsentative blot er det originale og ikke sammensat af resultater fra forskellige eksperimenter. Indklagede gør således gældende, at der er tale om et enkelt billede, og derfor kan hver bane ikke være manipuleret i forhold til andre baner.

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende autokrin og parakrin signalering. Indklagede gør gældende, at data fra celleforsøgene ikke blev fremlagt, fordi forfatterne ikke fandt nogen ændringer i BDNF i mediet.

[14] Udvalget konstaterer, at der den 10. januar 2012 er udstedt et erratum til artiklens metodeafsnit.

Indklagede påstår, at IHC kun blev foretaget for at opnå en indikation af, om BDNF-udtryk kunne være forøget i muskelfibre. Indklagede påstår, at forfatterne valgte at vise IHC-billedet fra den person, der havde det mest påfaldende mRNA-respons. Ifølge Indklagede havde denne person tilsyneladende også det mest udtalte BDNF-proteinrespons. Indklagede gør således gældende, at forfatterne viste det IHC-billede, der bedst underbyggede opfattelsen af, at forøgelsen i BDNF-udtryk 24 timer efter træning rent faktisk var intramyocellulær (figur 1D).

Indklagede henviser til sine bemærkninger under "Generelt" vedrørende reguleringen af mRNA og protein og vedrørende præsentation af mRNA-niveauer som normaliserede værdier. Indklagede påstår i den forbindelse, at synspunktet om, at en Ct-værdi på 37 er en kritisk værditærskel, ikke deles af alle molekylærbiologer. Indklagede gør gældende, at forfatterne beskriver deres data uden overfortolkning.

Indklagede påstår, at der i litteraturen er mange indikationer på, at skeletmuskel i gnavere udtrykker BDNF, og at kontraktioner stimulerer en opregulering af dette udtryk. Indklagede anfører, at forfatterne finder det højest sandsynligt, at menneskelig skeletmuskel responderer på lignende vis, og derfor konkluderer forfatterne, at deres data er konsistente med den publicerede litteratur.

Indklagede gør gældende, at der intet misledende er ved, at y-aksen i figur 4 ikke starter ved 0. Indklagede påstår, at forfatterne ikke forsøgte at skjule, at aksen omfattede fra 2-2,6 mg/protein/pr. time, hvilket klart indikeres i figuren. Ifølge Indklagede er målingen udtryk for en 'rate' og ikke en akkumulering, hvilket antyder, at ændringerne er hårfine men konsistente og statistisk relevante.

Ifølge Indklagede udførtes der ét eksperiment i en rotte-fuldmuskel ex vivo og ét eksperiment i en muskelcellelinje in vitro. Det faktum, at responskinetikken i to vidt forskellige modelsystemer er noget forskellig, bør ifølge Indklagede ikke være overraskende.

Indklagede gør gældende, at det vigtige er, at AMPK/ACC blev fosforyleret, når enten muskelceller eller hele muskelstykker stimuleredes af BDNF, og at fedtoksideringen ("palmitate oxidation") var forøget i begge uafhængige modelsystemer. Indklagede gør endvidere gældende, at effekten af BDNF på fedtforbrændingen blev elimineret, når AMPK blev blokeret af to meget forskellige interventioner (farmakologisk blokade og genetisk adenovirus). Indklagede påstår således, at de kombinerede data klart indikerer, at BDNF øger fedtforbrændingen i muskelceller via aktivering af AMPK.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med korrekturlæsning af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen til dels falder ud af metodebeskrivelsen, og således ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører hertil, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Indklagede anfører til støtte for, at der alene er tale om en fejl, at tidsskriftet har accepteret at rette de pågældende mangler gennem udstedelse af et erratum. Indklagede påstår, at fejlen i metodebeskrivelsen er et spørgsmål om forskningens kvalitet, hvilket efter Indklagedes opfattelse medfører, at dette spørgsmål falder uden for udvalgets kompetenceområde.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Indklagede ikke er sidsteforfatter af artiklen, og at udvalgets argumentation vedrørende 'ledende seniorforfatter' derfor ikke holder.

5.14 Parternes påstande og anbringender i forbindelse med genoptagelse af sagen til fornyet behandling

Nedenfor gengives parternes bemærkninger til UVVU's brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling, dvs. inden høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen, i det omfang bemærkningerne måtte indeholde nye oplysninger af betydning for sagen (afsnit 5.14.1 og 5.14.2). I det følgende gengives endvidere parternes synspunkter i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen (afsnit 5.14.3 og 5.14.4).

Indledningsvist bemærkes, at de to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 anfører følgende i deres brev til UVVU af 9. februar 2014:

"Bemærkninger til UVVU's gengivelse af fakta vedrørende biopsimaterialet i de tre artikler omtalt i brevet sendt med e-mail den 3. februar 2014 fra UVVU...

UVVU's gengivelse skrevet med kursiv.
Dette er korrekt.

UVVU's spørgsmål til biopsimaterialet i artikel 10 efter den indledende gennemgang.
Ved udtagningen af muskelbiopsierne blev biopsien forsøgt delt i tre dele, alt efter tiltænkt analyse: immunhistokemi mærket "histo", real-time PCR mærket "PCR" og lysat til proteinbestemmelse mærket "Protein". Denne opdeling refererer kun til, hvilke prøverør biopsistykkerne opbevares ved. Muskelstykket til immunhistokemi indlejres og fryses efter en særskilt procedure, hvorimod muskelstykkerne til "PCR" og "Protein" bliver frosset i flydende nitrogen og efter samme procedure. Det vil sige, hvis muskelbiopsien var stor, blev den delt i 3 prøverør, mærket "histo", "PCR" og "Protein". Hvis biopsien var lille, blev den delt i 2 dele. "Histo" delen blev indlejret særskilt, og resten af biospien frosset i flydende nitrogen i enten prøverøret mærket "PCR" eller "Protein". Derved kan man, når alle biopsierne er udtaget, danne sig overblik materialet. Men man kan ikke ud fra mærkningen af prøverørene konkludere, hvilket analyser der senere er blevet udført.

Dette forklarer, hvorfor der ikke er afkrydset ved følgende:
- *Forsøgsperson 3 for vastus og solues i feltet "Protein".*
- *Forsøgsperson 5 for triceps i feltet "Protein".*
- *Forsøgsperson14 for triceps i feltet "Protein".*

Ved person 5 er skrevet "minus" udfor soleus biopsien, da denne ikke lykkedes at udtage, og derfor aldrig har eksisteret, som bemærket af [Klager] i artikel 7.

Ved forsøgsperson 9, er der ikke udfyldt hverken "Histo", "PCR" eller "Protein" ud for soleus. Felterne er ikke blevet udfyldt, men forsøgsperson 9's soleus biopsi er blevet udtaget og analyseret for både PCR og Protein i artikel 10."

5.14.1 Klagers påstande og anbringender inden høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Klager anfører, at patientjournalerne[15] alle bærer overskriften "TNF, IL-18 and fibertypes". Klager gør gældende, at dette ikke stemmer overens med artikel 10, der omhandler IL-15. Dette kunne ifølge Klager afspejle, at retningslinjerne for Good Laboratory Practice ikke er fulgt, eller at de forsøgspersoner, der faktisk indgik i artikel 10, ikke er indeholdt i materialet.

Klager gør videre gældende, at det fremgår af patientjournalerne, at forsøgsperson nr. 3 og 5 ikke kan have bidraget til cytokinmålinger af de tre undersøgte muskler i artikel 6, da protein til bestemmelse heraf mangler. Klager gør hertil gældende, at person 5 ikke kan have bidraget til bestemmelse af mRNA og histokemi for soleus-muskel i artikel 6 og 7, da det fremgår af patientjournalerne, at de hertil fornødne PCR- og histokemi-analyser ikke blev udført.

Klager påstår, at angivelsen af n=14 i artikel 10 ikke stemmer overens med oplysningerne i patientjournalerne på grund af de ovennævnte mangler vedrørende forsøgsperson nr. 3 og 5, og idet det fremgår af journalerne, at der ikke foreligger PCR- eller proteinmålinger af soleus-muskel for forsøgsperson nr. 9, og heller ikke foreligger proteinmålinger af triceps-muskel for forsøgsperson nr. 14.

Klager gør endvidere gældende, at læseren af artikel 10 må antage, at det undersøgte biopsimateriale er indhentet inden for en kortere periode med specifik henblik på de beskrevne undersøgelser, men i realiteten er materialet indhentet i to omgange med over et års mellemrum og med umiddelbart forskelligt formål. Læseren gives ifølge Klager således ikke mulighed for at overveje betydningen heraf for artiklens resultater, herunder at materialet ifølge Klager formentligt har været optøet i forbindelse med artikel 6 og 7 og derefter nedfrosset igen.

5.14.2 Indklagedes påstande og anbringender inden høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Indklagede anfører, at UVVU's gengivelse af fakta i brev af 3. februar 2014 (gengivet under afsnit 4 Sagsfremstilling) er korrekt. Indklagede gør gældende, at der i artikel 6 og 7 indgår 7 forsøgspersoner, og at disse 7 forsøgspersoner suppleres af yderligere 7 personer i artikel 10, således at der i artikel 10 indgår 14 forsøgspersoner.

Indklagede henviser til de to medforfatteres korrespondance og materiale indsendt til UVVU. Indklagede gør gældende, at muskelbiopsien enten blev delt i 3 prøverør, mærket "Histo", "PCR" og "PROTEIN", hvis den var stor eller i to dele, hvis den var lille, hvorefter "Histo" delen blev indlejret særskilt og resten af biopsien frosset i flydende nitrogen i enten prøverøret mærket "PCR" eller "Protein". Indklagede gør hertil gældende, at det derfor ikke kan udledes, at en analyse ikke er udført, når der i patientjournalerne ikke er sat kryds i eksempelvis "Protein" eller "PCR", hvilket gælder for forsøgsperson nr. 3, 5 og 14.

[15] I artiklerne i denne afgørelse anvendes terminologien 'patientjournaler' som beskrivelse af registreringsarkene for forsøgspersoner.

Indklagede anfører, at det ikke lykkedes at udtage en biopsi fra soleus for forsøgsperson nr. 5, hvilket udvalget også har taget stilling til i afgørelsen af 18. december 2013 og fundet, at dette ikke var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører endvidere, at forsøgsperson nr. 9 fik udtaget og analyseret biopsi fra soleus, selvom dette ikke er angivet i patientjournalen.

Indklagede påstår sammenfattende vedrørende biopsierne i artikel 6, 7 og 10, at prøver for alle 14 forsøgspersoner (3 biopsier fra hver person bortset fra den ene person, hvor der manglede biopsi fra soleus-musklen) er analyseret med PCR og for protein. Indklagede gør hertil gældende, at der udelukkende er udført immunhistokemi for IL-15 for de første 7 forsøgspersoner, hvilket angives i Figur 2 i artiklen.

Indklagede gør på baggrund heraf gældende, at der ikke er foretaget selektion i artikel 6, 7 og 10.

Indklagede påstår, at udvalget i afgørelse af 18. december 2013 drager en fejlagtig konklusion om selektion i artikel 4. Indklagede gør gældende, at nogle analyser alene er udført på 11 forsøgspersoner ud af et samlet antal på 18 forsøgspersoner i artiklen, da det biologiske materiale fra de 18 personer ikke rakte til, at de pågældende analyser kunne udføres på alle forsøgspersonerne.

Indklagede gør hertil gældende, at den pågældende forskning vedrører integrativ fysiologi, og ifølge Indklagede kan human integrativ fysiologi ikke tolkes med de standarder, der eksempelvis gælder for epidemiologisk og klinisk forskning. Inden for integrativ fysiologi er det således ifølge Indklagede reglen snarere end undtagelsen, at man ikke er i stand til at udføre samtlige analyser på alle prøver. Indklagede anfører i den forbindelse, at forsøgspersonerne er udvalgt efter kriterier, der sigter mod at etablere en særdeles homogen gruppe, hvilket medfører, at en reduceret n-værdi ikke fører til signifikant afvigende karakteristika, hvorfor en særskilt beskrivelse af den reducerede forsøgsgruppe efter Indklagedes opfattelse ikke er nødvendig. Indklagede henviser til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at gængs praksis inden for Indklagedes forskningsfelt er fulgt i artikel 4.

I forhold til afsnittet vedrørende genanvendelse af biopsimateriale i afgørelsen af 18. december 2013 anfører Indklagede, at der er stor uenighed i forskerkredse om, hvornår krydsreferencer skal anvendes. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at udeladelse af krydsreferencer er gængs praksis. Indklagede anfører hertil, at det er højest besynderligt, at udvalget i afgørelsen af 18. december 2013 har valgt at skærpe forholdet på dette område til "forsætligt uredeligt", fordi Indklagede har fremført, at den anvendte praksis er almindelig og valgt bevidst.

I forhold til vurderingen af den fejlagtige beskrivelse af en forsøgsgruppe i artikel 12 i afgørelse af 18. december 2013 medgiver Indklagede endvidere, at det burde være fremhævet i korrekturen i artikel 12, at visse forsøgspersoner havde udført 2 timers motionscykling og andre 3, men gør gældende, at denne forskel i forsøgsdesignet er en detalje og uvæsentlig i forhold til artiklens konklusion.

5.14.3 Klagers påstande og anbringender efter høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Klager anfægter, at udvalget kun finder belæg for videnskabelig uredelighed i fire artikler i dette seneste udkast til afgørelse.

Klager gør således gældende, at Indklagede også bør bebrejdes billedmanipulationen i artikel 1 og 3, at udvalget har indsnævret kriterierne for fordømmelse af genbrug af forsøgspersoner og vævsprøver for meget, at Indklagede også har handlet forsætligt i forbindelse med inddragelse af tidligere anvendte forsøgspersoner i artikel 12, og at udvalget har ændret uredelighedsbedømmelsen i forhold til modstridende oplysninger om plasmakoncentrationerne af IL-8 og urigtige oplysninger om inter-assay-variationen i artikel 9 på et fejlagtigt grundlag ved at acceptere Indklagedes skiftende og uholdbare forklaringer herpå.

Klager anfører videre, at udvalget burde have foretaget en nærmere undersøgelse af de påstande, som i afgørelsesudkastet afvises som omhandlende forskningens kvalitet eller videnskabelige teoriers holdbarhed, idet disse forhold isoleret set kan betragtes som ringe forskningskvalitet, men samlet set giver mistanke om videnskabelig uredelighed.

Klager anfører afslutningsvist, at det er fejlagtigt, når udvalget i afgørelsesudkastet skriver, at Klager har klaget over et etisk aspekt i forbindelse med artikel 5, og at Klager har refereret et forkert biopsitidspunkt. Klager anmoder udvalget om at korrigere disse fejl, som Klager også har gjort opmærksom på i tidligere høringssvar.

5.14.4 Indklagedes påstande og anbringender efter høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Indklagede påstår sig fortsat renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør på ny gældende, at udvalget skal benytte de på frembringelsestidspunktet for hver artikel gældende uredelighedsbegreber, hvorfor artikel 3, 4 og 5 skal vurderes efter kravet i bekendtgørelse nr. 933 af 15. december 1998 om forsætlig eller groft forsømmelig forfalskning eller forvridning af det videnskabelige budskab. Indklagede gør i den forbindelse med henvisning til et notat om grov forsømmelighed (bilag til Indklagedes høringssvar) gældende, at grov forsømmelighed ikke er synonymt med grov uagtsomhed. Indklagede anfører hertil, at det efter UVVU-bekendtgørelsens § 9, stk. 4, er formanden, der skal træffe afgørelse om, hvilket begreb der anvendes, og at det ligeledes er formanden, der skal foretage tilregnelighedsvurderingen i forhold til Indklagede.

Indklagede gør endvidere gældende, at udvalget tilsidesætter det klarhedskrav, der gælder for uredelighedsfund, bl.a. ved at udvalgets argumentation vedrørende genbrug af undersøgelsesmateriale har ændret sig siden udkast til afgørelse af 25. juni 2013. Indklagede anfører hertil, at udvalgets konstatering af god videnskabelig praksis skal kunne påvises som værende gældende i forskerkredse og ved henvisning til anerkendte regelsæt, og at de to underskriftindsamlinger, som Indklagede har indsendt, viser, at der ikke er empirisk grundlag for udvalgets krav til oplysninger om genbrug af undersøgelsesmaterialet. Indklagede henviser endvidere til en tabel (bilag til Indklagedes høringssvar), som ifølge Indklagede indeholder 5 artikler, der anvender resultater fra tidligere artikler til at introducere, underbygge eller

perspektivere nye resultater uden at det altid nævnes, at der er tale om samme gruppe forsøgspersoner. Indklagede anfører hertil, at tilsvarende gælder for visse af de artikler, som Indklagede henviste til i sit høringssvar af 15. august 2013 og i forbindelse med genoptagelsen af sagen.

Indklagede anfægter udvalgets argumentation om betydningen af oplysninger om inddragelse af tidligere anvendte forsøgspersoner og henviser i den forbindelse til en udtalelse fra en statistiker (bilag til Indklagedes høringssvar). Indklagede gør hertil gældende, at der ikke består en indbyrdes afhængighed mellem de pågældende artiklers resultater. Indklagede anfører således, at der i artikel 5 er tale om en perspektivering og ikke en påberåbelse af artikel 1, og at henvisningen i artikel 5 til Van Hall et al.-artiklen er en omtale af sidstnævnte artikel og ikke en sammenholdning af resultater.

Indklagede anfægter endvidere, at der skulle være tale om uredelig selektion i forbindelse med artikel 3 og 5 og henviser i denne forbindelse til, at en reduceret n-værdi i artikel 4, som følge af utilstrækkeligt materiale, ikke anses for videnskabelig uredelighed af udvalget. I forhold til artikel 5 anfører Indklagede, at selektion indebærer, at man selekterer inden for en defineret gruppe, og at det derfor ikke kan anses for selektion, at man i artikel 5 ikke har inddraget alle grupperne fra Van Hall et al.-artiklen.

Indklagede afviser, at der gælder eller har gældt et særligt ansvar for sidsteforfatteren eller seniorforfatteren. Indklagede henviser i den forbindelse til kopierne af indlæg fra en professor indsendt af Indklagede den 22. april 2014 og den 7. maj 2014 vedrørende ICMJE's forståelse af forfatteransvar. Indklagede gør således gældende, at Indklagede ikke kan pålægges et ansvar for billedmanipulationen i artikel 4, da Indklagede ikke har deltaget direkte i afgivelsen af forfalskede eller forvridende forskningsresultater.

Indklagede gør endvidere gældende, at fejlen vedrørende 2 contra 3 timers exercise-tid i artikel 12 ikke er så alvorlig, at den kan begrunde uredelighed. Indklagede henviser i den forbindelse til, at tidsskriftet ifølge Indklagede finder et erratum til det allerede udstedte erratum til artiklen overflødigt (bilag til Indklagedes høringssvar). Indklagede henviser endvidere til, at udvalget i en anden sag omhandlende metodeafsnittet i artikel 12 fandt (afgørelse i den pågældende sag blev truffet den 18. december 2013), at Indklagede ikke havde handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med mangler ved metodebeskrivelsen.

6 Regelgrundlag

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 365 af 10. april 2014 med tilhørende bekendtgørelse nr.
306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen).

Definitionen af videnskabelig uredelighed fremgår både af lovens § 2, nr. 3, og af UVVU-bekendtgørelsens § 2:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:
1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

UVVU's kompetenceområde er blandt andet beskrevet i UVVU-bekendtgørelsen, §§ 3 og 6:

"§ 3. Udvalgene kan ikke behandle sager, der vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed eller sandhed eller sager, der vedrører forskningskvaliteten af et videnskabeligt produkt.

[...]

§ 6. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan behandle sager, hvor der klages over et skriftligt videnskabeligt produkt efter den indklagedes frivillige afgivelse deraf, jf. § 1, stk. 4.
Stk. 2. Udvalgene kan også behandle sager, hvor der klages over en ansøgning, der er indgivet med henblik på at søge tilskud fra offentlige forskningsbevillinger."

UVVU's adgang til at genoptage en afsluttet sag fremgår af UVVU-bekendtgørelsen, § 14:

"§ 14. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan efter begæring genoptage en afsluttet sag, hvis der fremkommer væsentlige nye oplysninger, som, hvis de havde foreligget under sagens behandling, må antages at kunne have ført til et andet udfald."

7 Vurdering

Udvalget har på baggrund af de nye oplysninger, som udvalget modtog i januar/februar 2014 vedrørende biopsimaterialet i artikel 6, 7 og 10 genoptaget sagen til fornyet behandling. Udvalget bemærker, at også Indklagede ved brev af 10. februar 2014 har opfordret udvalget til at genoptage sagen.

Udvalget har i den forbindelse anmodet om parternes bemærkninger til brev fra UVVU af 3. februar 2014, jf. nærmere under afsnit 4 Sagsfremstilling. De nye oplysninger og parternes bemærkninger til brev af 3. februar 2014 har givet anledning til, at udvalget har genovervejet vurderingen i afsnit 7.7 Artikel 4 og i afsnit 7.16 Anvendelse af det videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder.

I forbindelse med udvalgets genovervejelse af vurderingen i afsnit 7.16 har udvalget foretaget en overordnet gennemgang af en række artikler, som Indklagede har henvist til som støtte for, at Indklagede har fulgt gængs praksis i forhold til anvendelse af videnskabeligt biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder, jf. afsnit 5.14.2. Visse af de artikler, som Indklagede henviser til, har udvalgsmedlemmer eller udvalgsmedlemmers nærtstående som medforfattere. Udvalget har derfor foretaget en vurdering af, om de pågældende udvalgsmedlemmer må anses for inhabile i forhold til gennemgangen af artiklerne. Udvalget har ikke fundet grundlag for at statuere inhabilitet i denne sammenhæng, da de pågældende artikler ikke er en del af den indsendte klage. Udvalget har således ikke foretaget en egentlig klagesagsbehandling af artiklerne, men alene foretaget en overordnet gennemgang af artiklerne til belysning af praksis. Ved denne vurdering må det generelt tillægges vægt, at det ville umuliggøre udvalgets arbejde, såfremt udvalgsmedlemmer skal erklæres inhabile ved, at sagens parter i forbindelse med sagens oplysning indsender artikler med udvalgsmedlemmer som medforfattere.

Et udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen har været i høring hos sagens parter. Udvalget finder ikke, at parternes høringssvar indeholder nye oplysninger eller andet, som giver udvalget anledning til at ændre udvalgets konklusioner i afgørelsesudkastet af 9. maj 2014. Parternes synspunkter i høringssvarene er gengivet i afsnit 5.14, og udvalgets eventuelle bemærkninger hertil fremgår af de relevante underafsnit nedenfor.

Udvalget bemærker i den forbindelse, at Klager ikke er fremkommet med oplysninger, der giver udvalget anledning til at ændre eller foretage yderligere vurdering af de forhold, der i det følgende afvises som uden for udvalgets kompetence, idet de vedrører forskningens kvalitet eller videnskabelige teoriers holdbarhed.

Indklagede har gentagne gange under sagen og senest ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen gjort gældende, at der er en række forhold i afgørelsen, som alene skal afgøres af UVVU's formand i medfør af UVVU-bekendtgørelsens § 9, stk. 4. Udvalget bemærker hertil, at UVVU-bekendtgørelsens § 9, stk. 4, ikke er til hinder for, at afgørelse af retlige spørgsmål kan indgå i udvalgets samlede afgørelse, idet formanden dog altid har det sidste ord i forhold til retlige spørgsmål. Dette følger således af udvalgets faste praksis.

7.1 Udvalgets sammensætning

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægtet udvalgets sammensætning og gjort gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke er berettiget til at deltage i sagens behandling, herunder træffe afgørelse, idet forlængelsen af disse medlemmer (for Jens Overgaards vedkommende som suppleant) til færdiggørelse af en række sager i udvalget ikke havde fornøden hjemmel.

Ministeren har forholdt sig til Indklagedes indsigelse mod udvalgets sammensætning i breve af 3. og 16. september 2013. Ministeren fastholder i de nævnte breve, at forlængelsen af de pågældende medlemmer og suppleant er lovlig.

Udvalget fandt på denne baggrund ikke grundlag for, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke skulle være berettiget

til at deltage i sagens behandling. De pågældende medlemmer og suppleant medvirkede således til at træffe afgørelsen af 18. december 2013.

Indklagede har ved brev af 24. marts 2014 i forbindelse med genoptagelse af sagen på ny gjort gældende, at det følger af § 31, stk. 5, i lov om forskningsrådgivning m.v., at spørgsmålet om udvalgets sammensætning skal afgøres alene af formanden. Indklagede gør hertil gældende, at det er utilstrækkeligt at henvise til, at ministeren fastholder, at forlængelserne af de tre medlemmer og en suppleant var lovlige. Indklagede anmoder således ved brev af 24. marts 2014 formanden om at foretage en fornyet vurdering af spørgsmålet om forlængelserne. Indklagede henviser til synspunkterne i brev af 24. marts 2014 i sit høringssvar til udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen.

Udvalget bemærker, at lov om forskningsrådgivning m.v., der blandt andet regulerer UVVU's virksomhed, er ændret ved lov nr. 310 af 29. marts 2014 med ikrafttræden den 1. april 2014, idet der er indføjet en bestemmelse (lovens § 40), der giver ministeren udtrykkelig hjemmel til undtagelsesvist at forlænge udpegningsperioden for formænd, medlemmer og suppleanter ud over de perioder, der fremgår af lovens bestemmelser. Af bemærkningerne til lovforslagets enkelte bestemmelser (lovforslag L 109, Folketinget 2013-14) fremgik blandt andet følgende om bestemmelsen:

"Med bestemmelsen foreslås det i loven at præcisere den gældende administrative praksis, hvorefter ministeren undtagelsesvist kan forlænge udpegningsperioden for medlemmer og suppleanter af de af loven omfattede organer for en begrænset periode ud over den normale udpegningsperiode.

[...]

Forslaget tager navnlig sigte på, at medlemmer og suppleanter, som har været tæt involveret i behandlingen af større og mere ressourcekrævende sager, der anses for tæt på deres afslutning, kan færdigbehandle disse sager uanset udløb af en normal udpegningsperiode. I sådanne situationer vil en udskiftning af medlemmer sent i sagsforløbet kunne medføre et uforholdsmæssigt og uhensigtsmæssigt forbrug af ressourcer. Dette er f.eks. relevant i forhold til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, hvor en sag kan strække sig over en længere periode, og hvor sagsbehandlingen kan vedrøre et meget omfattende og teknisk kompliceret materiale. En forlængelse vil her kunne ske med henblik på, at disse medlemmer færdiggør igangværende sager, navnlig sager, der efter afslutning af sædvanlig høringsprocedure er under behandling i udvalget. Nye medlemmer og suppleanter deltager i givet fald ikke i færdiggørelse af de pågældende sager.

[...]"

Udvalget konstaterer, at der efter den gældende lov om forskningsrådgivning er udtrykkelig hjemmel til forlængelse af beskikkelser, og at lovgiver har vedtaget ændringen som en præcisering af regelgrundlaget, forstået således, at der allerede inden lovændringen var den fornødne hjemmel i bemyndigelsesbestemmelsen i lovens § 33, hvorefter ministeren kan fastsætte nærmere regler for UVVU's virke. Udvalget finder ikke grundlag for, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kir-

sten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke skulle være berettiget til at deltage i sagens behandling.

7.2 Uredelighedsbegrebet

Indklagede har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 påpeget, at ordlyden af definitionen af videnskabelig uredelighed har ændret sig, således at uredelighedsbegrebet på tidspunktet for artiklernes tilblivelse havde en anden formulering end den nugældende definition. Indklagede gør hertil gældende, at udvalget i dets vurdering skal anvende uredelighedsdefinitionen, som denne var formuleret på tidspunktet for artiklernes tilblivelse.

I perioden 1992-1998 fremgik definitionen af videnskabelig uredelighed alene af et sæt vedtægter for UVVU godkendt af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) 18. december 1992. Her lød definitionen:

"§ 2.

[...]

stk. 2. Videnskabelig uredelighed omfatter alle bevidst svigagtige handlinger i forløbet af ansøgnings-forsknings-publikationsprocessen samt så grove tilfælde af sjusk, at de må anses for at udgøre en tilsvarende belastning af den videnskabelige troværdighed. Dette svarer til, at der skal foreligge forsæt eller grov uagtsomhed.

stk. 3. Den del af videnskabelig uredelighed, som UVVU's arbejdsområde inddrager, er karakteriseret ved at forfalske eller forvride det videnskabelige budskab eller på et falsk grundlag fremhæve forskeres indsats deri, og omfatter således:
- konstruktion af data
- selektiv og skjult kassation af uønskede resultater
- substitution med fiktive data
- bevidst fejlagtig anvendelse af statistiske metoder med det formål at kunne drage andre konklusioner, end data giver basis for
- forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner
- plagiering af andres resultater eller hele artikler
- fordrejet angivelse af andres resultater
- uretmæssig forfatterrolle
- vildledende ansøgninger"

I 1998 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i bekendtgørelsen om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 933 af 15. december 1998, der trådte i kraft den 1. januar 1999. § 3 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 3. Videnskabelig uredelighed omfatter handlinger eller undladelser, hvorved der i forskning sker forfalskning eller forvridning af det videnskabelige budskab eller grov vildledning om en persons indsats i forskningen, og omfatter bl. a.:

1) Konstruktion af data.
2) Selektiv og skjult kassation af uønskede resultater.
3) Substitution med fiktive data.

4) Bevidst vildledende anvendelse af statistiske metoder,
5) Bevidst forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner.
6) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
7) Bevidst fordrejet gengivelse af andres resultater.
8) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle.
9) Ansøgninger med urigtige oplysninger.

Stk. 2. For at kunne betegne en adfærd som videnskabelig uredelighed skal det kunne dokumenteres, at den pågældende har handlet forsætligt eller udvist grov forsømmelighed i forbindelse med forholdet."

I 2005 blev definitionen af videnskabelig uredelighed ændret ved udstedelse af en ny bekendtgørelse om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 668 af 28. juni 2005, der trådte i kraft 1. august 2005. § 2 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås en forsætlig eller groft uagtsom adfærd i form af forfalskning, plagiering, fortielse eller lignende, der indebærer en utilbørlig vildledning om egen videnskabelig indsats og/eller videnskabelige resultater. Omfattet er herefter bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Ved lov nr. 552 af 16. juni 2008 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i lov om forskningsrådgivning m.v. Bestemmelsen vedrørende en definition af videnskabelig uredelighed trådte i kraft den 1. december 2008, jf. bekendtgørelse nr. 1130 af 24. november 2008.

Af forarbejderne til lovændringen fremgik, at der var tilsigtet en præcisering af bestemmelsen.

Definitionen havde følgende ordlyd, som er bevaret i den nugældende lov om forskningsrådgivning m.v., jf. § 2, nr. 3:

"Videnskabelig uredelighed: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater."

Som følge af lovændringen blev bekendtgørelsen om UVVU også ændret, så lovens definition fremgik. Følgende definition blev indsat ved bekendtgørelse nr. 1122 af 25. november 2008, og i den nugældende bekendtgørelse fra 2009 er ordlyden bevaret:

"§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsæt-

ligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer."

Det er udvalgets opfattelse, at selvom der er sket ændringer i formuleringen af definitionen af videnskabelig uredelighed, er der ikke væsentlige indholdsmæssige ændringer i de forskellige definitioner. Det materielle indhold i definitionen er således ens i de forskellige formuleringer. Denne opfattelse understøttes af, at formanden for UVVU både ved ændringen af formuleringen i 2005 og 2008 i UVVU's årsberetninger angiver, at der ved 2005-ændringen ikke ses at være en realitetsforskel i uredelighedsdefinitionen, og at der ved 2008-ændringen alene er tale om en præcisering af den daværende definition. Eksempelopregningerne i de enkelte formuleringer af definitionen er endvidere næsten enslydende fra 1992 og frem til i dag.

Udvalget bemærker, at kravet om en "utilbørlig vildledning" i definitionen fra 2005 ikke kan genfindes direkte i definitionen fra 2008. Udvalget bemærker hertil, at formuleringen "utilbørlig" blev valgt for at signalere, at der skal være tale om forhold af en vis grovhed, hvilket dækkes i definitionen fra 2008 af, at det alene er 'alvorlige' brud på god videnskabelig praksis, som kan føre til uredelighed. I vurderingen af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, ligger implicit, at et sådant brud er egnet til at vildlede læseren af det pågældende videnskabelige produkt. I praksis vil et kriterium om vildledning derfor indgå i UVVU's vurdering af, om et givent forhold kan karakteriseres som videnskabelig uredelighed.

Det subjektive krav i definitionen har været forsæt eller grov uagtsomhed siden 1992. Formuleringen 'grov forsømmelighed' i definitionen fra 1998 ændrer ikke herpå, da denne formulering i praksis er blevet fortolket som svarende til grov uagtsomhed.

På denne baggrund finder udvalget, at definitionen af videnskabelig uredelighed med den nuværende formulering i realiteten har haft samme indhold siden 1992. Udvalget har ved vurderingen af de enkelte klagepunkter under anvendelse af den på afgivelsen af det videnskabelige produkt gældende definition af videnskabelig uredelighed heller ikke fundet grundlag for en anden konklusion, end den der følger af anvendelsen af den nugældende definition. Udvalget vil således i fremstillingen af sin vurdering alene anvende den definition af videnskabelig uredelighed, som fremgår af den nuværende lov om forskningsrådgivning m.v. og UVVU-bekendtgørelsen.

Udvalget bemærker yderligere, at udvalget ved vurderingen af, om de indklagede forhold udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis har taget udgangspunkt i, hvad der var udtryk for god videnskabelig praksis på det tidspunkt, hvor

forholdet fandt sted. Udvalget har således foretaget en vurdering af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis efter de standarder for god videnskabelig praksis, som var gældende på tidspunktet for de pågældende videnskabelige arbejders tilblivelse.

Indklagede har i sit indlæg af 24. marts 2014 gjort gældende, at det alene er efter lovændringen i 2008, at videnskabelig uredelighed relaterer sig til videnskabelig praksis, mens der før 2008 var en præcis og snæver definition, som klart og direkte definerede uredelighed i egentlige retsregler. Udvalget deler ikke denne opfattelse. Også definitionerne før 2008 indebar betydelige elementer af skøn, hvilket bl.a. illustreres af de gennemgående, ikke udtømmende eksempler på videnskabelig uredelighed i bekendtgørelserne om UVVU. End ikke et begreb som plagiering er/var defineret, heller ikke i de tidligere regler, og enhver, som beskæftiger sig med at vurdere plagiering, ved, hvor vanskeligt det kan være at afgøre, hvorvidt der i det konkrete tilfælde er tale om plagiering.

I sådanne vurderinger indgår de faglige skøn, som udvalget er anmodet om at udøve. Og i det skøn har god videnskabelig praksis altid været en afgørende parameter – også i tilfælde, eller måske netop i tilfælde, hvor der ikke findes autoritativt nedfældede definitioner i bindende juridiske regelsæt. Udvalgets faglige vurderinger er således baseret på et alment videnskabsteoretisk grundlag for empirisk forskningsmetodik, bl.a. statistiske metoder, og teorier inden for sundhedsvidenskab og alment anerkendt god videnskabelig praksis.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende udvalgets anvendelse af uredelighedsbegrebet. Udvalget bemærker, at det af Indklagede indsendte notat vedrørende grov forsømmelighed ikke ændrer herpå.

7.3 Forfatteransvar

Udvalget er af den opfattelse, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens indhold, herunder ansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Dette følger af god videnskabelig praksis og fremgik bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 1998, dvs. fra tiden inden artiklerne i nærværende sag blev indsendt til publicering:

Af UVVU's vejledninger fra 1998 fremgår således bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har inden for det muliges og rimeliges grænser medansvar for, at den er baseret på redelig forskning."

Denne praksis omkring forfatternes medansvar for artiklens indhold er endvidere sidenhen nedskrevet i talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 2009[16], European Code of Conduct for Research Integrity[17] samt de såkaldte Vancouver-regler,[18] der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

---

[16] http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab, p. 31 ff.
[17] http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html, p. 7.
[18] Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated December 2013, pkt. II.A.1, p. 3.

Af UVVU's vejledninger fra 2009 fremgår bl.a. følgende:
"Alle forfattere af en artikel har desuden - inden for mulighedernes og rimelighedens grænser - et medansvar for, at den er baseret på redelig forskning, således at risikoen for svindel minimeres. Påvises der uregelmæssigheder eller uredelighed i forskningen, vil det være vanskeligt for medforfatterne på et sådant arbejde at fralægge sig et medansvar."

Af European Code of Conduct fra 2011 fremgår bl.a. følgende:
" All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication."

Af Vancouver-reglerne senest opdateret 2013 fremgår vedrørende forfatterskab:

"Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 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. Authors should meet conditions 1, 2, 3, and 4."

Det er således udvalgets opfattelse, at forfattere af videnskabelige artikler i hvert fald fra 1998 er anset for at have et medansvar for at sikre, at en artikel er baseret på redelig forskning.

Et medansvar for videnskabelig uredelighed forudsætter, at den medansvarlige selv opfylder betingelserne for videnskabelig uredelighed efter UVVU-bekendtgørelsen. Dette indebærer, at der (ved handling eller ved undladelse) skal foreligge et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som den pågældende har begået forsætligt eller groft uagtsomt, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2.

Det er efter udvalgets opfattelse almindelig anerkendt praksis, at en videnskabelig artikel har en (eller flere) ledende forfatter(e), der ofte betegnes seniorforfattere eller sidsteforfattere. En ledende forfatter har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Dette følger af fast praksis og under hensyn til den rolle, en ledende forfatter har i forbindelse med publicering af en artikel. Denne praksis understreges bl.a. ved, at sidsteforfatter-status har betydning ved bedømmelse af forskere (afspejlet ved den pågældendes publikationsliste), herunder i forbindelse med ansøgning om tildeling af professorater og forskningsmidler. Udvalget bemærker hertil, at det er praksis, at en ledende forfatter anføres som sidsteforfatter på artikler af den karakter, som er behandlet i denne afgørelse.

Udvalget vil i forbindelse med vurderingen af Indklagedes medansvar for videnskabelig uredelighed basere vurderingen på Indklagedes kvalifikationer og særlige forhold, således at vurderingen relaterer sig til Indklagedes konkrete rolle og bidrag til de videnskabelige artikler.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående betragtninger vedrørende forfatteransvar. Udvalget

bemærker hertil, at de af Indklagede indsendte skrivelser fra en professor vedrørende ICMJE's opfattelse af forfatteransvar ikke ændrer herpå.

7.4 Artikel 1

I artiklen *"Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise"* påviser forfatterne, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6 i forbindelse med muskelaktivitet.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af IL-6 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om forskningsgruppens offentliggjorte modstridende resultater mht. IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at IL-6-mRNA-ændringen ved træning ikke kunne evalueres ud fra de foreliggende data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne ikke kan begrunde konklusionen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om den anvendte statistiske analyse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstandene vedrørende genanvendt biopsimateriale og billedmanipulation, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.5 Artikel 2

I artiklen, *" Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle"*, undersøger forfatterne, hvordan oral tilførsel af vitamin C og E influerer på frigørelsen af IL-6 i arbejdende skeletmuskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om ophobning af IL-6 i muskelceller versus venøst blod under træning og i kontrolgruppe (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om akkumulering af IL-6 i muskelceller hos personer med og uden vitaminbehandling (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om en 3-timers periode efter træning med fald af intracellulært IL-6 i muskelceller (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke er muligt at forene forskellige resultater inden for rammerne af den overordnede konklusion (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende relation til muskelfibertype ved sammenligninger mellem nabosnit farvede for henholdsvis ATPase og IL-6 (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at personkarakteristika i de to grupper ikke burde afvige (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Indklagede har oplyst, at BMI-enheden er forkert angivet, idet der mangler et minus i den trykte udgave af manuskriptet.

Udvalget finder, at det på baggrund af det af Indklagede oplyste kan konstateres, at der er sket en tryk-/skrivefejl i forbindelse med den trykte udgave af artiklen.

Udvalget finder, at en sådan tryk-/skrivefejl ligger under UVVU's bagatelgrænse for forhold, der kan berettige til mistanke om videnskabelig uredelighed.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6 mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til 'o' anfører Indklagede, at δ-δ-Ct-metoden til udregning af mRNA-udtryk var standard metode for præsentation af data som i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen har redegjort tilstrækkeligt for betingelserne for udregningerne af mRNA-resultaterne, og i figur 3 er der angivet variation for alle observationstider. Det er således udvalgets opfattelse, at artiklens læsere har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

7.6 Artikel 3

I artiklen *"Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle"* påviser forfatterne, at muskler producerer cytokinet interleukin-8 (IL-8) ved træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forsknin-

gens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af IL-8 og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om det manglende grundlag for at udtale sig om IL-8-mRNA i muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-8-mRNA og IL-8-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om udregningen af IL-8-frigivelsen fra benet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-8-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til prætræningsværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1, således som forfatterne har gjort i artiklen.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til at undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at forfatterne i metodeafsnittet i artiklen detaljeret har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i figur 1. Udvalget finder desuden, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden 'o', men at variation er angivet for data fra de øvrige observationstider. Udvalget bemærker hertil, at IL-8-udtrykket er lavt ved tiden 'o'.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation af data til tiden 'o' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der ikke alene på baggrund af antallet af forsøgspersoner er grundlag for at konkludere, at resultater fra én forsøgsperson er udeladt.

Udvalget finder dog, at der vedrørende antallet af forsøgspersoner er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner i studie 1.

Den trænende gruppe er i abstraktet beskrevet som bestående af 6 personer (n = 6), mens den hvilende gruppe samme sted er beskrevet som bestående af 5 personer (n = 5). Det samlede antal forsøgspersoner i studie 1 beskrives i metodeafsnittet som bestående af 11 personer.

Resultatafsnittet indeholder følgende beskrivelse af forsøgspersoner:

"The IL-8 protein was not expressed in muscle tissue before exercise (n = 12, Fig. 2A), and repetitive muscle samples at rest did not show induction of IL-8 expression (n=6, data not shown)."

Endvidere angives der alene én gruppe som bestående af 6 personer (n = 6) i figur 1 og 3 i artiklen. Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af n=12 i resultatafsnittet alene skyldes en skrivefejl, og at angivelsen af n=6 i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen. Indklagede anfører hertil, at det i figur 1 og 3 havde været mere korrekt at skrive n=6 'exercise' og n=5 'rest', men at det ud fra en læsning af artiklen er klart, at angivelsen af n=6 i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen.

Udvalget finder på baggrund af de oplysninger, Indklagede er fremkommet med under sagen, at den uklare beskrivelse af forsøgspersoner i artikel 3 alene er udtryk for en beklagelig fejl, der dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.7 Artikel 4

I artiklen *"Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibre"* påviser forfatterne, at træning medfører udtryk af metallothionein i humane muskler.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af metallothionein og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendige for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det rapporterede udtryk af metallothionein-mRNA i type 1 og 2 muskelfibre efter træning ikke var retfærdiggjort af resultaterne (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner.

Det samlede antal forsøgspersoner i artiklen beskrives i metodeafsnittet som bestående af 18 personer, hvoraf den trænende gruppe udgør 12 personer (n = 12) og den

hvilende gruppe udgør 6 personer (n = 6). I figur 1 i resultatafsnittet er den trænende gruppe angivet at bestå af 6 personer (n = 6) og den hvilende gruppe af 5 personer (n = 5), dvs. at det samlede antal forsøgspersoner i henhold til beskrivelsen i figur 1 angives til 11 personer.

Indklagede har vedrørende antallet af indgåede forsøgspersoner/biopsier anført, at forfatterne informerede læseren om, at mRNA-målinger kun blev udført på en undergruppe, og årsagen hertil var "mangel på materiale".

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af antallet af forsøgspersoner i figur 1 til 11 skyldes, at de målinger af MTmRNA-udtryk, der optræder i figuren, kun blev udført på denne del af den samlede forsøgspopulation, da materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret fra start.

Indklagede har endvidere i forbindelse med udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anført, at Indklagede ved præsentationen af resultater i artiklen, herunder de pågældende mRNA-målinger på en undergruppe af forsøgspersoner, har fulgt gængs praksis inden for integrativ fysiologi, som er Indklagedes forskningsfelt. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler inden for samme forskningsfelt, hvor samme procedurer er fulgt, dvs. hvor målinger på undergrupper alene angives ved antal n og uden nærmere beskrivelse af kriterierne for udvælgelse af undergruppen

Udvalget bemærker indledningsvist, at det i artiklen alene er i form af angivelsen af n=11 i beskrivelsen af figur 1, at læseren gives oplysning om, at MTmRNA-målinger blev udført på en udvalgt del (11 forsøgspersoner) af den samlede forsøgspopulation (18 forsøgspersoner). Det fremgår således ikke af artiklen, hvorfor de pågældende målinger blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation. Det bliver først i forbindelse med Indklagedes egne oplysninger under behandlingen af denne sag anført, at MTmRNA-målingerne på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation ifølge Indklagede skyldes mangel på materiale.

Udvalget bemærker, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og endvidere bør kriterierne for sådan selektion beskrives i artiklen. Dette fremgår bl.a. af lærebog i lægevidenskabelig forskning, hvori det anføres:

"Under omtalen af materialet bør det være klart for læseren, hvilke patienter forfatterne eventuelt udgik fra i et primærmateriale, og hvilke der af den ene eller den anden grund ikke gennemførte undersøgelserne, således at sekundærmaterialet af de og de grunde fik den og den størrelse."[19]

Udvalget finder på denne baggrund, at artiklen i overensstemmelse med god videnskabelig praksis burde have indeholdt en kort beskrivelse af, hvorfor MTmRNA-målinger blev foretaget på 11 forsøgspersoner ud af en samlet forsøgspopulation på

[19] Riis P "Skriftlig præsentation" i: Pedersen J & Havsteen B (red.), Lægevidenskabelig Forskning – en introduktion, 2. udg. FADL's Forlag, København, 1972 og flg. udgaver.

18 personer for at sikre transparens i formidling af forskningsresultaterne. Udvalget finder dog, at denne manglende beskrivelse af baggrunden for selektionen ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan anses for at udgøre et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren ved artiklens beskrivelse af figur 1 oplyses om, at de i figur 1 viste resultater alene stammer fra 11 forsøgspersoner (n=11). Udvalget har ved denne vurdering inddraget de artikler, som Indklagede henviser til i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling. Udvalget kan på denne baggrund konstatere, at den af Indklagede valgte praksis også i visse andre tilfælde er fulgt i en række sammenligneli-ge videnskabelige arbejder inden for samme forskningsfelt.

I forhold til Klagers påstand vedrørende præsentation af data som foldændringer finder udvalget, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 4 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0-h', men at variationen er angivet for data fra de øvrige observationstider.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.8 Artikel 5

I artiklen "*Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6*" indgår to humane studier og et studie i mus. Forfatterne undersøger samspillet mellem cytokinet IL-6 og dets receptor i muskelvæv under træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om mangler ved metoden i forbindelse med IHC-proceduren til påvisning af tilstedeværelsen af IL-6-receptor og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om behovet for at understøtte de histokemiske fund ved Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

- Klagers påstand om manglende dokumentation for det i diskussionen nævnte ensartede udtryk af IL-6-receptoren i type 1 og 2 muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendig for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

I forhold til Klagers påstand vedr. plasma-IL-6-data fra træningseksperimenter, som nævnt i artiklens diskussion, angav forfatterne ifølge Indklagede reference til det arbejde, hvorfra disse data var indhentet.

Udvalget finder, at der i den del af diskussionsafsnittet, der vedrører plasma-IL-6-data fra træningseksperimenter, ikke er anført en reference til de forsøg, hvorfra disse data stammer. Udvalget finder derfor, at denne del af diskussionen hviler på et uklart grundlag.

Udvalget finder, at den manglende reference til den artikel, som plasma-IL-6-data stammer fra, ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men at dette forhold imidlertid ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, da der henvises til disse plasma-IL-6-data i introduktionen og andre steder i diskussionen.

I forhold til Klagers påstand vedrørende det etiske aspekt af indsprøjtningen af rekombinant human IL-6 i arteria femoralis er det i artiklen angivet, at der er indhentet tilladelse til projektet fra den videnskabsetiske komite. Udvalget bemærker i den forbindelse, at sådanne etiske spørgsmål generelt falder uden for udvalgets kompetenceområde. Udvalget bemærker endvidere, at Klager i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen har anført, at Klager ikke har ønsket at klage over det etiske aspekt i forbindelse med artikel 5.

Angående beskrivelsen af museeksperimentet bemærker udvalget, at kravene til omfanget af sådanne beskrivelser altid er en vurderingssag, der må afgøres under inddragelse af tidsskriftets krav om sidebegrænsning i forhold til den mulige fortolkning af de opnåede resultater.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af detaljer ikke indebærer en så alvorlig mangel i beskrivelsen, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et brud på god videnskabelig praksis.

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder IL-6R-mRNA i vævet fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til basisværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 5 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden '0-h', men at variationen er angivet for data fra de øvrige observationstider.

Udvalget finder, at læseren på trods af den manglende variation for data til tiden '0-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

Udvalget finder derfor, at der i dette tilfælde ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

Spørgsmålet om Indklagedes ansvar for det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale vil ligeledes blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.9 Artikel 6

I artiklen *"Fiber type specific expression of TNF-α, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne cytokinprofilen fra forskellige typer skeletmuskelfibre.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om væsentlige forskelle mellem fund i den foreliggende og en tidligere undersøgelse (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om specificitet af cytokinudtryk i forskellige muskelfibre (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at *"in situ hybridisering"* burde være foretaget (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om cytokin-mRNA og MHC1-mRNA-niveau i forskellige muskelfibertyper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.10 Artikel 7

I artiklen *"The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles"* undersøger forfatterne en eventuel sammenhæng mellem muskelfibertyper i form af isoformer af myosins tunge kæder (MHC) og mRNA-profilen af metaboliske gener og funktion.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens konklusion om sammenhænge mellem mRNA-udtryk for visse metaboliske gener ikke understøttes af resultaterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at der er anvendt en forkert tilgang til den statistiske analyse (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Klager gør gældende, at data fra den ene muskel ikke er inkluderet, og at der ikke er redegjort for dette. Indklagede har ikke kommenteret dette punkt.[20]

Udvalget finder, at det burde have været bemærket over for læserne, at data fra den ene muskel ikke var inkluderet.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af denne oplysning ikke indebærer en så alvorlig mangel i den pågældende beskrivelse, at der er grundlag for at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.11 Artikel 8

I artiklen *"Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle"* undersøger forfatterne, hvorvidt muskelderiveret IL-8 kan stimulere angiogenese ved muskelarbejde.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at farvning af TGF-β-receptoren ikke blev beskrevet, og at de nævnte farvninger ikke rapporteres i resultatafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultaterne af en to-lags immunfluorenscensfarvning af de to receptorer blev præsenteret, selv om hverken fluorescensmærkningen eller fluorescensmikroskopimetoden var blevet beskrevet tidligere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at resultatafsnittet ikke stemmer overens med metodeafsnittet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at valget af muskelsnit ikke beskrives, herunder hvorvidt de er fra samme forsøgsperson, og hvordan de blev undersøgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

[20] Udvalget bemærker, at Indklagede har kommenteret dette forhold i forbindelse med genoptagelse af sagen.

- Klagers påstand om at Western blot af receptorproteinet burde være foretaget, særligt pga. den tilsyneladende uoverensstemmelse mellem fraværet af IHC detekterbart IL-8-receptorprotein ved forekomsten af IL-8-receptor-mRNA-udtryk i hvile (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at forfatterne i artiklen konkluderer, at IL-8-receptoren primært er lokaliseret i aktiveret mikrovaskulært endotel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen, om at 21[21] timer efter træning var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til samme niveau som før træning, var i modstrid med figur 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at udsagnet i artiklen, om at IL-8-receptoren var lav eller fraværende i musklen før træning og under den første 1½ time efter, er i modstrid med, at protein blev udtrykt i muskelfibre og sarcolemma på alle tidspunkterne (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klager påstand om at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi *"in situ hybridisering"* ikke blev udført (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun sås i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel ikke sås før efter træning (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fejlagtigt blev præsenteret som geometrisk middelværdi +/- S.E.M. (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Vedrørende Klagers påstand om, at fortolkningen af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret, finder udvalget, at det lave CXCR2-mRNA-niveau ikke uden videre var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1.

Udvalget finder, at denne fremgangsmåde viser ratioer mellem målinger i absolutte mål (CXCR2-RNA/GAPDH), og at der er brugt en form for normaliseringsprocedure, der i detaljer er beskrevet for læseren i afsnittet om materialer og metoder.

Udvalget finder således, at der ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis, da læseren gives tilstrækkelige forudsætninger for at vurdere artiklens resultater.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.12 Artikel 9

I artiklen *"Elevated levels of IL-18 in Plasma and Skeletal Muscle in Chronic Obstructive Pulmonary diseases"* påviser forfatterne, at proteinet interleukin-18 (IL-18) kan spille en rolle i de processer, der fører til muskeltab hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom.

[21] Udvalget lægger til grund, at det snit klager refererer til må være 24-timers snittet, idet der ikke er foretaget biopsier ved 21 timer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at der ikke er foretaget en ægte matching mellem kontroller og forsøgspersoner og påstand om, at kontrollerne ikke er tilfældigt udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der kan sættes spørgsmålstegn ved hensigtsmæssigheden i at inkludere rygere i kontrolgruppen og i sammenhæng hermed påstanden om, at effekten af rygning ikke blev diskuteret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fra fire ekskluderede steroidbehandlede patienter ikke blev publiceret (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at ATPase-farvning beskrives i to forskellige afsnit i den publicerede artikel (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at det beskrives, at man immunfarver muskelvævet for IL-8, men at data ikke rapporteres (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-1-β og IL-18-udtrykket (vedrører spørgsmål om videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-18-mRNA-niveauer og IL-18-protein i udvalgte grupper (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem TNF-α-mRNA og TNF-α-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen er uholdbar (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Vedrørende Klagers påstand om at information vedrørende IL-18-niveauer i plasma i abstraktet ikke harmonerer med data i figur 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at IL-18-data i abstraktet er højere end værdierne gengivet i figur 1. Udvalget finder endvidere, at enheden for spændvidde i abstraktet ("range") (pg/pl) ikke harmonerer med de givne IL-18-niveauer i de to undersøgte grupper (pg/ml) i figur 1.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at diskrepansen i artiklen vedrørende IL-18-niveauer skyldes, at de niveauer, der angives i figur 1, stammer fra en teknisk mislykket analyse og således slet ikke skulle være inddraget i artiklen. Dette forklarer ifølge Indklagede også, hvorfor niveauer i figur 1 ikke harmonerer med interassay-variationen.

Udvalget finder på denne baggrund, at diskrepansen mellem IL-18-niveauer i artiklen alene er udtryk for en fejl, der ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Vedrørende Klagers påstand om manglende p-værdier i relation til resultater i tabel 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at p-værdier ikke er angivet i tabel 1, men flere af p-værdierne står i teksten i resultatsektionen ('Patient Characteristics').

Udvalget bemærker endvidere, at p-værdier ikke er angivet for indikatorer for lungefunktion (FEV, FEV1/FVC, RV, TLC, diffusion capacity, $PaCO_2$, PaO_2, saturation og leukocyte count).

Udvalget finder, at den manglende angivelse af p-værdier i artiklen ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet de relevante data er tilgængelige i artiklen (mean ± SD og antal personer i hver gruppe).

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende plasmakoncentrationen og interassay-variationen i artikel 9.

7.13 Artikel 10

I artiklen *"Expresssion of Interleukin-15 in human skeletal muscle effect on exercise and muscle fiber composition"* påviser forfatterne, at cytokinet interleukin-15 (IL-15) forekommer i type 2 muskelceller, og at mængden øges yderligere ved fysisk aktivitet under modstand.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at selv om MHC-mRNA-2a ikke blev målt i artiklen, rapporteres der i resultatafsnittet en negativ sammenhæng mellem denne variabel og forekomsten af type 1 fibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at illustreringen af histokemiske fund er behæftet med fejl (fig. 2) (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at et snit farvet for IL-15 blev vist for hver af de tre muskler, men at det ikke blev beskrevet, hvordan disse snit blev udvalgt (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at tilstødende snit farvet for fibertype og identiske fibre farvet for IL-15 og fibertype angiveligt blev markeret med stjerne, og at dette ikke stemmer overens med, at de to snit fra vastus lateralis-musklen (c og d) og fibrene gengivet for disse tilsyneladende ikke er identiske (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der i figuren (fig. 2) er foretaget en sammenligning af et snit farvet for IL-15 og negative kontrolsnit, og at disse snit burde have været tilstødende, hvilket de tydeligvis ikke var (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af snittene var utilstrækkelig (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 1 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 2 (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)



- Klagers påstand om at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at manglen på parallelitet mellem mRNA- og protein-fund i de to eksperimenter blev tilskrevet eksistensen af transskription uden translation (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Spørgsmålet om gentagen anvendelse af det humane biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.14 Artikel 11

I artiklen "*Associations between insulin resistance and TNF-α in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes*" påviser forfatterne, at der er sammenhæng mellem plasma-TNF-α og insulinresistens, men at der ingen sammenhæng er mellem indholdet af TNF-α i fedt- og muskelvæv og graden af insulinresistens.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om at artiklens resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende sammenhæng mellem TNF-α-farvning og TNF-α-Western blot af muskelfibre fra diabetikerne og kontrolpersonerne (fig. 3) (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gedeserum (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at der er diskrepans mellem figur 2B og C (teksten og de viste blots), hvad angår mængderne af membranbundet proTNF-α og en kløvet form af TNF-α (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at diskrepans mellem TNF-α-mRNA- og proteinniveauer tilskrives posttransskriptionel regulering af proteinindholdet, hvorimod en lignende diskrepans i artikel 10 blev tilskrevet negativ feedback inhibition af mRNA (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at VO2 max og fedtmasseværdier blev rapporteret, men det gjorde metoderne til analyse af disse variabler ikke (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at konklusionen om, at plasma-TNF-α er associeret med insulinresistens og muligvis spiller en rolle ved patogenesen af kronisk insulinresistens, virker vovet i lyset af resultaterne for kontroller og diabetikere (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

- Klagers påstand om at spredningen på estimatet for adskillige variabler var meget lille (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalget bemærker, at det fremgår af artiklens statistiske afsnit, at der er anvendt two-way ANOVA for at analysere forskellen på mean/gennemsnitlige ratioer mellem pro-TNF-α og β-actin og kløvet TNF-α og β-actin, mens det fremgår af figurteksten (fig. 2), at der er anvendt one-way ANOVA.

Baseret på, at der er tale om gennemsnit i flere patientgrupper men ikke gentagne målinger i de samme grupper, finder udvalget, at en anvendelse af one-way ANOVA er den korrekte videnskabelige fremgangsmåde, og at der derfor må være tale om en fejl i metodeafsnittet.

Udvalget finder, at den skete fejl ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet udvalget har lagt vægt på, at det væsentligste må være, at data er analyseret korrekt, og at dette fremgår af artiklen. Udvalget finder således, at det fremgår tilstrækkelig klart af artiklen, hvordan data er blevet analyseret, og at data endvidere er analyseret korrekt i artiklen.

Vedrørende forfatternes valg af *"case-control"*-designet bemærker udvalget, at *"case-control"*-studier kan analyseres med både matchede og ikke-matchede statistiske tests.

I det konkrete tilfælde har forfatterne valgt at analysere med ikke-matchede tests, selv om det i artiklens indledning peges på, at man valgte at matche cases og kontrolpersoner. På den anden side er der også i det endelige materiale et ulige antal cases og kontrolpersoner, hvorfor ikke-matchede tests giver bedre mulighed for at udnytte alle data.

Udvalget finder, at baggrunden for valget af *"case-control"*-designet kunne have været tydeligere forklaret i artiklen, men finder ikke, at den manglende forklaring er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet det fremgår tilstrækkeligt klart af artiklen, hvorledes data er analyseret.

7.15 Artikel 12

I artiklen " *Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase*" påviser forfatterne, at BDNF induceres i skeletmuskulatur under sammentrækning og øger lipidoxidering via aktivering af AMPK.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoriers holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

- Klagers påstand om valg af tidspunkter for indsamling af prøvemateriale til måling af BDNF-protein (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).

- Klagers påstand omkring manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved Western blot (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende diskussion af divergerende fund i BDNF-mRNA-udtryk i C2C12-'myotubes' versus human muskel (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om mangelfuld metodebeskrivelse af den udførte IHC samt dårlig sammenhæng mellem BDNF-protein detekteret med IHC versus Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde og videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved IHC (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om placering af 0-punkt på Y-aksen ved præsentation af BDNF-induceret fedtoxidering (figur 4) og den lave spredning på data (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).
- Klagers påstand om at der drages forkerte konklusioner vedrørende de intra-cellulære signalveje for den observerede BDNF-inducerede stigning af fedtoxideringen (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde).

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed ved at vurdere de faktiske mængder BDNF-mRNA i vævet, fordi data ikke præsenteredes som absolutte værdier, men udelukkende med relative værdier i forhold til '0'/prætræningsværdier vedhjælp af en ubeskrevet normaliseringsprocedure, henviser Indklagede til sine generelle bemærkninger om den almindelige praksis vedrørende præsentation af mRNA-udtryk.

Udvalget finder, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede ikke i metodeafsnittet har redegjort for udregningerne af de mRNA-data, der præsenteres i artiklen. Udvalget bemærker, at der i den forbindelse i artiklen henvises til reference #34 (Chan et al 2004), men også i denne artikel er beskrivelsen af udregningerne udeladt, og der henvises til en yderligere reference.

Udvalget bemærker endvidere, at der i figur 1a er angivet variation af data ved alle observationer (0, 2, 3, 5, 8, 24, 48 og 72 h).

Udvalget vurderer, at læserne af artikel 12 pga. manglende beskrivelse af fremkomst af data, der ligger til grund for figur 1a, ikke er i stand til at vurdere de præsenterede datas validitet fuldt ud.

Udvalget finder således, at den i artiklen anvendte fremgangsmåde ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis og dermed videnskabelig uredelighed, da læseren kan udlede, at en normalisering af data har fundet sted.

Vedrørende Klagers påstand om mangelfuld beskrivelse af udregningen af AUC, bemærker udvalget, at der i det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og at mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at anvende en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning af AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at forudsætningerne for beregning af AUC burde være angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Vedrørende Klagers påstand om diskrepans i beskrivelsen af de involverede forsøgspersoner bemærker udvalget, at forfatterne har udstedt et erratum til artiklen, som blev publiceret online den 10. januar 2012.

Udvalget er af den opfattelse, at den rejste kritik delvist er opstået på grund af en mangelfuld beskrivelse af forsøgspersonerne i den oprindelige artikel. Den fulde beskrivelse er nu tilføjet i det udstedte erratum.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt udtalt følgende vedrørende den oprindelige metodebeskrivelse i artiklen, jf. afgørelse af 18. december 2013:

"Udvalget bemærker, at den fulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet er tilføjet i erratum. Det fremgår nu, at kontrolgruppen og aktivgruppen udgøres af forskellige personer, og derfor er det korrekt at anvende en u-parret analyse i stedet for en parret.

I det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og mønsteret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at bruge en AUC-beregning.

Det er korrekt, at forudsætningerne for beregning af AUC ikke angives, og dermed har læseren af artiklen heller ikke kendskab til middelværdi samt spredning for AUC for de to grupper.

Udvalget finder, at det havde været ønskværdigt, at forudsætningerne for beregning af AUC var blevet angivet, men finder dog ikke, at udeladelse heraf udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, fordi det ikke har afgørende betydning for læserens vurdering af artiklens resultater og bedømmelsen af artiklens indhold.

Udvalget bemærker, at valget af statistisk metode var forkert i forhold til den oprindelige beskrivelse af forsøgspersonerne i artiklen, idet denne var mangelfuld.

Udvalget finder videre, at angivelserne i artiklen vedrørende antallet af personer/kontroller (n-værdier) fremstår uklare. I det oprindelige metodeafsnit er der

angivet n = 8. I artiklens figur 1 er der ligeledes angivet n = 8, men det er efter udvalgets opfattelse ikke klart, om der er tale om 4 personer i hver gruppe (2 x 4 = 8) eller 8 personer i hver gruppe. I den oprindelige metodebeskrivelse er der ikke angivet en kontrolgruppe, og det fremstår umiddelbart, som om alle 8 forsøgspersoner har udført cykelforsøget. I artiklens figur 2 er der angivet n = 10, men udvalget finder, at det er uklart, om der er tale om 10 personer (2 x 5 = 10) eller 20 personer (2 x 10 = 20).

Efter udvalgets opfattelse fremgår det således ikke umiddelbart i artiklen, at der indgår to forskellige forsøgsgrupper i materialet, samt hvor mange forsøgspersoner/kontroller der reelt er i grupperne.

Udvalget finder således, at det ikke er muligt at bedømme relevansen af effekten vist i figur 1b og 1c, når det ikke nævnes i den oprindelige artikel, at forskellige forsøgspersoners data indgår i de to figurer, og at disse forsøgspersoner har udført forsøget på forskellige tidspunkter. Det fremgår således først af erratum, at det er to forskellige forsøgsgrupper, der indgår i disse to figurer.

Et af de væsentligste krav til videnskabeligt arbejde af den aktuelle type er gennemsigtighed i metodevalg og -beskrivelse for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og vurdering af deres troværdighed.

Udvalget finder, at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne. Som beskrevet ovenfor har den mangelfulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater.

Udvalget finder, at det udstedte erratum med en revideret metodebeskrivelse ikke medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen. Udvalget finder endvidere ikke, at den omstændighed, at tidsskriftet har accepteret et erratum, kan tillægges særlig vægt ved udvalgets vurdering.

Indklagede 1 [Indklagede 1 i den pågældende sag er samme person som Indklagede i nærværende sag] *har anført, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med redigering af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen falder ud af metodebeskrivelsen og at dette ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede 1 anfører endvidere, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Dette skete ifølge Indklagede 1 som led i en omfattende redigeringsproces blandt de 16 medforfattere. Indklagede 1 er på den baggrund af den opfattelse, at den fejlagtige metodebeskrivelse ikke kan bebrejdes hende.*

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 er anført som co-director af artiklen, hvilket i nærværende tilfælde sidestilles med anførelse som sidsteforfatter, jf. afsnit 7.4. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede 1 er fremkommet med i sagen, at Indklagede 1 har været involveret i udvælgelse af forsøgspersoner til

artiklen, herunder beskrivelsen af disse i metodeafsnittet, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes på grund af manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede 1 som sidsteforfatter, og hvor Indklagede 1 har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På baggrund af det af Indklagede 1 oplyste lægger udvalget til grund, at en forsøgsgruppe ved en fejl blev udeladt i den oprindelige metodebeskrivelse som led i redigeringsprocessen, og at der i forbindelse hermed blev anført fejlagtige biopsitidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at Indklagede 1 har oplyst, at det var Medforfatter 1, der udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet.

Udvalget er af den opfattelse, at Indklagede 1 under hensyn til den rolle, som Indklagede 1 har haft under udarbejdelse af artiklen, burde have opdaget og reageret på de mangelfulde oplysninger. Udvalget anerkender dog, at der under en redigeringsproces med mange medforfattere fra forskellige lande er en vis risiko for, at der sker fejl. Det er således udvalgets opfattelse, at Indklagede 1's udviste adfærd ikke kan karakteriseres som grov uagtsomhed. Udvalget har ved denne vurdering lagt vægt på, at der er tale om en fejl, som er opstået i en redigeringsproces med mange forfattere fra forskellige lande.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt."

Udvalget har således i afgørelsen angående dette kritikpunkt fundet, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt, og udvalget henholder sig derfor til denne vurdering. På denne baggrund foretager udvalget sig ikke yderligere i forhold til denne påstand i nærværende afgørelse.

Spørgsmålet om anvendelsen af det videnskabelige biopsimateriale i flere undersøgelser og videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.16 Anvendelse af det samme videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder

Klager har gjort gældende, at der i flere af de videnskabelige arbejder, der klages over, er sket genbrug af materiale, uden at dette anføres i de pågældende artikler. Klager anfører således:

- at artikel 1, 3 og 4 repræsenterer det samme materiale, dvs. de samme forsøgspersoner og dermed de samme vævsprøver, og endvidere er der sammenfald af materialet i de tre artikler og materialet i artikel 5 (exercise-studiet),
- at forsøgspersonerne i artikel 5 (infusions-studiet) er de samme, som optræder i en tidligere artikel[22] (herefter Van Hall et al.-artiklen) med Indklagede som sidsteforfatter,
- at forsøgspersoner, eksperimentelle protokoller og materiale i artikel 6, 7 og 10 er de/det samme, og

[22] Van Hall et al., 'Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans', J Clin Endocrinol Metab 88 (7), 2003, 3005-3010.

- at der i artikel 8 og 12 er sammenfald med en gruppe af forsøgspersonerne og dermed biopsimateriale

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at det er de samme forsøgspersoner, der optræder i henholdsvis artikel 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) og artikel 6, 7 og 10. Indklagede har endvidere ved høringssvar af 12. august 2011 anført, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere studie i artikel 5, og at den tidligere anvendelse ikke nævnes i metodeafsnittet, men at der gives reference til artiklen i diskussionsafsnittet i artikel 5 (ref 38).[23]

Indklagede har anført, at det ville være uetisk ikke at udnytte det indsamlede materiale optimalt pga. prøvetagningens indgribende karakter, og at man derfor kan anvende tidligere indsamlet materiale, hvis der opstår nye videnskabelige spørgsmål i kølvandet på tidligere publikationer.

Indklagede har i den forbindelse anført, at det er sædvanlig praksis at lave en reference hertil i metodeafsnittet eller give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel. Indklagede gør i den forbindelse gældende, at det ikke kan anses for at være praksis, at der i en artikel eksplicit henvises til tidligere anvendelse af samme biopsimateriale, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge.

Indklagede anfører, at forfatterne i de indklagede artikler i visse tilfælde har forsømt at give en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har givet reference i resultat- og diskussionsafsnittet.

I forhold til artiklerne 6, 7 og 10 har Indklagede endvidere gjort gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og forfatterne har ikke forsøgt at skjule dette.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 oplyst, at der i forbindelse med forskningsprojektet er udtaget biopsier, der er delt i flere stykker væv, så der kan udføres undersøgelser på de enkelte stykker væv. Der er således ifølge Indklagede tale om, at stykker af væv udtaget samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Det er imidlertid udvalgets opfattelse, at undersøgelsesenheden i de pågældende studier er forsøgspersonen og ikke de enkelte dele af et opdelt biopsimateriale fra samme person.

Indklagede afviser tillige ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013, at der er et krav i Vancouver-reglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 inddraget en skrivelse fra 70 danske forskere (bilagt Indklagedes høringssvar til afgørelsesudkast af 25. juni 2013). Forskerne anfører bl.a. følgende i skrivelsen:

[23] Udvalget bemærker, at denne reference er til Van Hall et al.-artiklen

"Det vil være aldeles uetisk ikke maksimalt at udnytte et materiale, der som i dette tilfælde ofte er indhentet med et ikke ubetydeligt ubehag for forsøgspersonen

I det omfang de videnskabelige undersøgelser, der foretages på dette materiale vedrører separate problemstillinger, er der tale om separat og uafhængig videnskabelig udnyttelse af et indsamlet materiale.

Det er vigtigt, at materialet præsenteres i de videnskabelige publikationer, hvori forskningsresultaterne offentliggøres, således at læseren kan bedømme materialets karakter, men det er fra et videnskabeligt synspunkt aldeles uinteressant, om samme materiale har været brugt eller agter at blive brugt til andre videnskabelige undersøgelser."

Indklagede har endvidere i forbindelse med udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling gjort gældende, at der er stor uenighed i forskerkredse om, hvornår krydsreferencer skal anvendes. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at udeladelse af krydsreferencer er gængs praksis.

Udvalget bemærker indledningsvist, at grundlaget for, at der i empirisk videnskab med biologisk materiale skal oplyses om anvendelse af samme materiale i flere videnskabelige undersøgelser, er, at de enkelte undersøgelsers resultater og konklusioner er baseret på stikprøver. Ud fra disse stikprøver er det undersøgelsernes formål at beskrive sammenhænge af generel karakter, dvs. gældende for alle individer med de karakteristika, der indgår i undersøgelserne. Da individuelle forskelle i reaktionsmønstre er almindelige for biologiske materialer, beror undersøgelsesresultaters værdi og generaliserbarhed i høj grad på resultater af andre stikprøver, der viser resultater af lignende eller understøttende karakter. Hvis der ikke oplyses om undersøgelsesresultaternes baggrund i samme stikprøve, forledes læseren til at tro, at der er tale om forskellige stikprøver. Dermed vil konklusioner med baggrund i samme biologiske stikprøvemateriale få større vægt, end de er berettiget til, og fejlkonklusioner er nærliggende.

Udvalget bemærker dernæst, at materiale fra forsøg udført på mennesker selvfølgelig kan anvendes i flere undersøgelser og videnskabelige artikler. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at der kan være særdeles gode grunde til maksimal udnyttelse af materiale, som er indsamlet med et ikke ubetydeligt ubehag for forsøgspersonen. Ved udøvelse af ansvarlig forskningspraksis skal læseren altid orienteres om alle fornødne oplysninger med henblik på at kunne vurdere de pågældende artiklers resultater på et tilstrækkeligt oplyst grundlag. Dette vil i mange tilfælde indebære, at læseren skal oplyses eksplicit om oprindelsen af forsøgsmateriale og om eventuel tidligere anvendelse af samme materiale, hvilket kan ske i form af 1-2 relevante referencer eller henvisning til et kendt navn på et projekt, en biobank, e.l.

Udvalget kan på baggrund af Klagers og Indklagedes anbringender, herunder Indklagedes henvisning til en skrivelse fra 70 danske forskere og en række videnskabelige arbejder, hvor samme forsøgspersoner anvendes i forskellige artikler, konstatere, at der ikke foreligger en tilstrækkelig entydig praksis for, at der generelt oplyses om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder tidligere anvendelse i artikler, der baseres på samme forsøgspersoner. Udvalget har således foretaget en overordnet gennemgang af de artikler, som Indklagede henviser til, jf. afsnit 7.

Udvalget finder imidlertid som angivet ovenfor, at det følger af god videnskabelig praksis, at de konkrete omstændigheder ved et givent videnskabeligt arbejde kan medføre, at oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse skal oplyses eksplicit i den pågældende artikel. Dette gør sig bl.a. gældende i følgende tilfælde:

i. 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.

ii. Når en selektion af forsøgspersoner holdes skjult for læseren ved manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse. Læseren forholdes herved mulighed for at kunne vurdere artiklens resultater på et tilstrækkeligt oplyst grundlag.

Udvalget finder således ikke, at gennemgangen af de videnskabelige arbejder, som Indklagede henviser til, kan ændre udvalgets synspunkt om, at der efter god videnskabelig praksis i hvert fald i ovennævnte to situationer skal oplyses eksplicit i den pågældende artikel om forsøgsmaterialets oprindelse.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Udvalget har på baggrund af de høringssvar og oplysninger, som parterne er fremkommet med under sagen, foretaget ændringer i afgørelsen i forhold til det første udkast til afgørelse af 25. juni 2013, bl.a. i afsnit 7.16 vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler. Dette er bl.a. udtryk for, at udvalget inddrager parternes oplysninger i forbindelse med høringer over udkast til afgørelse, herunder oplysninger der uddyber de sparsomme og stedvist mangelfulde oplysninger i de berørte artiklers materiale- og metodeafsnit. Desuden har udvalget søgt at tydeliggøre sine vurderinger.
- Udvalgets konstatering af god videnskabelig praksis er udtryk for, hvad der er alment gældende i forskerkredse, og god videnskabelig praksis er en retlig standard, hvor det ikke er muligt på forhånd at nedskrive alle facetter i regelsæt eller lignende.
- Udvalget finder ikke grundlag for yderligere inddragelse af underskriftindsamlingen, som er indsendt til udvalget af Indklagede den 2. april

2014, da erklæringen går på, at forskere har ret til at foretage et skøn over, hvornår en artikel skal indeholde oplysninger om tidligere anvendelse af samme forsøgsmateriale. Et sådant skøn må efter udvalgets opfattelse således foretages under hensyn til, hvad der følger af god videnskabelig praksis. Et afgørende element heri er, at læseren gives tilstrækkeligt grundlag for at vurdere artiklens konklusioner.

- Udvalget har tidligere foretaget en gennemgang af de artikler, som Indklagede henviste til i sit høringssvar af 15. august 2013 og i sine indlæg i forbindelse med genoptagelse af sagen, hvor udvalget fandt, at denne gennemgang ikke ændrer udvalgets opfattelse af god videnskabelig praksis i forhold til oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse.
- Udvalget finder ikke, at de 5 artikler, som Indklagede har indsendt til udvalget som bilag til sit høringssvar, ændrer udvalgets synspunkter om, hvornår der eksplicit skal oplyses om forsøgsmaterialets oprindelse, idet disse 5 artikler (med undtagelse af den først udarbejdede) i materiale- og metodeafsnit indeholder beskrivelser af forsøgsmaterialet med eksplicit reference til den oprindelige artikel, hvor forsøgspersonerne indgår.
- Udvalget finder ikke, at den af Indklagede medsendte udtalelse fra en statistiker ændrer udvalgets betragtninger vedrørende stikprøver, jf. udvalgets vurdering ovenfor. Dette skyldes, at stikprøver fra samme individ er at betragte som indbyrdes afhængige, bl.a. som følge af den fælles genetiske baggrund i celler og væv i det enkelte individ, som er forskellig fra andre individer. Dette indebærer samtidigt, at tilsyneladende forskellige forhold er indbyrdes knyttet til eksempelvis den individuelle genetiske profil i enkeltindividet og dermed ikke nødvendigvis udtrykker fund af generel art. Specielt i undersøgelser med meget begrænsede forsøgsmaterialer (fx n=6) er det essentielt at respektere dette forhold.

Nedenfor gennemgår udvalget i afsnit 7.16.1-7.16.4 anvendelsen af samme biopsimateriale i de artikler, hvor der er klaget over sammenfald af forsøgspersoner, og vurderer, hvorvidt de forskellige tilfælde er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis. I afsnit 7.16.5 foretager udvalget en sammenfatning af vurderingerne i afsnit 7.16.1-7.16.4, samt en vurdering af om eventuelle alvorlige brud er begået forsætligt eller groft uagtsomt.

7.16.1 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 1, 3, 4 og 5

Udvalget finder, at der i artiklerne 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) er anvendt samme biopsimateriale. Artikel 1 er den først publicerede af de fire pågældende artikler, hvorfor udvalgets vurdering af, om der som følge af understøttelse af resultater burde have været oplyst eksplicit om materialets oprindelse i de enkelte artikler, alene foretages i forhold til artikel 3, 4 og 5.

Udvalget konstaterer, at artikel 3, 4 og 5 ikke indeholder oplysninger om, at biopsimaterialet har været anvendt i tidligere artikler.

Udvalget bemærker, at artikel 4 indeholder følgende afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

"...and IL-6 immunohistochemical staining is significantly increased in human skeletalmuscle cells after exercise (Penkowa et al. 2003b[24]). As IL-6 is a major inducer of MT-I+II (Hernandez et al. 1997; Carrasco et al.1998; Penkowa et al. 2000), the increased IL-6 expression in muscle tissue in response to exercise might explain the increases in MT-I+II."

Udvalget bemærker endvidere, at artikel 5 indeholder en reference til artikel 1 i indledningen, samt følgende to afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

"Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. 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[25]). Expression of the IL-6 receptor may therefore be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse."

[...]

"We have previously shown that IL-6 is produced in both type I and type II skeletal myofibers, when subjects perform 3 h of intense ergometer bicycle exercise (4), whereas another study by Hiscock et al. reported specificity to fiber type II in response to 2 h of ergometer exercise (36). The studies (4, 36) indicate that the mode and intensity of exercise determines to which degree either fiber type expresses IL-6. In the present study, we studied 3 h of ergometer bicycle exercise and saw uniform expression of the IL-6 receptor in both type I and type II fibers, suggesting that both fiber types are rendered responsive to IL-6.

The kinetics of IL-6 and IL-6 receptor expression suggest that the pathways regulating IL-6 and the IL-6 receptor are linked, thus factors initiating IL-6 transcription may be inhibiting IL-6 receptor transcription."

Udvalget finder på denne baggrund, at resultaterne i artikel 4 og 5 sammenholdes med resultaterne fra artikel 1, og at resultater fra artikel 1 anvendes til at understøtte resultaterne i artikel 4 og 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale og således de samme forsøgspersoner, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet har været anvendt i en tidligere artikel (artikel 1), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed. Udvalget bemærker hertil, at formuleringerne ovenfor "We have previously shown..." og "In the present study" giver anledning til at tro, at der er tale om to uafhængige studier.

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 3 ikke på samme måde sammenholdes med resultaterne i de andre artikler med samme biopsimateriale (artikel 1, 4 og 5). Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøttekonklusionerne i artikel 3 på samme måde, som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor. På denne baggrund finder udvalget, at der ikke i denne sammenhæng foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i artikel 3.

---

[24] Dette er en henvisning til artikel 1.
[25] Note 4 er en henvisning til artikel 1.

Udvalget bemærker imidlertid, at der optræder 18 forsøgspersoner i artikel 1 og 4, og 11 forsøgspersoner i artikel 3 og 5 (exercise-studiet), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biologiske materiale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 3 og 5 kun er inddraget 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklerne.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3 og 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 1, 3, 4 og 5.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Indklagedes argumentation om, at den reducerede n-værdi i artikel 4 ikke af udvalget findes at være udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, kan efter udvalgets opfattelse ikke anvendes for artikel 3 og 5. I artikel 4 kan læseren ved gennemlæsning af artiklen se, at der er sket en reduktion af antal af n i forhold til visse målinger. Dette er ikke tilfældet for artikel 3 og 5, hvor reduceringen i n-værdi fremstår uoplyst ved, at der ikke oplyses om, at materialet tidligere har været anvendt.

7.16.2 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 5 (infusions-studiet) og Van Hall et al.-artiklen

Udvalget finder, at der i artikel 5 (infusions-studiet) og Van Hall et al.-artiklen er anvendt samme biopsimateriale.

Udvalget konstaterer, at artikel 5, der er den seneste af de to artikler, ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i den tidligere artikel.

Udvalget bemærker, at artikel 5 indeholder følgende sætning, hvor der refereres til Van Hall et al.-artiklen:

"A role for IL-6 in metabolism is suggested, as rhIL-6 infusion to humans increases lipolysis and fat oxidation (38[26])..."

[26] Dette er en henvisning til Van Hall et al.-artiklen.

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 5 sammenholdes med resultaterne fra Van Hall et al.-artiklen, og at resultaterne fra Van Hall et al.-artiklen delvist anvendes til at understøtte diskussion og konklusion i artikel 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder på denne baggrund, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie og har været anvendt i en anden artikel (Van Hall et al.-artiklen), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed.

Udvalget bemærker endvidere, at der optræder 18 forsøgspersoner i Van Hall et al. artiklen (n=6 med 'low rhIL-6 infusion', n=6 med 'high rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion') og 12 forsøgspersoner i artikel 5 (infusions-studiet) (n=6 med 'rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion'), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 5 kun er inddraget 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklen. Udvalget finder endvidere på baggrund af metodebeskrivelserne i de to artikler, herunder inddelingen af forsøgspersoner i grupper af 6, at forfatterne tilsyneladende har valgt kun at inkludere den ene IL-6 infusions-gruppe fra Van Hall et al. artiklen i artikel 5, uden at dette oplyses i sidstnævnte artikel.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 5 og Van Hall et al.-artiklen.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Udvalget bemærker, at der som anført af Indklagede, kan være tilfælde, hvor man anvender forsøgspersoner fra et tidligere studie, og i den forbindelse udelader en gruppe af disse forsøgspersoner baseret på objektive fravælgelseskriterier. Det er udvalgets opfattelse, at oplysninger om, at en sådan udeladelse har fundet sted, samt hvilke kriterier der ligger til grund for

udeladelsen, har betydning for læseren opfattelse af den pågældende artikel, og derfor bør læseren i overensstemmelse med god videnskabelig praksis oplyses om udeladelsen. Manglende oplysninger om sådan udeladelse kan dog ikke i samtlige tilfælde karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, eksempelvis i tilfælde hvor den udeladte gruppe er fuldstændig uden relevans og sammenhæng med de resterende forsøgspersoner, der inddrages, og de forhold, som artiklen undersøger. Indklagede har anført, at det er den gruppe fra Van Hall et al.-artiklen, som fik indgivet en høj dosis rhIL-6, som ikke er inddraget i artikel 5, og at materialet fra denne gruppe forsøgspersoner var irrelevant for de undersøgelser, der ønskedes gennemført i artikel 5. Udvalget bemærker hertil, at det fremgår af artikel 5's metodebeskrivelse, at der i denne artikel er udtaget blodprøver for tidspunkterne 0, 3, 6 og 24 timer for den forsøgsgruppe fra Van Hall et al.-artiklen, som fik indgivet en lav dosis rhIL-6. Det fremgår af figur 2 i Van Hall et al.-artiklen, at de to IL-6-grupper (høj og lav dosis) alene har en statistisk signifikant forskel i IL-6-niveau under infusionsperioden (0-3 timer) og således ikke ved eksempelvis 6 timer. Udvalget bemærker, at Van Hall et al. artiklen ikke indeholder en måling for tiden 24 timer, da der i Van Hall et al.-artiklen angives at være udtaget blodprøver på tidspunkterne 0, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7 og 8 timer, hvorimod der i artikel 5, der inddrager to af de tre forsøgsgrupper fra Van Hall et.al. artiklen, angives at være udtaget blodprøver ved tiderne 0, 3, 6 og 24 timer. I figur 2 i van Hall artiklen ses det yderligere, at der efter tiden 4 timer (240 min) sandsynligvis ikke er statistisk signifikant forskel på arterial IL-6 (pg/ml) mellem høj og lav dosis IL-6 grupperne. Udvalget finder på denne baggrund ikke grundlag for at fastslå, at forsøgsgruppen med høj dosis rhIL-6 fra Van Hall et al.-artiklen kan anses for fuldstændig irrelevant og uden sammenhæng med artikel 5. Det er således udvalget opfattelse, at læseren af artikel 5 er blevet forholdt væsentlige oplysninger om forsøgsmaterialet, idet læseren er frataget muligheden for reelt at kunne forholde sig til svagheder og styrker ved den benyttede protokol. Dermed svækkes også læserens vurdering af troværdigheden af de resultater, der præsenteres i artikel 5. Det er derfor fortsat udvalgets opfattelse, at læseren af artikel 5 er blevet forholdt væsentlige oplysninger om forsøgsmaterialet, idet læseren formentlig ville have vurderet artikel 5's beskrivelse af forsøgsgruppen med lav dosis rhIL-6 anderledes, hvis læseren var blevet oplyst om, at der også eksisterede en forsøgsgruppe med høj dosis rhIL-6, som viste lignende resultater på nogle af de samme prøvetidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at de tre forsøgsgrupper (kontrol, lav og høj dosis IL-6) i Van Hall et al.-artiklen gennemgår samme forsøgsprotokol. I den forsøgsprotokol, der beskrives for kontrolgruppen og lav dosis IL-6 gruppen i artikel 5, er der samtidig med, at høj dosis IL-6 gruppen udeladdes, også udeladt andre væsentlige oplysninger om den protokol, som forsøgspersonerne gennemgår.

7.16.3 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 6, 7 og 10

Udvalget finder, at der i artiklerne 6, 7 og 10 er anvendt samme biopsimateriale. Artikel 6 er den først publicerede af de tre pågældende artikler, hvorfor udvalgets vurdering af, om der som følge af understøttelse af resultater burde have været

oplyst eksplicit om materialets oprindelse i de enkelte artikler, alene foretages i forhold til artikel 7 og 10.

Udvalget konstaterer, at artikel 7 og 10 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i en tidligere artikel.

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 7 og 10 ikke sammenholdes indbyrdes eller med resultaterne i den tidligere artikel med samme biopsimateriale (artikel 6). Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøtte konklusionerne i artikel 7 og 10 på samme måde som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor. På denne baggrund finder udvalget, at der ikke i denne sammenhæng foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i artikel 7 og 10.

Udvalget bemærker, at Indklagede anførte følgende i sit høringssvar af 12. august 2011 til klagen af 19. juli 2011:

"As described in the methods section, we included muscle biopsies from 14 individuals. Seven of these individuals were also included in paper 6 (Plomgaard P, Penkowa M and Pedersen BK: Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. Exerc Immunol Rev 11: 53-63, 2005). We do not give a reference to the latter study in the methods description, because the n-values were twice as high in the present study and thereby the anthropometric measures differed. The main results were on IL-15 mRNA and IL-15 protein, which was carried out on the total study population. We clearly indicate that supportive data regarding fibre type distribution and IHC were related to analyses carried out on n=7."

Udvalget kunne endvidere konstatere, at det ikke fremgår af artikel 10, at de 14 forsøgspersoner i artiklen er sammensat af to forsøgsgrupper bestående af hver 7 forsøgspersoner, undersøgt med et års mellemrum.

Udvalget kom på denne baggrund til følgende konklusion i afgørelse af 18. december 2013:

"Udvalget bemærker dog, at der optræder 14 forsøgspersoner i artikel 10 og 7 forsøgspersoner i artikel 6 og 7, hvor det er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 6 og 7 kun er inddraget 7 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 14 personer, uden at dette oplyses i artiklen.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 6 og 7 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 14 forsøgspersoner, ud-

gør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 6 og 7 er sket en selektion af forsøgspersoner."

Udvalget modtog ved e-mail af 20. december 2013 en henvendelse fra to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 (i det følgende benævnt "de to medforfattere"), hvor de to medforfattere anførte, at udvalget havde taget fejl i afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til selektion af forsøgspersoner i artikel 6, 7 og 10.

I løbet af januar 2014 modtog udvalget yderligere oplysninger vedrørende biopsimaterialet i artikel 6, 7 og 10 fra Indklagede og de to medforfattere, herunder patientjournaler for de pågældende forsøgspersoner i artiklerne.

På denne baggrund rettede udvalget den 3. februar 2014 henvendelse til Indklagede og de to medforfattere, og anmodede dem om at bekræfte følgende opfattelse af faktum:

"I artikel 6 og 7 optræder syv forsøgspersoner (som er de samme personer i de to artikler). Biopsierne fra disse forsøgspersoner blev udtaget den 20. og 21. januar 2005, hvilket fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [de to medforfattere] (journalen for forsøgsperson nr. 7 indeholder på forsiden datoen 20-10-05). Der er tilsyneladende tale om en skrivefejl her, da blodprøverne på side 2 er dateret 21/01-05. Udvalget antager derfor, at biopsierne også er udtaget 21/01-05 for forsøgsperson nr. 7). Der eksisterede således alene materiale fra syv forsøgspersoner ved udarbejdelsen af artikel 6 og 7.

I artikel 10 optræder fjorten forsøgspersoner. Disse fjorten forsøgspersoner udgøres af de syv forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere syv forsøgspersoner som fik udtaget biopsier den 17. og 20. februar 2006 og den 3. marts 2006, hvilket ligeledes fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [de to medforfattere]."

Ved breve af 10. og 9. februar 2014 har Indklagede og de to medforfattere bekræftet ovenstående faktum.

Udvalget finder på denne baggrund, at der ikke har fundet en selektion af forsøgspersoner sted i artikel 6 og 7, og i denne forbindelse foreligger der således ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis som følge af de manglende oplysninger om biopsimaterialets oprindelse.

Udvalget bemærker hertil, at det i overensstemmelse med god videnskabelig praksis burde være anført i artikel 10, at de 14 forsøgspersoner i artiklen er sammensat af to forsøgsgrupper bestående af hver 7 forsøgspersoner, og der i øvrigt har været mere end et års interval mellem de pågældende forsøg. Læseren er således efter udvalgets opfattelse blevet forholdt relevante oplysninger om forsøgspopulationens sammensætning i artikel 10. Udvalget finder dog ikke, at dette forhold er af tilstrækkelig væsentlig betydning for artiklens resultater til, at det kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget anmodede ved brev af 3. februar 2014 endvidere Indklagede og de to medforfattere om at komme med eventuelle bemærkninger til, at der tilsyneladende ikke var overensstemmelse mellem det indgåede materiale i forhold til de analy-

ser, der blev præsenteret i artikel 10, og de oplysninger, der fremgår af patientjournalerne. Følgende fremgik således af brev af 3. februar 2014 fra udvalget:

"Efter en indledende gennemgang af patientjournalerne, ser det endvidere umiddelbart ud til, at det ikke er alle biopsier fra de fjorten forsøgspersoner i artikel 10, som er blevet undersøgt ved histokemi og PCR og for protein:

- *Ved forsøgsperson nr. 3 er feltet for protein i Vastus og Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 5 er der angivet et minus i feltet for protein i Triceps og minus i felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus*
- *Ved forsøgsperson nr. 9 er felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus ikke udfyldt*
- *Ved forsøgsperson nr. 14 er "ok" streget over i feltet for protein i Triceps, og der er i stedet angivet "No" i dette felt"*

Indklagede og de to medforfattere har hertil anført, at det ikke kan udledes, hvilke analyser der er udført ud fra angivelsen af "histo", "PCR" og "protein" vedrørende de enkelte muskler i patientjournalerne. Indklagede og de to medforfattere anfører således, at hvis der var tale om en lille biopsi, blev den alene frosset i flydende nitrogen enten i prøverøret mærket "PCR" eller "protein" med efterfølgende afkrydsning i det pågældende felt i patientjournalen. Dette forklarer de manglende afkrydsninger, minusser eller angivelsen af "No" i protein-feltet i patientjournalerne for så vidt angår forsøgsperson 3, 5 og 14.

Indklagede og de to medforfattere gør endvidere gældende, at forsøgsperson nr. 9 fik udtaget og analyseret biopsi fra soleus-musklen, og at den eneste biopsi, der ikke er inkluderet, er biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5.

Udvalget bemærker, at udvalget under afsnit 7.10 Artikel 7 har taget stilling til udeladelsen af data vedrørende biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5 og ikke har fundet, at denne udeladelse er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget finder ikke grundlag for at tilsidesætte ovennævnte oplysninger fra Indklagede og de to medforfattere, om at der (bortset fra biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5) er overensstemmelse mellem de udtagne biopsier/udførte analyser og angivelsen af indgået materiale i artikel 10. Udvalget foretager sig således ikke yderligere vedrørende dette forhold, da udvalget som nævnt allerede har taget stilling til udeladelsen af data vedrørende biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5.

I forhold til Klagers anbringende om, at forsøgspersonerne i de indsendte patientjournaler muligvis ikke er de forsøgspersoner, som er inddraget i artikel 10, finder udvalget ikke på det foreliggende grundlag holdepunkter for at konkludere, at forsøgspersonerne inddraget i artikel 10 ikke skulle være de samme som forsøgspersonerne i de indsendte patientjournaler.

7.16.4 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 8 og 12

Udvalget finder, at der i artiklerne 8 og 12 optræder forsøgspersoner med identiske beskrivelser.

I artikel 8 er der 15 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 24.9 ± 4 years, height 180.9 ± 1 cm, weight 82.0 ± 8 kg, BMI 24.9 ± 2kg m^{-2}

De 15 forsøgspersoner i artikel 8 inddeles i artiklen i to grupper - 8 trænende personer og 7 hvilende personer, og det angives i artiklen, er der ikke er nogen forskel mellem de to grupper for så vidt angår alder, vægt, højde og BMI.

I artikel 12 er der 8 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 25 ± 4 years, weight 82.0 ± 8 kg, height 181 ± 1 cm, , BMI 25 ± 2kg m^{-2}

De 8 personer i artikel 12 er alle trænende.

Udvalget lægger på baggrund af ovenstående og Indklagedes oplysning om, at forfatterne pga. mangel på materiale inkluderede et tidligere forsøg i artiklen, til grund, at de 8 personer, der optræder i artikel 12, er de 8 trænende personer fra artikel 8, idet beskrivelserne for forsøgsgrupperne i de to artikler er identiske, bortset fra at værdierne vedrørende alder, højde og BMI i artikel 12 tilsyneladende er afrundede værdier af dem, der forekommer i artikel 8, og da antallet af trænende forsøgspersoner er det samme i de to artikler.

Udvalget konstaterer, at artikel 12 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i den tidligere artikel.

Udvalget konstaterer, at de 8 trænende forsøgspersoner i artikel 8 udførte en forsøgsprotokol, hvor de cyklede i 3 timer og derefter hvilede i 6 timer.

Udvalget konstaterer endvidere, at det af den oprindelige metodebeskrivelse (dvs. inden erratum forelå) i artikel 12 fremgik, at de 8 trænende forsøgspersoner i artiklen udførte en forsøgsprotokol, hvorefter de cyklede 2 timer (120 min) efterfulgt af 6 timers hvile. Af det til artiklen udstedte erratum fremgår det ikke direkte, hvilken forsøgsprotokol de 8 trænende forsøgspersoner har fulgt, da disse personer nævnes som inkluderet på grund af mangel på materiale. Det fremgår dog intet sted i artiklen eller erratum, at disse 8 personer skulle have udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i erratum for de 10 trænende forsøgspersoner, hvilket er den samme protokol som den, der optrådte i den oprindelige metodebeskrivelse. På denne baggrund får læseren af artiklen den opfattelse, at de 8 trænende forsøgspersoner har udført samme forsøgsprotokol som de 10 trænende forsøgspersoner.

Udvalget finder på denne baggrund, at læseren er blevet forholdt væsentlige oplysninger vedrørende forsøgspersonerne i artikel 12 ved, at det ikke oplyses i artiklen, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra materialet i en tidligere publiceret

artikel, og dermed fremgår det ikke af artiklen, at disse 8 personer har deltaget i en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit. Udvalget finder, at Indklagedes bemærkning om, at det er uden betydning for artiklens resultater om forsøgspersonerne har cyklet 2 eller 3 timer, ikke ændrer på denne vurdering, bl.a. da der foreligger artikler om betydningen af varigheden af træning for proteiners udtryk. Det afgørende er, at læseren ikke gives mulighed for at forholde sig til, hvilke konsekvenser det måtte have for fortolkningen af artiklens resultater, at der er forskel i forsøgsprotokollerne for de to grupper forsøgspersoner. Udvalget bemærker hertil, at det kan have væsentlig betydning for det videnskabelige arbejde, at forholdene under hvilke de pågældende forsøg er udført, beskrives korrekt og præcist. Udvalget finder på denne baggrund, at der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at de 8 personer i artiklen har fulgt samme forsøgsprotokol som de øvrige trænende forsøgspersoner i artiklen.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 8 og 12.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Det er udvalgets vurdering, at det alvorlige brud på god videnskabelig praksis består i manglende oplysninger om biopsimaterialets oprindelse i artikel 12, der medfører, at læseren forholdes oplysninger om, at der er forskel i forsøgsprotokollen for de to grupper forsøgspersoner i artikel 12. Udvalget finder ikke grundlag for at ændre denne vurdering på baggrund af Indklagedes oplysninger om et eventuelt erratum til det allerede udstedte erratum.

7.16.5 Sammenfattende vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler

Udvalget finder sammenfattende, at de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3, 4, 5 og 12 er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis, jf. vurderingen under afsnit 7.16.1, 7.16.2 og 7.16.4.

Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er sædvanlig praksis, at der refereres til tidligere studier med samme biopsimateriale i sådanne tilfælde, som er omfattet af sagen. Indklagede har hertil anført, at forfatterne i hver artikel har givet en grundig beskrivelse af design og metode, hvilket efter Indklagedes opfattelse er tilstrækkeligt.

På denne baggrund lægger udvalget til grund, at Indklagede i artikel 3, 4, og 5 bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier og har været anvendt i andre publikationer. Udvalget finder således, at Indklagede har handlet forsætligt i denne sammenhæng. Udvalget bemærker hertil, at Indklagede i sine bemærkninger til UVVU's brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis i artiklerne er valgt bevidst.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som co-director af artikel 12. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede er fremkommet med i sagen, at Indklagede har været involveret i udvælgelse af biopsimateriale til artikel 12, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes pga. manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8), og hvor Indklagede har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et ansvar for, at artikel 12 indeholder en retvisende beskrivelse af de inkluderede forsøgspersoner, herunder oplysninger om, at de personer, der er inddraget pga. manglende materiale, ikke har udført den forsøgsprotokol, som beskrives i artikel 12.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artikel 12 burde have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artikel 3, 4, 5 og 12.

I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 3, 4, 5 og 12 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklernes budskab, idet læseren ikke gives de nødvendige forudsætninger for at vurdere artiklernes konklusioner pga. de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse.

Udvalget finder ikke, at parternes bemærkninger til afgørelsesudkast af 9. maj 2014 efter gentoptagelse af sagen giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Udvalget vurderer, at det i artikel 12 ikke kan anses for forsætligt men alene groft uagtsomt, at Indklagede ikke har reageret på de mangelfulde oplysninger i artiklen, hvorved læseren forholdes væsentlige oplysninger.
- Indklagede henviser til en tidligere afgørelse fra udvalget (afgørelse af 18. december 2013), hvor udvalget fandt, at Indklagede ikke havde handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med mangler ved metodebeskrivelsen i artikel 12. Udvalget fandt i den pågældende sag, at Indklagede ikke havde handlet groft uagtsomt med henvisning til Indklagedes forklaring om, at manglerne var opstået ved en fejl i redigeringsprocessen. Udvalget bemærker hertil, at klageren i den pågældende sag ikke havde klaget over genanvendelse af forsøgsmateriale. I nærværende sag er det dog udvalgets opfattelse, at det må anses for groft uagtsomt, at Indklagede ikke reagerede på det forhold, at den manglende henvisning til biopsimaterialets oprindelse medfører, at læseren ikke oplyses om, at forskellige forsøgsprotokoller har ligget til grund for de to forsøgsgrupper. Udvalget har i den forbindelse

lagt særligt vægt på Indklagedes kendskab til begge forsøgsgrupper, og at der ikke på samme måde blot er tale om en fejl i redigeringsprocessen.

7.17 Det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale

Klager har gjort gældende, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er anvendt samme figurer som illustration for noget forskelligt. Det drejer sig om figur 1H i artikel 1, figurerne 2A og 2G i artikel 3, figurerne 3D og 3F i artikel 4 og figur 3D i artikel 5.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt, jf. afgørelse af 18. december 2013, konstateret, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er sket genbrug af figurer, således at samme figur er anvendt til illustration af noget forskelligt i artiklerne, og at denne genanvendelse er søgt sløret ved brug af billedmanipulation, hvilket sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget finder således med henvisning til den anden afgørelse, at genbruget af figurer i artikel 1, 3, 4 og 5 udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Indklagede har anført, at IHC-undersøgelsen i forbindelse med figurerne i artikel 1, 3, 4 og 5 er foretaget af Medforfatter 1, og at Indklagede indbragte disse artikler for UVVU, da Indklagede blev opmærksom på, at der muligvis var noget galt med figurerne.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artikel 1, 3, 4 og 5. Med henvisning til afsnit 7.3 finder udvalget, at Indklagede har været ledende forfatter af artikel 1, 3, 4 og 5 og således har haft et særligt ansvar for artiklernes samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklerne.

Udvalget finder, at Indklagede ikke umiddelbart ud fra den gennemlæsning, der følger af Indklagedes særlige ansvar som ledende forfatter, kunne eller burde have indset, at billedmaterialet i artikel 1, 3, 4 og 5 havde været anvendt i en tidligere artikel. Udvalget har ved denne vurdering tillagt det vægt, at billedmaterialet er blevet manipuleret (roteret, ændret i farve og kontrast, mv.).

Udvalget finder dog, at det individuelle billedmateriale i hver enkelt artikel må vurderes særskilt for at klarlægge, om Indklagede ud fra en gennemlæsning af den enkelte artikel burde have opdaget, at der var sket billedmanipulation.

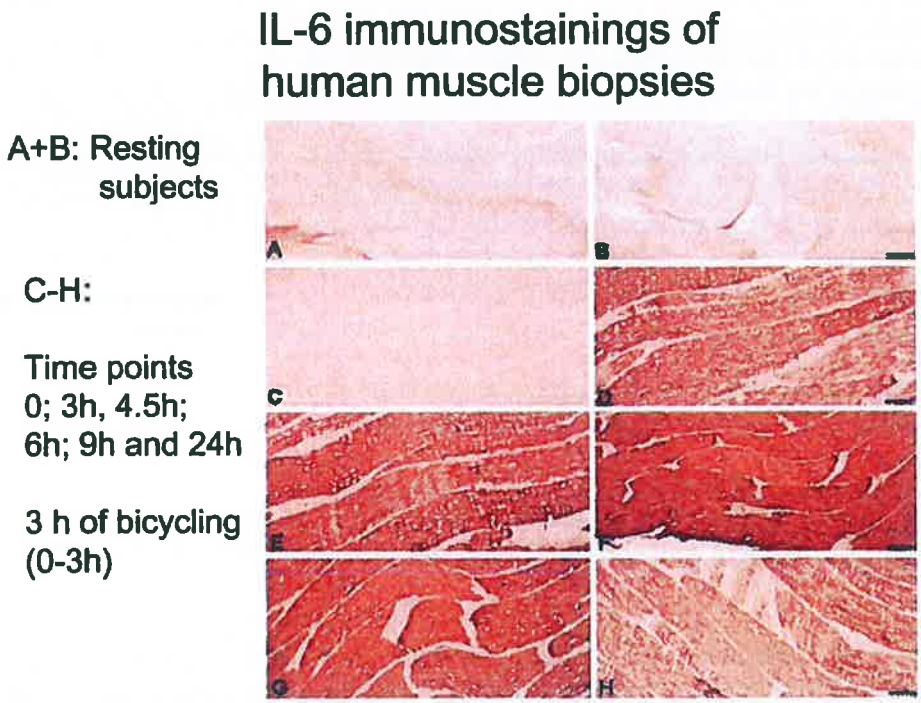
7.17.1 Billedmaterialet i artikel 1

Udvalget bemærker, at figur 1 i artiklen viser 8 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6 ved IHC, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 1 fra artikel 1:

Uddannelses- og
Forskningsministeriet

Figur 1 fra *Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise.* Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4. DOI: 10.1096/fj.03-0311fje



Styrelsen for Forskning og Innovation

Med figurteksten:

*"**Figure 1.** IL-6 expression in skeletal muscle tissue of resting subjects (**A–C**) and exercising subjects (**D–H**). **A, B)** Resting subjects at 1/2 h (**A**) and 6 h (**B**) show no significant IL-6 immunostaining. **C)** Before exercise began, IL-6 expression was generally absent in the muscle tissue. **D)** By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed significantly increased IL-6 immunoreactivity. **E–G)** By 4.5 (**E**), 6 (**F**), and 9 h (**G**), the IL-6 expression was still significantly increased relative to that of resting muscle tissue. **H)** By 24 h, the IL-6 levels had decreased but was still clearly higher than those of resting muscle tissue. Scale bars: **A–H)** 50 μm."*

Udvalget konstaterer, at farvningen af snittene i det væsentlige fremstår som strukturelle gengivelser uden de karakteristika, der normalt lægges til grund for specifik farvning af et givet antigen. Udvalget finder endvidere, at figurens udsnit A-C fremstår svagere farvet end udsnittene D-H, der er ensartet mørkere i farveintensitet.

Udvalget bemærker, at udsnit A angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter en halv time og udsnit B angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter seks timer.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i udsnittene, at udsnit A og B udgør to halvdele af et billede, hvor den ene halvdel er roteret 180 grader i

forhold til den anden. Udvalget finder på denne baggrund, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget bemærker, at udsnittene C-H angiveligt viser udsnit af biopsier udtaget sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i de enkelte udsnit, at udsnit E og D må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit E's overkant er en fortsættelse af strukturerne i overkanten af D (udsnit E er roteret 180° i forhold til udsnit D). Udvalget finder endvidere, at udsnit G og F tilsvarende må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit G's overkant er en fortsættelse af strukturerne i udsnit F's overkant (udsnit G er roteret 180° i forhold til udsnit F). Udvalget finder, at dette betyder, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget er af den opfattelse, at identifikation af de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed. Udvalget finder, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over arten af farvereaktion og dens beskrivelse i figurteksten og over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er roteret 180°, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmaterialet, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende artikel 1.

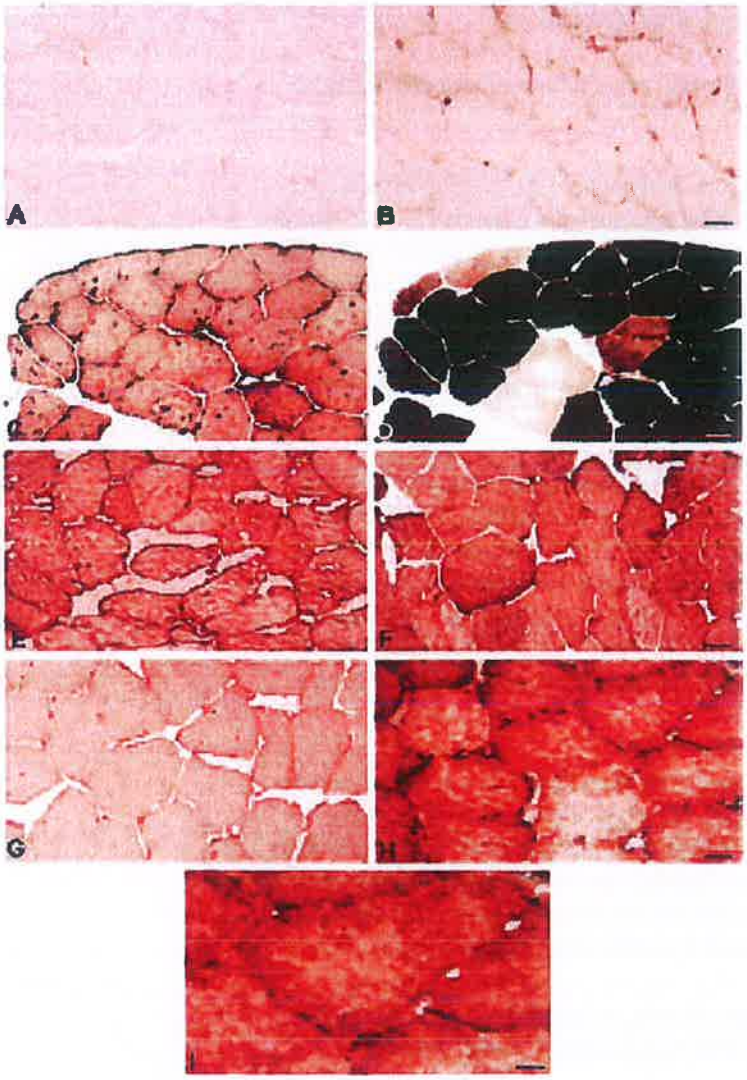
7.17.2 Billedmaterialet i artikel 3

Udvalget bemærker, at figur 2 i artiklen viser 9 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, hvoraf de 8 angiveligt er farvet for IL-8 ved IHC. Udsnittene A, B, C, D, E, F og G stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 4, 5, 6, 9 og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 2 fra artikel 3:

Figur 2 fra *Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle.* Thorbjorn Akerstrom, Adam Steensberg, Pernille Keller, Charlotte Keller, Milena Penkowa, and Bente Klarlund Pedersen. J. Physiol, Epub December 23, 2004. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.213231

Uddannelses- og
Forskningsministeriet



Styrelsen for Forskning og
Innovation

Med figurteksten:

"Figure 2. IL-8 Immunohistochemical expression in skeletal muscle tissue before and after 3 h of bicycle exercise
A, before the exercise began IL-8 expression was almost absent in the muscle tissue. B, By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed a comparable IL-8 expression relative to the level seen before exercise. C, by 4.5 h after exercise, the IL-8 expression was significantly increased in the skeletal muscle tissue, which showed a high level of IL-8 both in general in the cytoplasm and related to the cell membranes, as well as in vessels in the muscle. D, ATPase-stained section. This is the neighbouring section to that seen in C. By comparing C and D. it is seen that both muscle fibre types express IL-8 after exercise. E and F, IL-8 expression was still very high, and peaked at 6 (E) and 9 h (F) following the bicycle exercise. G, after 24h, the levels of IL-8 protein had decreased again, and the staining appeared homogeneous and mildly increased in the fibres. H and I,

higher magnification of skeletal muscle tissue at 9 h following exercise. As shown, IL-8 protein is mainly expressed in the cytoplasm, and it is also expressed in the membranes, including the nuclei. We also detected intermittently vascular IL-8 expression in the vessel endothelium of the muscle tissue. Scale bars; A-G, 50 μm; H, 29 μm; I, 14 μm."

Ved en sammenligning af udsnit A (før træning) og G (24 timer efter træning) konstaterer udvalget, at der foreligger udtalte sammenfald af strukturelle elementer, der indebærer, at de to udsnit efter udvalgets opfattelse må stamme fra samme snit. Udvalget finder derfor, at udsnittene ikke kan repræsentere forskellige tidspunkter, som det angives i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er ændret i farvetone og rykket en smule, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmaterialet, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende artikel 3.

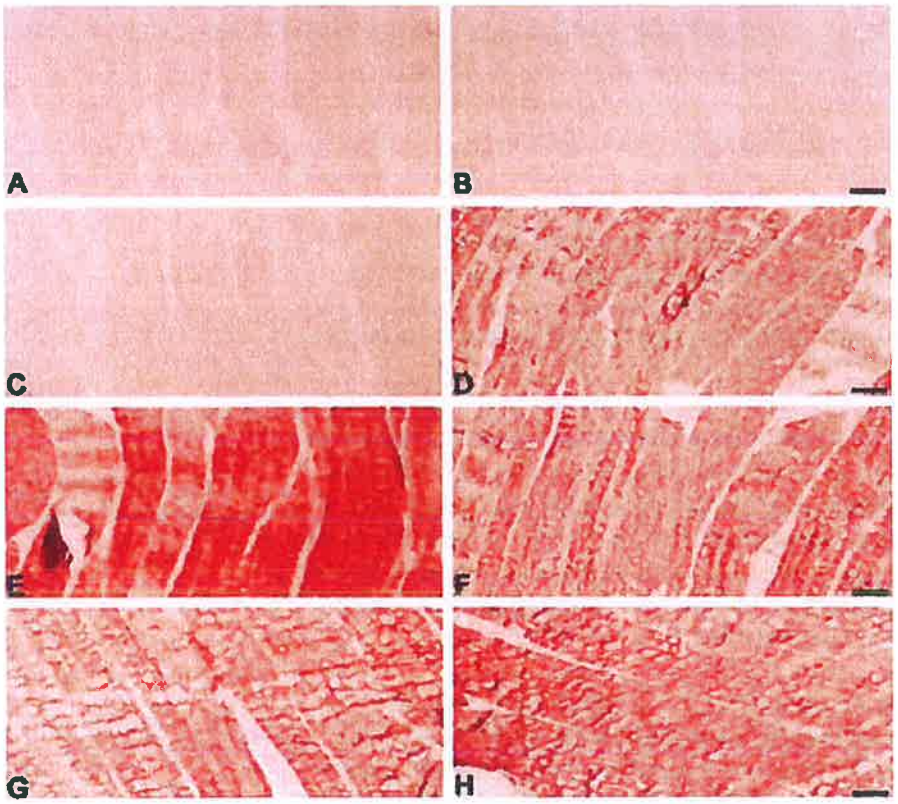
7.17.3 Billedmaterialet i artikel 4

Udvalget bemærker, at figur 3 viser udsnit af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet ved IHC for den oksidative stress-markør NITT svarende til forskellige tidspunkter efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 4:

Figur 3 fra *Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres*. Penkowa M, Keller C, Keller P, Hidalgo J· Giralt, Pedersen BK. Exp. Physiol. 2005 Jul;90(4):477-86. Epub 2005 Jan 7. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.029371

Uddannelses- og
Forskningsministeriet



Styrelsen for Forskning og
Innovation

Med figurteksten:

"Figure 3. Immunoreactivity for oxidative stress marker NITT in muscle tissue of resting (A and B) and exercising (C–H) subjects
A and B, resting subjects at 0 h (A) and 6 h (B) show no signs of oxidative stress as NITT staining is absent. C, before exercise began, NITT immunoreactivity was generally absent in skeletal muscles. D, by 3 h when the exercise had just ended, the muscle tissue showed notably increased NITT immunostaining. E, by 4.5 h the NITT immunoreactivity peaked. F–H, by 6 h (F), 9 h (G), and 24 h (H), NITT levels in skeletal muscle decreased relative to those seen by 4.5 h. However, the NITT staining was still clearly increased when compared with resting muscle. Scale bars, 50 μm."

Udsnittene D og F repræsenterer muskulaturen henholdsvis 3 og 6 timer efter træning. Ved nærmere inspektion af de to udsnit finder udvalget, at vævsstrukturerne i underkanten af udsnit D fortsætter i overkanten af udsnit F, hvilket indebærer, at de to udsnit stammer fra samme vævssnit og dermed ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter, som det er angivet i artiklen. Udvalget finder endvidere, at udsnittene A, B og C udgør dele af samme billede og således ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter som angivet i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de

pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på billedmanipulationen. Udvalget bemærker hertil, at særligt figur 3D og F i artikel 4 ganske tydeligt fremstår som ét snit delt i to (taget fra artikel 1), og at figur 3A, B og C i artikel 4 har fuldstændig identisk farvetone og viser ensartede strukturer. Indklagede har således efter udvalgets opfattelse ikke udvist den fornødne omhu, der kræves af den ledende forfatter i forbindelse med gennemlæsning og redigering af endelige manuskripter inden disse sendes ind til tidsskrifter.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet udvalget ved denne vurdering har lagt vægt på, at Indklagede er underlagt en særlig ansvarsvurdering som den ledende forfatter af artiklen, og da figuren ganske tydeligt fremstår som manipuleret, jf. ovenfor.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af denne artikel.

I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 4 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklens budskab, idet den manipulerede figur er af afgørende betydning for artiklens resultater, der således bliver misvisende pga. manipulationen.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende artikel 4.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Det er udvalgets opfattelse, at Indklagede har afgivet et videnskabeligt produkt indeholdende et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i form af billedmanipulation, og at dette alvorlige brud på god videnskabelig praksis er foretaget groft uagtsomt af Indklagede under hensyn til hendes rolle som ledende forfatter af den pågældende artikel.

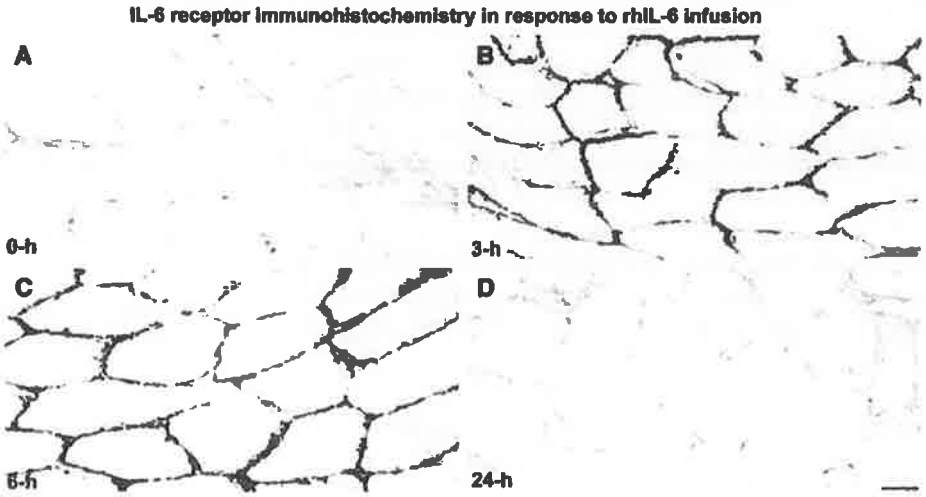
7.17.4 Billedmaterialet i artikel 5

Udvalget bemærker, at figur 3 i artiklen viser udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6-receptorer ved IHC. Udsnittene A, B, C, og D stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 6, og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 5:

Figur 3 fra *Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6*. Pernille Keller, Milena Penkowa, Charlotte Keller, Ad-

am Steensberg, Christian P. Fischer, Mercedes Giralt, Juan Hidalgo, and Bente Klarlund Pedersen. FASEB Journal, Epub April 18, 2005. DOI: 10.1096/fj.04-3278fje



Med figurteksten:

*"**Figure 3.** IL-6 receptor protein following rhIL-6 infusion (n=6+6). Protein staining of the IL-6 receptor increases in response to an rhIL-6 infusion with staining being located to the muscle fiber membranes. The staining is most pronounced at 3 and 6 h and has returned to prelevels at the 24-h time-point. **A)** 0 h; **B)** 3 h; **C)** 6 h; and **D)** 24 h. Scale bars (**A–D**): 30 μm."*

Udvalget bemærker, at der i modsætning til figurerne i artikel 1, 3 og 4 tilsyneladende ikke foreligger manipulation inden for samme figur i artikel 5.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede som ledende forfatter af artiklen ikke burde have opdaget billedmanipulationen i artikel 5, da dette ville kræve en sammenligning med figur 2 i artikel 3.

Udvalget finder således ikke grundlag for at fastslå, at Indklagede i forbindelse med gennemlæsning og redigering af denne artikel har handlet groft uagtsomt.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

8 Sammenfatning

Udvalget finder sammenfattende, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved følgende forhold:

1. Manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og en anden artikel med Indkla-

gede som forfatter, hvorfra resultater sammenholdes og inddrages i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5 til understøttelse af artiklernes konklusioner. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes sammenhæng, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 4. Se nærmere afsnit 7.16.1 og 7.16.2.

2. Manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgår i artikel 3 og 5, da læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3 og 5 er sket en uoplyst selektion af forsøgspersoner, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2. Se nærmere afsnit 7.16.1. og 7.16.2

3. Manglende oplysninger i artikel 12 om, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra en tidligere artikel (artikel 8) og således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artikel 12's metodeafsnit, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1. Se nærmere afsnit 7.16.4.

4. Manipulation af billedmateriale i artikel 4. Billedmanipulationen er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1. Se nærmere afsnit 7.17.3.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 1 vedrørende manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 4 og 5 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel. Udvalget lægger således til grund, at Indklagede bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse. Udvalget bemærker, at Indklagede i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis i de pågældende artikler er valgt bevidst.

Udvalget finder endvidere, at Indklagede i forbindelse med punkt 2 vedrørende manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3 og 5 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel, og idet Indklagede i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis er valgt bevidst.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 3 vedrørende manglende oplysninger om oprindelsen af 8 forsøgspersoner i artikel 12, og at disse forsøgspersoner således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit, har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var co-director af artiklen og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra artikel 8. Indklagede burde således ved en gennemlæsning af artiklen have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes

under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 4 i relation til det manipulerede billedmateriale i artikel 4 har handlet groft uagtsomt, da Indklagede som ledende forfatter af denne artikel burde have opdaget og reageret på den tydelige manipulation.

Udvalget finder sammenfattende, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5 og 12, jf. § 2 i UVVU-bekendtgørelsen.

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 365 af 10. april 2014 om forskningsrådgivning m.v.

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand
Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed