

## **Afsluttende Bemærkninger vedrørende den faglige del ved Bente Klarlund Pedersen**

Jeg har noteret mig, at UVVU har afvist langt størstedelen af Prof. Timmons' og Prof. Galbos mange uredelighedsanklager mod min forskning som værende grundløse. Jeg har samtidig konstateret, at UVVU i sine foreløbige afgørelser mener at finde anledning til at påpege grov uagtsomhed på nedennævnte tre overordnede anklagepunkter.

I mit høringssvar forholder jeg mig således udelukkende til de punkter, hvorom udvalget i sin foreløbige redegørelse konkluderer, at jeg har handlet groft uagtsomt og derfor også videnskabeligt uredeligt. Punkterne omfatter i henhold til Galbo-udkastet side 70 og Timmons-udkastet side 38 tre hovedtyper af anklager:

1. Manipulation af billedmateriale:

Manipulation af billedmateriale i artikel 1, 3 og 4, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data".

2. Anvendelse af biopsimateriale:

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, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data".

3. Fejl i form af:

3.1 Modstridende oplysninger i angivelsen af IL-18's faktiske plasmakoncentration og urigtige oplysninger om interassay variationen i artikel 9, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data".

3.2 Væsentlige mangler i metodebeskrivelsen i artikel 12, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data".

3.3 Modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner i artikel 3 og 4, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data".

Det er min hensigt med nedenstående detaljerede redegørelse, der inkluderer tidligere fremsendte bilag, nye bilag og nye tabeller, at overbevise UVVU om, at der på ingen af disse punkter er tale om grov uagtsomhed og således give UVVU anledning til at ændre konklusionerne i den foreløbige redegørelse vedr. disse anklagepunkter.

### **1. Vedr.: Manipulation af billedmateriale**

Jeg har selv indbragt Milena Penkowa (MP) for UVVU, fordi jeg anser, at hun har udført forsætlig manipulation af immunhistokemi (IHC)-billederne i 4 af vores fælles artikler (artikel 1, 3, 4 og 5, nummerering i henhold til Galbo-udkastet). Jeg fastholder denne anklage og forholder mig derfor i det nedenstående ikke yderligere til, hvorvidt der er foretaget forsætlig billedmanipulation, men udelukkende til hvorvidt jeg, ved at udvise tillid til det materiale MP bragte ind i samarbejdet eller ved ikke at være tilstrækkelig opmærksom under gennemlæsning af artiklerne, har handlet groft uagtsomt og dermed, jfr. UVVUs foreløbige konklusion, er skyldig i videnskabelig uredelighed.

### 1.1. Det videnskabelige indhold i artikel 1, 3, 4, og 5

UVVU beskæftiger sig i den foreløbige afgørelse ikke med den videnskabelige relevans af vores fund, men det skal understreges, at de konklusioner, der i sin tid blev truffet på baggrund af de fund, der blev gjort i artikel 1, 3 og 5, var og er i overensstemmelse med den videnskabelige litteratur, som der også er redegjort for i min replik, side 11 og 13, til den af Henrik Galbo (HG) tidligere fremsendte klage. Ikke mindst hvad angår resultaterne i artikel 1 er der akkumuleret yderligere evidens siden min rapportering til UVVU, bl.a. hvad angår muskelcellers ekspresion af IL-6 protein, f.eks. i et studie hvor HG er medforfatter (Lauritzen HP et al. Diabetes. 2013 Jun 12.). De IHC-resultater, som MP bidrog med til artikel 1, 3 og 5, var ikke på nogen måde i modstrid med, hvad man i videnskabelig sammenhæng kunne vente og resultaterne er i vidt omfang blevet understøttet / bekræftet i andre forskningsgruppers studier med forskellige videnskabelige modeller. Hvad angår artikel 4, som vedrører Metallothionein, ligger det uden for min ekspertise at redegøre nærmere for den videnskabelige litteratur.

### 1.2. Erkendelse af billedmanipulation

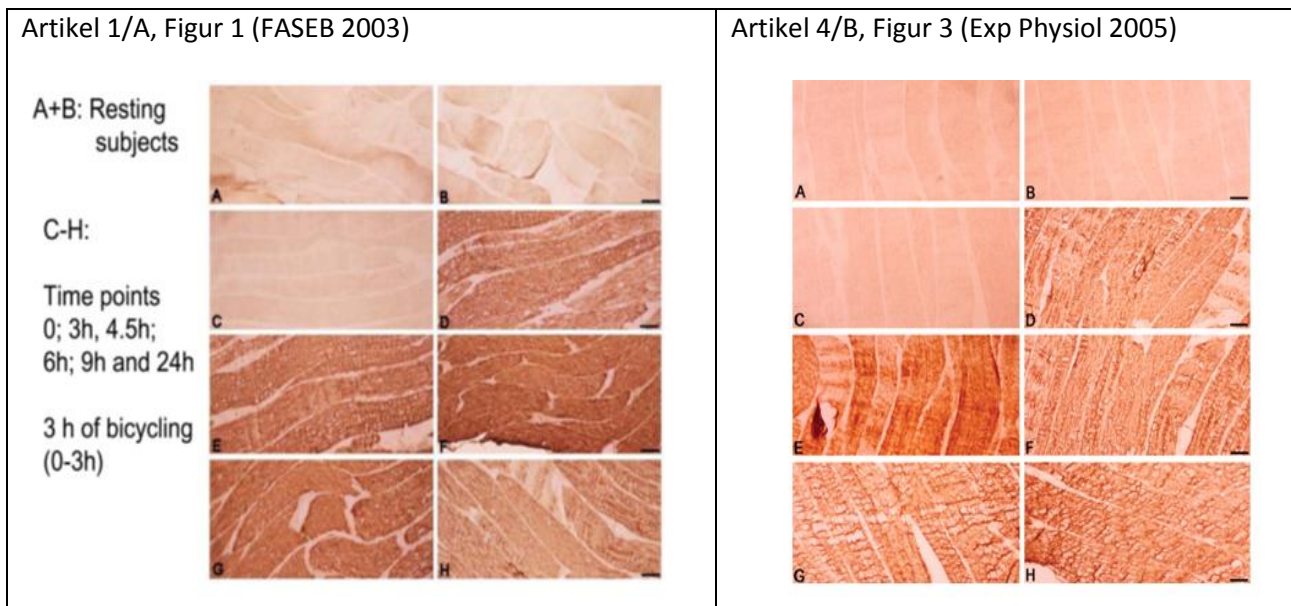
Jeg giver nedenfor en kronologisk gennemgang af de forhold, der ledte til min indrapportering af MP til UVVU på mistanke om billedmanipulation. Formålet med denne kronologiske gennemgang er at demonstrere, at billedmanipulationerne rent faktisk har været vanskelige at identificere, ikke blot for mig og de andre medforfattere, men også for andre forskere og eksperter, selv på det tidspunkt hvor det stod klart, at der med stor sandsynlighed var foretaget manipulation.

Da det under stor opmærksomhed i pressen bliver kendt, at MP er under mistanke for videnskabelig uredelighed, er der en yngre kollega på Klinisk Kemisk afdeling på Rigshospitalet, der sætter sig for at studere MPs artikler nærmere. Jeg bliver i den forbindelse gjort opmærksom på fejl vedrørende i første omgang to af vores artikler, hvorefter jeg informerer min dekan Ulla Wever (UW) og foreslår, at det uafhængige panel, der skal nedsættes af det frie forskningsråd med henblik på at undersøge MPs forskning, bliver informeret om ovenstående. UW har ingen indsigelser til denne fremgangsmåde. Da sagen tre uger senere præsenteres i BT og omtales i den øvrige del af pressen (2. april, 2011), beslutter jeg i samråd med UW at indberette artiklerne til UVVU. Den billedmanipulation, der præsenteres i BT (2. april, 2011), er den samme, som jeg var blevet gjort opmærksom på af førromtalte kollega og vedrører artikel 1 og 4:

Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise FASEB J. 2003 Nov;17(14):2166-8. Epub 2003 Sep 4. (artikel 1(Galbo); artikel A(Penkowa))

Penkowa M, Keller P, Keller C, Hidalgo J, Giralt M, Pedersen BK. Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres. Exp Physiol. 2005 Jul;90(4):477-86. Epub 2005 Jan 7. (artikel 4(Galbo); artikel B(Penkowa))

Vi skriver til UVVU den 2/4-2011: *"Det viser sig, at immunhistokemiske billeder fra Figur 1 i nedenstående artikel i 2003 er genbrugt i Figur 3 i artikel fra 2005. Figur 1, panel H fra 2003-artiklen (mikrografier af IL-6 i muskelbiopsier) lader til at være genbrugt i 2005-artiklen 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). I 2003-artiklen er figur 1, panel H = 24h post exercise. I 2005-artiklen er den genbrugte figur 3, panel D = 3h post exercise og figur 3, panel F = 6h post exercise. Jeg er endvidere blevet gjort opmærksom på, at figur 3 i 2005-artiklen 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."*



Jeg vælger at indrapportere præcis de manipulationer, som vores kollega har gjort mig opmærksom på, også selvom jeg ikke selv kan se, at den sidst nævnte (artikel 4, Figur 3 E og G) potentielt skulle kunne være en fejl.

Vores forskningsgruppe gennemgår derefter alle de artikler, som MP er medforfatter på, med henblik på at finde andre eventuelle fejl eller manipulationer. Det er imidlertid kun med hjælp udefra, at vi identificerer fejl vedrørende endnu to artikler. Vi får et "tip" om, at Figur 2A i 2005 IL-8 artiklen (artikel 3) er identisk med Figur 3D i IL6R artiklen fra 2005 (artikel 5). Først derefter finder vi selv, at Figur 2A og 2G repræsenterer det samme snit i IL-8 artiklen (artikel 3). Det fører til indberetning til UVVU af artikel 3 og 5:

Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2005 Mar 1;563(Pt 2):507-16. Epub 2004 Dec 23. (artikel 3(Galbo); artikel C(Penkowa))

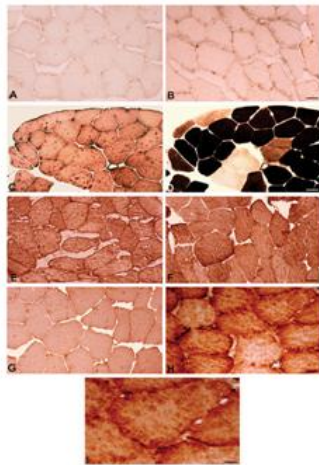
Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. *FASEB J.* 2005 Jul;19(9):1181-3. Epub 2005 Apr 18. (artikel 5 (Galbo); artikel D (Penkowa))

Jeg skriver til UVVU om natten den 3/4-2011 kl. 03.32, men indsender efterfølgende (samme dag kl. 14.28) en korrigeret mail, idet første henvendelse udelukkende inkluderer Epub årstal (2004) for artikel 3, som der i øvrigt også udelukkende henvises til i Galbo-udkastet, men ikke den endelige publikationsdato (2005):  
*"IL8 article 2005: We believe that Figure 2.A (pre exercise) and Figure 2.G (24-h time-point) represent the same tissue sample but that the sections presented have been moved slightly. The fact that the colour of the sections appear different and that the image sections are slightly different makes it difficult to see the overlap unless you are searching for it.*

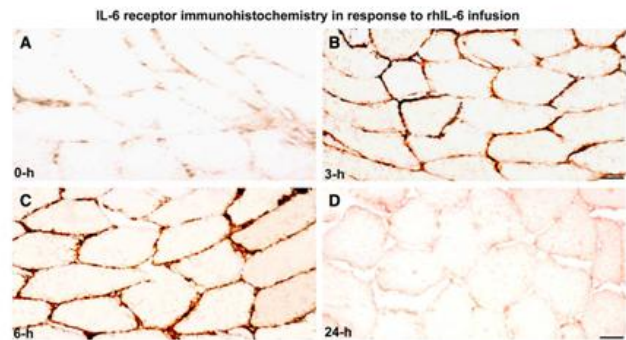
*IL8 article 2005 and IL6R article 2005: We think that Figure 2.A in the 2005 IL8 article is identical to Figure 3.D in the IL6R article.*

*Når man ser på artiklerne hver for sig, giver det ikke umiddelbart anledning til mistanke om svindel, men forelagt figurerne, som vedlagt nedenfor, er der næppe tvivl. Jeg vil snarest informere redaktionerne for FASEB J og Journal of Physiology."*

Artikel 3/C, Figur 2 (J. Physiol 2005)



Artikel 5/D, Figur 3 (FASEB 2005)



Den dag hvor billedmanipulationen fra de to første artikler var blevet præsenteret i BT, kontaktede jeg BTs eksterne ekspert, anatomen professor Erik Ilsø Christensen per e-mail (den 2-4/2011 kl. 19.17):

*Kære Erik*

*Vil du hjælpe mig? Jeg har fået et tip om, at også disse to figurer er identiske.*

*Hvad siger du? Jeg tror, det kan være rigtigt omend det ikke springer i øjnene.*

*Vi har gransket alle figurer i eftermiddag, men ikke fundet denne.*

*Vh*

*Bente*

*Det drejer sig om, at Fig. 2G (2005) og fig. 3D (2005) er identiske.*

Erik Ilsø Christensen bekræfter mistanken, og vi indberetter til UVVU, som ovenfor anført, idet vi selv konstaterer at der også er genbrug inden for samme figur i artikel 3. Jeg beder ham om hjælp til at gå alle billeder i MP artiklerne igennem, og han uddelegerer dette til en erfaren kollega i afdelingen.

Den 4-4/2011 kl. 10.54 skriver Erik Ilsø Christensen i en e-mail til mig:

*Kære Bente*

*Min kollega her gik igennem dine artikler med Penkowa og han fandt ikke flere. Det betyder jo naturligvis ikke at der ikke er flere.*

*Sorry for you*

*Erik*

En erfaren anatom går således alle billeder igennem, men finder ikke tegn på andre billedmanipulationer end det, der indberettes til UVVU den 2/4-2011, samt at Fig. 2G i artikel 3 (2005) og fig. 3D i artikel 5 (2005) er identiske. Trods sin ekspertise finder han således ikke, at der inden for samme figur i artikel 3 er genbrug (artikel 3 Fig. 2A og 2G). Han finder heller ikke de manipulationer, der åbenbares for os den 5/4-2011 i en mail fra seniorforsker ph.d. Kristine Færch, Steno Diabetes Center, som vedrører artikel 1 og 4. Jeg videregiver mailen til UVVU samme dag. Kristine Færch skriver:

*"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."*

Da jeg bliver gjort opmærksom på disse ikke tidligere observerede billedmanipulationer, retter jeg som anført henvendelse til UVVU. Allerede den 4-4/2011 informerer jeg de involverede forfattere, inkl. Milena Penkowa, samt de relevante tidsskrifter om sagen (G\_15). Artiklerne i Journal of Physiology (artikel 3) og Experimental Physiology (artikel 4) er blevet trukket tilbage, og vi har derudover anmodet FASEB Journal om at trække de to andre artikler tilbage (artikel 1 og 5) (G\_16).

### 1.3. Billedmanipulationer er svære at opdage, når man ikke ved, at de er der

Udvalget skriver i sin foreløbige afgørelse vedr. artikel 1 og 3, at *"de strukturelle sammenfald kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres"* (side 68). Samtidigt mener udvalget, at jeg burde have identificeret disse og *"underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet"* (side 68).

Sagen er imidlertid, som det fremgår af den kronologiske gennemgang, at selv når man vidste, at der var manipuleret, så er disse manipulationer vanskelige at gennemskue. Det siger sig selv, at når man ikke har mistanke om, at der er snydt, så er de om muligt endnu vanskeligere at få øje på.

Selvom figur 1 var den absolut bærende del af artikel 1 og figurerne 2 og 3 præsenterede hovedresultaterne i artikel 4, så var der heller ingen af tidsskrifternes reviewere, der undrede sig, endsig fandt anledning til mistanke om billedmanipulation. Det samme var tilfældet for artikel 3 og 5, hvoraf sidstnævnte oven i købet blev underkastet yderligere evaluering som led i en Ph.d.-afhandling.

Jeg responderer på udvalgets kommentarer til formuleringen af figurtekster i et særskilt afsnit nedenfor (se venligst punkt 1.4).

Jeg har i forløbet reflekteret over, at den type billedmanipulation, der synes vanskeligst at identificere, nemlig hvor et billede fra én artikel genbruges med ændret farveeksponering i en helt anden artikel, bliver identificeret først og at den næste manipulation, der identificeres, er af samme karakter. Derimod overser både jeg selv og andre (inkl. en erfaren anatom) de billedmanipulationer, som Kristine Færch finder, og som er inden for samme figur. Det er vanskeligt at forklare, hvorfor de manipulationer, der krævede størst granskning og sammenstilling af billeder i forskellige artikler, kom for dagens lys først, mens de, der var indenfor samme figur, blev overset af mange. Alt i alt viser det, at billedmanipulationerne er vanskelige at identificere også inden for samme figur – og også når man ved, at der er snydt.

## Sammenfatning

Jeg vil anmode udvalget om at forholde sig til det forhold, at selv når man vidste, at der allerede var foretaget billedmanipulation, så blev nogle af de manipulationer, der i dag forekommer nemmest at afsløre, overset af flere forskere, herunder forskere med udtalt ekspertise på området.

### 1.4. Vedrørende udtrykket kvantitativ

Udvalget tillægger formuleringen af figurteksterne afgørende betydning for at erklære mine handlinger groft uagtsomme. Vægten lægges på begrebet "kvantitativ" (nedenstående citater stammer fra Galbo-udkastet):

Udvalget skriver side 68: *"Udvalget finder således, at Indklagede burde have reageret på omtalen af kvantitative forskelle og undersøgt dette forhold nærmere"*.

Udvalget skriver om artikel 1: *"Udvalget finder derfor, at figurtekstens omtale af kvantitative forskelle burde give Indklagede anledning til at reagere og rejse indsigelse herimod"*.

Udvalget skriver om artikel 3: *"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 forholdene nærmere"*.

Udvalget skriver om artikel 4: *"I den pågældende tekst (figur 3) nævnes kvantitative forskelle..."*

Udvalget skriver om artikel 5: *"I figurteksterne til figur 2 og 3 omtales igen kvantitative forskelle i IHC-udtrykket..."*

I modsætning til hvad udvalget konkluderer for artikel 1, 3 og 4, så skriver udvalget uden samme logik vedr. artikel 5, *"at dette ikke i sig selv er nok, til at Indklagede burde have opdaget, at billedmaterialet i artiklen var manipuleret"*. Udvalget hverken forklarer eller diskuterer, hvorfor begrebet "kvantitativ" er udslagsgivende for, at jeg har handlet groft uagtsomt, hvad angår figurteksterne til artikel 1, 3 og 4, men ikke til artikel 5.

Jeg vil uagtet den manglende logik understrege, at i ingen af figurteksterne anvendes udtrykket "kvantitativt".

I min rapport til UVVU foranlediget af Galbos klage går jeg udelukkende ind i en diskussion af IHC-metoden, fordi jeg af HG bliver kritiseret for, at IHC farvningerne for IL-6 i hvile viser ganske lav ekspresion i en artikel, mens IL-6 ekspresionen ikke er synlig i en anden artikel. Derudover går jeg ind i diskussionen, fordi HG undrer sig over, at proteinudtrykket vurderet ved IHC og Western ikke følger helt samme mønstre og i den tilbagevendende diskussion af, at mRNA og protein udtryk ikke er paralleliseret. Jeg skriver helt ordret, at IHC-metoden ikke er *"quantitative per se"* (s. 4) og at *"IHC is not a quantitative method, as opposed to real-time PCR"* (s. 10). Læst i sammenhængen af HGs ovennævnte konkrete kritikpunkter mener jeg, at det må være klart for enhver læser, at jeg er af den opfattelse, at metoden ikke "per se", dvs. "som sådan", er kvantitativ eller for den sags skyld kvantitativ i samme grad, som f.eks. PCR-analysen er det, altså at IHC-metoden ikke giver en numerisk endsige akkurat mængde eller koncentration eller tillader at beregne præcise fold-ændringer mellem individuelle analyser.

Dette indebærer naturligvis ikke, at man (fx i samme forsøg på samme forsøgsperson, hvor snit fra forskellige tider er farvet samtidigt) med øjjet kan se "increased expression"; "increased immunostaining", "clearly increased" eller "staining being most prominent". Det er disse vendinger, der anvendes i figurteksterne, og det er præcis sådanne vage udtryk, der ofte anvendes i forbindelse med kvalitative eller semikvantitative analyser. Det er også oplagt, at udtrykket "significant", som tidligere redegjort for i min replik (side 9) til HGs klage, i denne sammenhæng skal forstås i ordets ikke-statistiske betydning (important, major, considerable, large), hvilket burde være oplagt ud fra sammenhængen.

Udvalgets egne formuleringer er da også i overensstemmelse hermed, når udvalget i sin beskrivelse af billederne i Galbo-udkastet anvender udtryk som "fremstår svagere farvet"(s. 67); "mørkere i farveintensitet" (s. 67).

### Sammenfatning

Jeg er uenig i udvalgets tolkning vedrørende ordvalget i figurteksterne og jeg finder ikke, at udvalget har basis for at konkludere, at figurteksterne er i modstrid med den diskussion, jeg fører i min rapport til udvalget (aug. 2011), og at jeg derfor skulle have "*reageret og undersøgt dette forhold nærmere*". Jeg finder det højst besynderligt, at udvalget vælger at vende min egen argumentation imod mig og jeg er forundret over, at udvalgets fokus på begrebet "kvantitativ" tilsyneladende er afgørende for udvalgets foreløbige afgørelse om, at jeg i spørgsmålet om billedmanipulation har handlet groft uagtsomt og dermed gjort mig skyldig i videnskabelig uredelighed.

### 1.5. MPs rolle

I de fire artikler, jeg har indberettet til UVVU pga. mistanke om manipulation af billeder af IHC-snit, forestod MP selvstændigt optimering af antistoffer, farvninger, fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af figurer til tidsskrifterne. MP forestod metodebeskrivelse vedr. immunhistokemien, samt udarbejdelse af figurtekster. Dette bekræftes i de udtalelser, som UVVU tidligere har indhentet fra alle medforfattere fra mit laboratorium. Jeg er således helt uforstående overfor, at der i UVVUs foreløbige afgørelse vedr. min anklage af MP udtrykkes, at "*flere af medforfatterne har oplyst, at det ikke kun var indklagede, som behandlede billedmaterialet*" (s. 23). Dette er ikke korrekt, hvad angår IHC-billederne, hvilket også tydeligt fremgår af det bilagsmateriale, der henvises til nedenfor (og som er fremsendt til UVVU ifm. min indrapportering af MP).

De i artiklerne nævnte fibertypefarvninger (udført med metoden ATPase) blev enten foretaget på Center for Muskelforskning på Rigshospitalet eller af bioanalytiker Ruth Rousing, ansat hos mig, som enten udførte farvningerne i vores laboratorium på Rigshospitalet eller i MPs laboratorium på Panum Institutet. I forbindelse med de UVVU-anmeldte artikler har vi ikke foretaget fotografering, udvælgelse eller fremstilling af figurer, ej heller af de figurer, der indeholder ATPase farvede slides. MP fik de ATPase farvede slides, så hun kunne sammenholde disse med parallelle snit, farvet for f.eks. IL-6 (artikel 1). Dette var også fremgangsmåden for IL-8 artiklen (artikel 3), hvor Thorbjörn Åkerström er 1. forfatter (Bilag G\_20\_1 og G\_20\_2). Som det fremgår af Thorbjörn Åkerströms erklæring, var hverken han eller vores laboratorium involveret i fremstilling af den endelige figur. I artikel 4 og 5 er der ingen ATPase farvninger.

Vedrørende ovenstående artikel 1 og 4 skriver MP i sin mail til mig (MPs bilag 1) 21. februar 2003, at hun vil tage fotos af vævene og forelægge dem for mig. Jeg responderer 22/2-2003 (Bilag G\_3): "*jeg glæder mig meget til at se data?*". Af mail korrespondance dateret 4/3-2003 fremgår det, at MP vil medtage "*Præsentations-sæt af resultaterne, de færdige figurer, klar til publikation (på fotopapir og på CD), Metode- og resultat- og figurtekst-afsnittene til manuskriptet (papir og CD)*" (G\_4).

Jeg spørger, om hun (MP) har skåret alle biopsier, hvilket MP bekræfter, men jeg ser aldrig dokumentationen for, at alle biopsier er analyserede (Bilag G\_4). MP udvælger repræsentative snit til publikationen. Selve fibertypefarvningerne (ATPase) udføres som nævnt i mit eller MP's laboratorium (Bilag G\_5) og sendes efterfølgende til MP. Jeg modtager de endelige IL-6 fotos fra MP (Bilag G\_6 og G\_7). Jeg er corresponding author (artikel 1), mens MP står for korrespondancen i forbindelse med proof-reading (G\_8). Jeg har ingen ekspertise vedr. metallothionein (MT), som til gengæld var MPs hovedinteresse.

Det fremgår af korrespondancen, at der farves parallelt for IL-6 og MT. Vi og andre har allerede publiceret flere artikler om exercise-induceret IL-6 produktion på dette tidspunkt, og jeg foreslår, at vi forsøger en "fast track" til FASEB Journal, dvs. en ultrakort artikel vedrørende IL-6 data. Vi vælger at publicere MT-data separat (artikel 4). Det fund, at muskler udtrykker MT, var en helt ny historie, der krævede flere data for at kunne publiceres. MT-artiklen bliver således først publiceret i 2005. Artiklen inkluderer medforfatterne Juan Hidalgo og Mercedes Giralt, der bidrager med antistof mod MT.

Ved udarbejdelsen af MT-artiklen (artikel 4) er det også her alene MP, der forestår det immunhistokemiske arbejde, inkl. udvælgelse af snit og fremstilling af figur til publikation, uden involvering af personer fra mit laboratorium (Bilag G\_17).

Vedrørende IL-8 artiklen (artikel 3) fremgår det af mailkorrespondance, at MP udførte analysearbejdet og udformning af figur samt figurtekst til artikel og sendte den endelige figur direkte til Thorbjørn Åkerstrøm og mig (Bilag G\_9 og G\_10).

Vedrørende IL-6 receptor artiklen (artikel 5) fremgår det ligeledes af mail-korrespondance, at MP udførte analysearbejdet og udvalgte de snit, der skulle indgå i den figur, der præsenteres i artiklen. (Bilag G\_11, G\_12, G\_13 og G\_14).

### Sammenfatning

Ovenstående redegørelse samt vedlagte dokumentation viser klart, at MP fremsendte de endelige figurer til mig og mine samarbejdspartnere. Jeg har tidligere gjort rede for min relation til MP (Bilag G\_1). MP og undertegnede var begge lektorer og ledere af hvert sit laboratorium, dvs. akademisk ligestillede, da forsøgene til artikel 1, 3, 4 og 5 blev udført. Den detaljerede fremstilling og dokumentation af samarbejdet demonstrerer, at MP alene forestod optimering af antistoffer, farvninger (IHC), fotografering samt udvælgelse af billeder og fremstilling af de endelige figurer og figurtekster til de videnskabelige tidsskrifter.

### 1.6. Medforfatteres ansvar

#### 1.6.1. Generelt

Det fremgår med al tydelighed af ovenstående redegørelse, at MP alene forestod alle arbejdsgange vedr. IHC-billederne helt frem til fremstillingen af den figur, der skulle indsættes i artiklen. Jeg vil fremføre det overordnede synspunkt, at ingen medforfattere – heller ikke seniorer – kan stilles til ansvar for andres bevidste manipulation. Jeg vil endvidere fremhæve, at seniorforfatteren ikke er givet ved forfatterrækkefølgen, således kan førsteforfatteren godt være seniorforfatter (F.L. Macrina. Scientific Integrity: Text And Cases In Responsible Conduct Of Research).

Jeg har eksempelvis bemærket, at også udvalgets medlemmer publicerer som førsteforfattere, uden at de vel af den grund nødvendigvis opfatter sidsteforfatteren som senior i forhold til dem selv? MP stod som sagt alene for fremstillingen af IHC-figurerne i de 4 artikler, hvor der er fundet manipulationer. I vores øvrige otte artikler med MP fik medarbejdere fra mit laboratorium i stigende grad "hands on", hvad angik



IHC metoden. Det særlige ekspertpanel (Lassman udvalget) gennemgik de fleste af vores artikler og havde endog adgang til originalmateriale, men fandt ikke anledning til at indberette andre af vores artikler til UVVU i modsætning til, hvad de gjorde for en helt sammenlignelig artikel, hvor professor Flemming Dela, Panum Institutet, er sidsteforfatter (uden deltagere fra mit laboratorium). MP er altså mistænkt for at have udført billedmanipulationer i forbindelse med samarbejdsprojekter med andre end os. Den anden samarbejdspartner havde imidlertid ikke identificeret manipulationerne, endsize foretaget indberetning til UVVU eller tilbagetrækning af artiklen før end Lassman udvalget identificerede sandsynlig falsifikation. Jeg fremhæver dette for at understrege, hvor vanskeligt det er at konstatere billedmanipulationer.

### 1.6.2. Specifikt ift. de indberettede artikler

Artikel 1: Jeg vil fremføre, at MP som førsteforfatter og som lektor havde en senior rolle. Derudover var det ikke på tilblivelsestidspunktet menneskeligt muligt at forudse, at et billede fra artikel 1 ville blive genbrugt i artikel 4. De manipulationer, der var udført inden for selve figur 1, var så raffinerede, at de ikke blev opdaget af flere forskere, der ledte efter manipulationer, inkl. en erfaren anatom. Hvad angår figurteksterne afviser jeg kritikken (se venligst pkt. 1.4 ovenfor).

Artikel 4: Denne artikel indeholder en af de billedmanipulationer, som i dag synes lettest at gennemskue (Fig. 3.). Artiklen vedrører MPs hovedforskningsområde; Metallothionein (MT). Det var MPs ide at undersøge for MT, hun udførte som nævnt alene arbejdet vedr. MT-IHC, hun skrev manuskriptet, hun indsendte manuskriptet til publikation, hun stod for hele korrespondancen og manuskriptet udgår fra hendes afdeling. MP var både førsteforfatter og seniorforfatter på denne artikel med henvisning til, at man kan være førsteforfatter og seniorforfatter samtidigt og med henvisning til at MP og undertegnede var akademisk ligestillede. Hvad angår figurteksterne afviser jeg kritikken (se venligst pkt. 1.4 ovenfor).

Artikel 3: Her er jeg seniorforfatter. Det fremgår dog af det af UVVU indhentede bilagsmateriale til Penkowa-udkastet, at førsteforfatteren Thorbjørn Åkerstrøm indsendte artiklen og signerede copyright assignment formen. Jeg mener, at det er helt umuligt for en person, der ikke har ekspertise i IHC og som ikke har mistanke om manipulation, at se, at Fig. 2A og 2G skulle være identiske. Bemærk venligst at den person, der gav os et "tip" om, at det samme billede var genbrugt i artikel 3 (2G) og 5 (3D), overså at Fig. 2A og 2G i samme figur var identiske. Den ekspert, der gennemgik vores artikler overså også genbrug inden for samme figur. Hvad angår figurteksterne afviser jeg kritikken (se venligst pkt. 1.4 ovenfor).

### 1.7. Samlet konklusion

Jeg og mine kolleger har ikke på noget tidspunkt – hverken i forbindelse med udarbejdelse af de indberettede artikler eller efter at de er blevet publiceret – forestillet os, at IHC-billeder fra et studie kunne blive genbrugt i et andet. Ej heller var vi i stand til at gennemskue, at udsnit var roteret, vendt, farvemanipuleret eller på anden måde manipuleret. Selv da vi mistænkte billedmanipulation og granskede publikationerne, var de billedmanipulationer, der i dag måske synes mest iøjnefaldende, udført så subtilt, at de ikke blev identificerede hverken af os eller andre forskere inkl. en erfaren anatom, selvom vi alle ledte efter "snyd".

Jeg citerer fra Galbo-udkastet s. 67: *"Udvalget finder, at genanvendelsen af billedmaterialer 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 lagt til vægt, at billedmaterialer tilsyneladende er blevet manipuleret (roteret, ændret i farve, kontrast, mv.)"* (min understregning).

Trods dette konkluderer udvalget under henvisning til figurteksterne og min rolle som "ledende seniorforfatter", at jeg med hensyn til artikel 1, 3 og 4 har handlet groft uagtsomt og dermed gjort mig

skyldig i videnskabelig uredelighed. Jeg har redegjort for, at MP alene stod for fremstillingen af IHC-figurerne i de fire artikler. Jeg har hverken formelt eller reelt haft en senior rolle i forhold til MP. Der var tale om et videnskabeligt samarbejde omkring en teknik, som vi ikke havde i vores laboratorium og som vi ikke mestrede. Dette samarbejde var som alt andet videnskabeligt samarbejde grundlagt på gensidig tillid.

Jeg håber, at jeg ved den kronologiske gennemgang af erkendelsen af billedmanipulationen har klargjort overfor udvalget, at der må rejses betydelig tvivl om, hvorvidt jeg ved yderligere granskning af figurerne havde kunnet identificere de billedmanipulationer, som blev overset senere også af forskere og andre fagpersoner, der vidste, at MP havde handlet mod bedre vidende. Jeg håber endvidere, at jeg har klargjort forhold vedrørende figurteksterne og begrebet "kvantitativ" og ryddet denne misforståelse af vejen.

Jeg beklager dybt, at jeg eller mine medforfattere ikke tidligere erkendte, at der i de aktuelle artikler er foretaget billedmanipulation. Jeg er imidlertid overbevist om, at ovennævnte mere indgående fremstilling har tilført dette anklagepunkt nyt lys og at jeg har redegjort for, at der ikke er tale om handlinger, der kan beskrives som groft uagtsomme.

## **2. Vedr.: Anvendelse af samme biopsimateriale i flere videnskabelige forsøg (artikel 1, 4, 6, 7, 8 og 12)**

Jeg anklages for at have brugt de samme muskelbiopsier til testning af forskellige hypoteser i forskellige artikler uden at angive krydsreferencer. Jeg vil nedenfor redegøre for, hvorfor jeg mener, at UVVUs vurdering bør ændres. Jeg vil i den forbindelse fremlægge nyt materiale, der peger på, at vi har fulgt "gængs praksis", og argumentere for, at krydsreferencer kun bør medtages, hvis der er en videnskabelig grund til det. Endvidere vil jeg redegøre for, at der ikke er et særligt problem vedr. massesignifikans eller metodiske problemer ved anvendelse af biologiske materialer udtaget fra samme personer til flere formål, der nødvendiggør en krydsreference. Der er ikke noget retsligt grundlag for at anse det som et videnskabeligt krav, at der angives krydsreferencer.

### 2.1. Retligt grundlag

Der foreligger ikke lovmæssige krav, bekendtgørelser eller andet retsligt materiale, der angiver regler for publikationer, der anvender det samme biologiske materiale til testning af flere hypoteser uden angivelse af krydsreferencer. Der er således ingen lovmæssige krav eller bekendtgørelser, der taler om anvendelse af materialer fra samme forsøgspersoner til testning af nye hypoteser, ej heller i henhold til ICJMEs hjemmeside (jeg henviser til advokatens gennemgang). Der er ikke indeholdt noget krav om krydshenvisninger eller henvisninger den ene vej (fra den senere artikel til den tidligere) i UVVUs vejledninger, heller ikke i den nyeste fra 2009. Der er heller ikke krav om dette i forfatterinstrukser for de relevante videnskabelige tidsskrifter. I vores tilfælde er der tale om "genbrug" af materialer, ikke "genbrug" af resultater eller data. I UVVUs betænkning (2009) anvendes udtrykket "salami-publikation" (side 40) der vedrører dobbeltpublikation af samme resultater. UVVU afviser i Timmons-udkastet (side 37) anklagen om "salami-slicing".

### 2.2. Udeladelse af krydshenvisninger er almindelig praksis

Jeg vedlægger kopi af en "underskriftsindsamling" iværksat af professor Niels Borregaard med tilslutning fra en stor gruppe anerkendte forskere, der protesterer mod UVVUs foreløbige afgørelse vedr. krydsreferencer (Bilag BKP\_1\_1 og BKP\_1\_2).

Udvalget skriver "at indklagede påstår at adskillige forskere inden for integrativ biologi, inklusiv klager, har benyttet samme materiale" (min understregning). Det er beklageligt, at udvalget ikke erkender, at jeg påviser, underbygger og dokumenterer mit udsagn, ikke blot om at adskillige forskere har benyttet samme materialer i adskillige artikler, men også om at de har gjort det uden at angive krydsreferencer. Dette

udsagn var ledsaget af et bilagsmateriale i form af en gennemgang af en række studier udført af tidligere medlemmer af Center for Muskelforskning, som for overskuelighedens skyld var opført i Tabel 2, 3 og 4 i min oprindelige svarskrivelse til UVVU og som genindsættes i slutningen af dette dokument. For endnu engang at understrege at "genbrug" af biologisk materiale er gængs praksis, vedlægger jeg til brug for udvalget supplerende materiale i form af Tabel 5, 6, 7, 8, 9, 10 og 11 (indsat i slutningen af dette dokument).

I de sidste årtier har der været stor opmærksomhed på biobankers, hvor man på baggrund af materiale indsamlet fra store forsøgspersonsgrupper eller egentlige kohorter kan teste talrige hypoteser. Det siger sig selv, at samme personer og samme biologiske materialer indgår i mange artikler, i nogle tilfælde mere end hundrede. Det er heller ikke her praksis at angive krydsreferencer til egne tidligere publikationer, med mindre det bidrager til at beskrive studie og design, også fordi det oplagt ville kunne fremstå som et forsøg på at booste sin egen "H-faktor". På dette punkt er UVVUs betænkning af 2009 (side 40) ganske præcis: *"Der bør ikke refereres til egne eller kollegers arbejde ud over, hvad opfyldelsen af de nævnte formål tilsiger, og referencer bør ikke anvendes til en kunstig opblæsning af citathyppigheden af egne eller andres arbejder eller til systematisk udeladelse af andres referencer."*

### Sammenfatning

Det er en udbredt og videnskabeligt accepteret praksis, at der ikke nødvendigvis henvises til, at samme biologiske materiale har været anvendt i andre fysiologiske undersøgelser. En stadfæstelse af UVVUs afgørelse vedr. krydsreferencer vil kriminalisere gængs praksis inden for fysiologisk forskning og den forskning, der anvender biobankers.

### 2.3. De videnskabelige aspekter

I vores konkrete forsøg rekrutterer vi et homogent forsøgspersonsmateriale. Vi undersøger altså ikke den biologiske varians, men anvender forsøgspersoner i basale fysiologiske undersøgelser, helt efter samme tradition og metode, som når man udfører lignende fysiologiske studier på f.eks. mus eller rotter. I sidstnævnte tilfælde vil man heller ikke gøre rede for, om dele af et biologisk materiale tidligere har været anvendt til testning af andre hypoteser.

Biologisk materiale, udtaget fra humane forsøgspersoner ofte under for dem belastende forhold, skal udnyttes til sidste muskelfiber eller bloddråbe til belysning af relevante videnskabelige problemstillinger. Alt andet ville være uetisk. Forsøgspersoner, design og de biologiske materialer skal naturligvis præsenteres i de videnskabelige publikationer, hvori forskningsresultaterne offentliggøres. Ud fra et videnskabeligt synspunkt er det derimod ikke nødvendigvis interessant, om prøver fra det samme biologiske materiale udtaget under samme forsøgsbetingelser har været brugt eller vil blive brugt til *andre* videnskabelige formål og dermed undersøgelser. Men man kan eksempelvis ønske at forkorte en metodebeskrivelse og derfor henvise til et tidligere studie.

Når det gælder den type forsøg, vi har udført, så er det altså ud fra et videnskabeligt synspunkt ikke i sig selv vigtigt at give krydsreferencer i metodeafsnittet. Når et nyt studie udføres på et materiale, der tidligere har været anvendt til andre formål, så er det oplagt, at samme udformning af metodeafsnittet og evt. tabel vedr. patient og/eller forsøgspersonskaraktistika vil kunne findes i mere end en artikel. Sådanne karaktistika udgør jo ikke i sig selv et "resultat", men er udelukkende en beskrivelse af design og metode.

Af og til udføres et forsøg hvor man samtidigt tester flere hypoteser, som er vidt forskellige og derfor skal diskuteres i forskellig kontekst og publiceres i særskilte artikler. Det er ikke praksis, at der gives oplysning

om forventelige yderligere artikler om andre data uddraget af samme biologiske materiale. Det synes heller ikke relevant af hensyn til det videnskabelige budskab.

Et nyt videnskabeligt spørgsmål kan være inspireret af et tidligere resultat udført på samme materiale, og det kan derfor være relevant at omtale sådanne studier i introduktionen, lige som det kan være relevant at angive reference til studierne i diskussionen. Men det gælder kun, hvis de tidligere resultater er interessante for den nye artikel. Det bliver de ikke, blot fordi de er uddraget af samme biologiske materiale.

### Sammenfatning

I de konkrete forsøg anvendes homogene grupper af raske forsøgspersoner til basale fysiologiske undersøgelser efter samme tradition og metode, som når man udfører lignende fysiologiske studier på dyr, f.eks. mus eller rotter. Det er her som oftest ikke relevant, at anføre om biologisk materiale tidligere har været anvendt til testning af andre hypoteser. Krydsreferencer skal kun gives i metodeafsnittet, når det af hensyn til videnskaben er relevant.

### 2.4. Om risiko for massesignifikans og andre statistiske problemer

Der rejses i UVVUs afgørelse (Galbo-udkastet side 62) kritik af manglende krydsreferencer mellem artikler, som har brugt samme biologiske materiale ud fra en betragtning om, at det kan føre til massesignifikans. Udvalgets omtale af at det er omstridt i den epidemiologiske litteratur, om man bør korrigere for risikoen for massesignifikans, er uden relevans, da der ikke er tale om epidemiologi. Udvalgets udtalelse om, at læseren bør være vidende om, at denne risiko er til stede, er således ikke relevant.

Man taler om massesignifikans, når man undersøger mange forskellige tests i et studie. Signifikanstests har en indbygget risiko for at falde signifikant ud, selv om den testede forskel er tilfældig og uden reelt grundlag: Blandt 100 tests, hvor signifikansniveauet er sat til 5%, kan man forvente tilfældigt at finde 5 signifikante tests, selvom der ingen forskel er. Dette problem er uden særlig relevans for vores fysiologiske undersøgelser og er ikke et større problem, hvis man bruger samme biologiske materiale til at teste forskellige hypoteser sammenlignet med, at sætte et nyt forsøg op med nyt biologisk materiale.

Det ville være et problem, hvis vi testede "myokin X" som primært endepunkt i et materiale på en gruppe forsøgspersoner og publicerede det som en artikel, for derefter atter at teste "myokin X" som primært endepunkt på det samme materiale og de samme forsøgspersoner og publicere det som en ny artikel. Men det er jo ikke det, der er tale om i de kritiserede artikler.

I fysiologiske studier, hvor specifikke ændringer i forbindelse med en specifik intervention undersøges, er der ikke noget fagligt statistisk grundlag for at sige, at den ene metodeopsætning er bedre end den anden. Med andre ord: den statistiske risiko for at lave en type 1 fejl er hverken større eller mindre for en given primær hypotese i de to scenarier. Når man sætter store komplekse studier op, som involverer frivillige forsøgspersoner, er der etiske, moralske, økonomiske, logistiske og videnskabelige grunde til at bruge det biologiske materiale, som indsamles, bedst muligt ved således at teste forskellige primære hypoteser. Da der ikke er saglige, statistiske eller kvalitetsmæssige grunde til at indhente sådanne materialer gentagne gange fra individuelle studier har det typisk ingen relevans at bringe krydsreferencer i metodeafsnittet til disse publikationer – så længe forsøgsbetingelserne er beskrevet.

Som nævnt ovenfor vil vidt forskellige hypoteser ofte kunne testes i den samme forsøgsprotokol – uden at have indbyrdes relevans. Resultaterne fra den specifikke publikation vil blive læst i sammenhæng med den relevante litteratur og ikke som en funktion af, hvad der ellers er blevet vist i det givne biologiske materiale. Heri er en væsentlig forskel fra klinisk interventionsforskning, hvor forståelsen af resultaterne oftest sættes

i relation til andre fund i det specifikke forsøg (afsnit 2.4 er berigtiget af professor Knud Juel, Statens Institut for Folkesundhed).

### Sammenfatning

Der er ingen statistiske problemer, ej heller hvad angår massesignifikans, ved at anvende det samme biologiske materiale til testning af forskellige hypoteser, som publiceres i forskellige artikler.

### 2.5. Vedrørende forsøgsomstændigheder

Anvendelsen af udtrykket "genbrug" er misvisende. Det er mere korrekt at anlægge en biobank-synsvinkel. I de omtalte studier sigter vi som sagt mod at inkludere homogene grupper af raske personer, der gennemgår en nøje defineret protokol. Forsøget vil typisk være tilrettelagt med henblik på at teste 1, 2 eller flere specifikke hypoteser med hvert sit endepunkt. Senere opstår nye hypoteser, der tillader, at det samme materiale kan anvendes til nye formål. Efterhånden vil det biologiske materiale være opbrugt og nye forsøg kan evt. iværksættes med samme protokol og inklusionskriterier for forsøgspersoner med henblik på at opnå en tilstrækkelig n-værdi til nye studier.

Ved udtagning af muskelbiopsi, eksempelvis i forbindelse med artikel 1 og 4, blev to hypoteser testet vha. immunhistokemisk(IHC) karakterisering af IL-6 og MT. mRNA-udtrykkene blev kun testet sekundært, da tidsskrifterne bad om det – og kun på de personer for hvem, der var tilstrækkeligt med muskelbiopsimateriale til at undersøgelsen kunne gennemføres. Muskelbiopsier til IHC udføres på indstøbte muskelbiopsier, der opbevares i fryseren. Der skæres tynde snit, som fæstnes på glasplader (slides) og senere inkuberes disse med specifikke antistoffer, farves og mikroskoperes. Der er principielt ingen forskel på at skære snit (udføres på en cryostat) til første forsøg eller på at skære snit til senere forsøg. Når man farver slides, sikrer man, at alle slides fra samme person behandles i samme seance. Derved tager man højde for dag-til-dag variation. Nedbrydning af materiale er ikke et problem og skulle materialet undergå små forandringer over tid, vil det principielt kunne vedrøre både analyser i den første artikel og efterfølgende artikler.

Ved måling af specifikke mRNA oprenses RNA fra en del af den udtagne muskelbiopsi. Det kan kun gøres på en begrænset mængde prøver, idet håndtering af et stort antal prøver vil påvirke resultatet. RNA kan gemmes ved minus 80 grader i mange år uden problemer. Når man skal udføre de specifikke mRNA-bestemmelser, foretages konvertering til cDNA på hele datasættet efter først at have målt RNA-koncentrationen. cDNA kan nedfryses og er uhyre stabilt. Derefter udføres PCR-analyser til bestemmelse af det specifikke mRNA, idet der altid er mindst et house keeping gen med som standard. Det er ikke metodologisk relevant at tale om, at "genbrug" af materiale har indflydelse på forsøgsresultaterne i de studier, der er indklagede.

Hvad angår blodprøver udtages disse under standardiserede forhold, opbevares koldt, centrifugeres i kølecentrifuge, hvorefter plasmaet afpipetteres og nedfryses i aliquots af 1 ml. Vi har udført talrige og omfattende forsøg, der viser, at cytokinerne er upåvirkelige af tøj-frys procedurene, men bestemmelse af "nye" proteiner foretages altid på plasma, der ikke har været tøjet tidligere. Det er naturligvis væsentligt at sikre sig, at biologisk materiale, som skal bruges til specifikke metoder, opbevares iht. forskrifterne, men krydshenvisninger bidrager ikke i sig selv til at give læseren væsentlig specifik viden herom.

### Sammenfatning

Der er ingen specifikke metodologiske problemer i vores artikler, der forholder læseren ved at undlade at give krydsreferencer.

## 2.6. Samlet konklusion

Jeg vil gerne understrege, at der i vores forskning ikke er tale om at genpublicere resultater, men om at udnytte svært tilgængeligt biologisk materiale til at undersøge forskellige videnskabelige hypoteser. Det foretages uden krydsreferencer i metodeafsnittet, når det ikke i sig selv har videnskabelig relevans. Jeg har redegjort for, at dette er gængs praksis blandt mange forskere og at man derfor på ingen måde kan sige, at vores handlinger repræsenterer signifikante afvigelser fra accepteret praksis. Jeg har samtidigt argumenteret for, at der ikke findes lovmæssige krav eller bekendtgørelser, som kunne have dikteret anden praksis, da de aktuelle artikler blev publicerede. Jeg har endvidere redegjort for, at der ikke findes metodologiske, ej heller statistiske, problemer ved anvendelse af samme biologiske materiale i forskellige studier.

Jeg afviser UVVUs anklage på dette punkt. Hvis UVVUs udkast til afgørelse bliver endelig på dette punkt, vil det betyde, at en betydelig del af de danske sundhedsvidenskabelige forskere vil gøre eller har gjort sig skyldige i videnskabelig uredelighed.

### **3. Vedr.: Fejl**

Generelle betragtninger om erratum (af relevans for pkt. 3.1 og 3.2):

Vi har i relation til de aktuelle sager publiceret to errata. Et i Lung og et i Diabetologia. Forlaget Springer Verlag udgiver talrige videnskabelige journals, bl.a. tidsskrifterne Lung og Diabetologia. <http://www.springer.com/?SGWID=1-102-0-0-0>. Springer Verlag har 56.177 resultater for erratum, <http://link.springer.com/search?query=erratum&sortOrder=newestFirst>, heraf 441 i Diabetologia og 40 i Lung. En gennemgang viser, at et erratum typisk skyldes fejl i f.eks. authors, methods, results, discussion, acknowledgement og references. Det væsentlige er, at fejl i methods og results opfattes på lige fod med andre fejl og altså ikke tillægges en særlig negativ værdi.

Vancouver reglerne skelner klart mellem "errors" (hvor tidsskrifter efter en gennemgang af problemstillingen tillader forfatterne at indsende et erratum) og "fraud" (hvor man udtrykker concern og evt. foretager "retraction" af artiklen): [http://www.icmje.org/publishing\\_2corrections.html](http://www.icmje.org/publishing_2corrections.html)

*"First, errors may be noted in published articles that require the publication of a correction or erratum on part of the work. The corrections should appear on a numbered page, be listed in the Table of Contents, include the complete original citation, and link to the original article and vice versa if online. It is conceivable that an error could be so serious as to vitiate the entire body of the work, but this is unlikely and should be addressed by editors and authors on an individual basis.*

*The second type of difficulty is scientific fraud. If substantial doubt arises about the honesty or integrity of work, either submitted or published, it is the editor's responsibility to ensure that the question is appropriately pursued, usually by the authors' sponsoring institution".*

Den afgørende skelnen mellem bedrag (=videnskabelig uredelighed) og fejl er forsætlighed.

Resnik & Stewart, Account Res 2012: 19 (1) 56-63: Her redegøres specifikt for at negligence = uagtsomhed, ikke er uredelighed.

Shamoo & Resnik, *Responsible Conduct in Research*, New York, Oxford University Press 2009: Her redegøres specifikt for at negligence = uagtsomhed *ikke* er uredelighed.

Af både Friedman (*Mistakes and Fraud in Medical Research*, *J Law Medicine & Ethics* 20 (1-2): 17-25, 1992) og Goodstein (*Scientific fraud. Engineering & Science* 1991, 11-9) kan man udlede følgende: Ved skyldighed i fraud skal tre ting være opfyldt: 1) en falsk repræsentation (usandhed), 2) at vedkommende var bevidst om dette, 3) at der er en intention om at bedrage.

I Claxton (*Mutation Research* 589 (2005) 17-30: deliberate misinterpretation by someone who knows the truth) udtrykkes eksplicit, at fraud ikke inkluderer uagtsomhed. Flere af disse forfattere anfører, at uforsætlige fejl pga. dens eksperimentelle natur *må* forekomme i biomedicinsk forskning.

### 3.1. Modstridende oplysninger i angivelsen af IL-18's faktiske plasmakoncentration og urigtige oplysninger om interassay variationen i artikel 9, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data".

I det følgende vil jeg redegøre for, at vi i artikel 9 har begået en beklagelig teknisk fejl vedr. plasma-IL-18. At der er tale om en fejl og ikke andet, underbygges af, at det internationale tidsskrift, hvori artiklen er trykt, uden indvendinger lader os publicere et erratum. Jeg vil endvidere ved at belyse det samlede forløb klart dokumentere, at fejlen ikke på nogen måde var groft uagtsom eller forsættelig og endvidere at fejlen ikke havde nogen indflydelse på artiklens konklusion. Jeg skal herudover gøre rede for, at der ikke, som anført af UVVU, er angivet urigtige oplysninger om interassay variationen.

#### 3.1.1. Det videnskabelige indhold

Artiklens hovedkonklusioner blev ikke ændret ved korrektion af fejlen. Resultaterne vedr. IL-18 er efterfølgende bekræftet af andre: Imaoka H et al. (*Eur Respir J.* 2008 Feb;31(2):287-97), og der er i dag i den videnskabelige litteratur fokus på den patofysiologiske rolle af IL-18 ved kronisk obstruktiv lungesygdom.

#### 3.1.2. Tilbagevisning af urigtige oplysninger af interassay variationen for IL-18

Jeg bliver gjort opmærksom på, at vi desværre har lavet en fejl i artikel 9, da jeg læser HGs rapport af juli 2011, i hvilken han skriver:

*"Other findings: Values presented for plasma levels of IL-8 were 2-4 times as high in the Abstract as in Fig. 1".*

I mit respons skriver jeg:

*"Plasma-IL-8 was not measured in this study. However, we acknowledge that the IL-18 levels given in the abstract and in fig. 1 do not correspond. We are deeply concerned and apologetic towards the fact that we did not notice this mistake earlier (indeed, neither did the reviewers of the present article or the reviewers of the PhD thesis in which the manuscript was included).*

*Analyses for plasma IL-18 was carried out twice; the reason being that due to technical errors in the first analysis, values were "missing". When the plasma samples were analysed the second time, we encountered no technical errors. We trusted the data. The data from the "second round" was included in the abstract. However, we must have made a mistake and mixed up the two analyses, so that the data from the "erroneous first round of analyses" is represented in Fig. 1. We shall write an erratum to the journal. As said, we are deeply sorry about the mistake, however, it has no bearing on the conclusions of this paper".*

I sin foreløbige afgørelse gengiver UVVU ikke min forklaring korrekt, hvilket er helt afgørende for den logik, udvalget lægger til grund for sin konklusion og afgørelse, hvad angår denne artikel (Galbo-udkastet side 54, nederst og side 55, øverst)

Jeg skriver:

*"Analyses for plasma IL-18 was carried out twice; the reason being that due to technical errors in the first analysis, values were "missing". When the plasma samples were analysed the second time, we encountered no technical errors. We trusted the data."* (min understregning)

Men udvalget skriver (side 54): *"Ifølge anklagede 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."* (min understregning)

Der står intet sted i min tekst noget om "*enkelte prøver*" og alligevel tillægger udvalget denne udlægning afgørende betydning for deres konklusion og afgørelse.

Udvalget overser tilsyneladende også det faktum, at den første analyse ifølge vores vurdering var teknisk mislykket. Vi skriver, at den var behæftet med "*technical errors*". Vi kalder den også "*errous first round of analyses*" (ordet "*erroneous*" er ved tastefejl blevet stavet "*errous*"). Om den anden analyse skriver vi "*We trusted data*", hvilket læst i sammenhængen yderligere understreger, at vi ikke stolede på data fra første analyse.

Jeg synes således, at vi meget klart giver udtryk for, at den første analyse var "*teknisk mislykket*" og derfor blev kørt om. Med andre ord, vi kasserer den første analyse og udfører en ny, som vi stoler på.

Vi skriver "*values were "missing"*" – hvilket var årsagen til, at vi blev opmærksomme på, at analysen var teknisk mislykket, hvorfor vi ikke kunne stole på resultaterne. Nogle prøver var usædvanligt høje eller usædvanligt lave og tydeligvis ikke korrekte. Dermed kunne vi jo heller ikke stole på de øvrige prøver i den første, kasserede analyse.

Udvalget oversætter fejlagtigt vores engelske tekst til "*manglede værdier for enkelte prøver*" og overser tilsyneladende, at hele den første analyse var teknisk mislykket. De tal, der fremgik af den kasserede analyse er selvfølgelig blevet noteret som led i arbejdet, men det er klart, at når analysen kasseres på grund af tekniske fejl, skal disse data netop ikke benyttes til udfindelse af resultater. De skal heller ikke indgå i bestemmelse af interassay variationen, der skal fastlægges på grundlag af analyseresultater, der godkendes, modsat analyseresultater der kasseres.

De 40 plasma-prøver blev analyseret sammen med en "*høj*" og en "*lav*" fast kontrol + prøver til standardkurve (6 fortyndinger), alle i dobbeltbestemmelse på én ELISA plade (96 brønde). Da det blev konstateret, at den udførte analyse var teknisk mislykket, blev plasma-prøverne re-analyseret, igen i dobbeltbestemmelse på en ny ELISA-plade.

Udvalget skriver senere (side 54), at "*mindre forskelle i antallet af undersøgte prøver*" ikke kan forklare den konstaterede forskel i variationen af de to analyseresultater. Udvalgets ræsonnementsrække må forkastes som uholdbar, dels fordi skridtet fra led til led baseres på fejlagtige postulater, dels fordi det er åbenlyst, at man ikke kan beregne en interassay variation på baggrund af to analyser, hvoraf den ene oven i købet er teknisk mislykket.

Laboratoriets interassay-variationskoefficienter (CV) er naturligvis beregnede på baggrund af et større materiale med inklusion af i dette tilfælde IL-18-ELISA-analyser, der er foretaget over lang tid og under



samme forsøgsbetingelser. Vi skriver i metodeafsnittet "*In our hands interassay coefficient of variance (CV)s for the following cytokines range as follows: ... and IL-18 (<5%)*".

I andre studier, der omfatter betydeligt flere analyser i et forsøgsopsæt, er det muligt at udregne interassay-variationen alene for de ELISA-assays, der indgår i det specifikke forsøg. I sådanne studier skriver vi eksempelvis følgende i to studier, der er publicerede i 2007 og 2008, det vil sige i samme tidsrum som artikel 9, der er fra 2007):

*"Interassay variability (CV) was assessed using two internal controls (human plasma), one at the lower end of the standard curve ('low') and one at the upper end of the standard curve ('high'), as we are aware that variability varies throughout the standard curve; thus interassay CVs were: TNF- $\alpha$  'low' 26%, 'high' 7%; IL-6 'low' 34.5%, 'high' 14.2%; IL-18 'low' 7.2%, 'high' 4.3%; and IL-10 'high' 18.9%. (Taudorf et al. 2008 Apr;152(1):147-52). Common studied polymorphisms do not affect plasma cytokine levels upon endotoxin exposure in humans)."*

I et andet studie skriver vi:

*"IL-18 was determined using an ELISA kit (Medical & Biological Laboratories, Japan, purchased through R&D Systems); detection limit 12.5 pg/ml, interassay CV 5%." (Krabbe et al. Neurobiol Aging. 2009 May;30(5):769-81.)*

I henhold til Medical & Biological Laboratories' vejledning angives CV for IL-18 til at være **5,21 til 10,1%** for serum, mens der ikke er oplysninger for plasma-bestemmelser. Når IL-18 interassay variationen er lavere end for så mange andre cytokiner skyldes det bl.a., at IL-18-ELISA assayet er et godt assay, men også at IL-18 plasma koncentrationerne er væsentlig højere end plasma koncentrationerne for andre cytokiner (f.eks. TNF, IL-6), hvorfor interassay variationen alene af den grund typisk er lavere end for andre cytokiner. Derudover har det gennem alle årene været de samme to teknisk utroligt dygtige bioanalytikere, der har forestået analysen. Det siger sig selv, at lave CV-værdier afspejler kvalitet i analysen.

De interassay variationer, der er opgivet i artikel 9, er som sagt beregnet på baggrund af et stort materiale. De enkelte CV-værdier er for de øvrige cytokiner (andre end IL-18) afrundet til hele antal tiere. Det fremgår af ovenstående gennemgang, at den CV-værdi, der er opgivet for IL-18 i artikel 9, er i overensstemmelse med, hvad vi tidligere har opgivet og i overensstemmelse med de værdier, der opgives af forhandleren.

### Sammenfatning

Jeg kan på baggrund af ovenstående således afvise udvalgets afgørelse om "*urigtige oplysninger om interassay variationen*" (side 70).

#### 3.1.3. Hvordan opstod fejlen?

Sammen med artiklens førsteforfatter så jeg på rå-data og vi afgjorde, at den første IL-18-analyse var teknisk ubrugelig. Jeg overså desværre i min efterfølgende gennemlæsning af det endelige manuskript, at førsteforfatteren ved en fejl var kommet til at anvende resultaterne fra den første teknisk mislykkede analyse, da hun udformede artiklens figur 1, således at forskellige værdier blev angivet i hhv. abstract og figur (Bilag BKP\_2).

Det er en klar fejl, da data fra den mislykkede analyse skal kasseres, men den pågældende forsker har ikke handlet forsætligt og efter min opfattelse heller ikke groft uagtsomt. Det er en fejl, der kan ske, blot man hæfter blikket på en talrække lige ved siden af den rigtige. HGs påpegning af, at tallene i abstract (som er korrekte) er langt højere end tallene i figuren, der er taget fra den af tekniske grunde kasserede analyse, viser netop, at det var med god grund, at første analyse blev kasseret.

Som også angivet i min oprindelige svarrapport til UVVU, beklager jeg, at jeg overså denne fejl. Ligeledes overså reviewerne på tidsskriftet Lung i deres gennemgang af artiklen, at der var inkonsistens mellem IL-18 plasma resultater og data i abstract og det samme gjorde bedømmelsesudvalget, der vurderede førsteforfatter Anne-Marie Winther Petersens Ph.d. afhandling, i hvilken artiklen indgik. Vi blev først klar over, at der var en fejl, da vi bliver gjort opmærksomme på det i HGs klage.

Vi indsendte herefter et erratum til Lung. Der er intet i den redaktionelle håndtering af dette erratum, der så meget som antyder, at tidsskriftet mistænker uredelighed (Bilag BKP\_3). Redaktionen på det internationale tidsskrift opfatter altså vores fejl som en "error" og ikke som "fraud" eller videnskabelig uredelighed.

Udvalget bemærker i øvrigt selv (side 54), *"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"*.

#### 3.1.4. Forsætlighed eller fejl?

I det konkrete tilfælde er det oplagt, at der ikke var tale om forsætlighed af den grund, at der tydeligvis ikke foreligger et motiv til det. Hvis jeg havde ønsket at pynte på eller forvride data, ville jeg naturligvis ikke have indsat et datasæt i abstract og et andet datasæt i figuren. Hovedkonklusionen i den oprindelige artikel var ikke forskellig fra hovedkonklusionen i erratum, og vi havde således intet at vinde ved at udføre den fejl, jeg her har gjort rede for. Det forhold, at både reviewere og Ph.d. bedømmere har overset fejlen, understøtter, at vi ikke har forsøgt at skjule fejlen, men først blev opmærksom på den, da vi modtog HGs rapport. Fejl skal undgås, naturligvis, men der er forskel på en elementær og åbenbar fejl og en forsætlig gerning.

#### 3.1.5. Samlet konklusion

Vi har i sammenskrivningen af artikel 9 begået en beklagelig fejl ved at gengive data fra to målinger af plasma-IL-18. Jeg har redegjort for forløbet og for, at den omtalte fejl ikke havde indflydelse på artiklens konklusion (som efterfølgende er bekræftet af andre), samt fremhævet at der ikke er indicier for, at denne fejl var udført med henblik på at sløre data eller opnå nogen form for vinding. Der er indsendt et erratum, som er publiceret, uden at det internationale tidsskrift i processen har fundet anledning til at rejse tvivl om, at der var tale om en teknisk fejl.

Jeg har afvist udvalgets afgørelse om fejlagtig oplyst interassay variationskoefficient.

Artiklen repræsenterer resultater, der er udført på et stort muskelbiopsi-materiale udtaget fra 20 patienter med KOL og 20 raske kontroller. Patienterne har gennemgået en omfattende karakterisering. Der foreligger specifikke mRNA og specifikke protein-data på muskelbiopsierne, samt karakterisering af fibertyper og fiberstørrelse og kapillarisering. Jeg mener ikke, at ovennævnte fejl på nogen måde kan retfærdiggøre UVVUs krav om tilbagetrækning af den omtalte artikel, der indeholder væsentlige videnskabelige resultater, der har inspireret andre forskere inden for feltet.

Samlet har udvalget ikke belæg for at konkludere grov uagtsomhed, uoplyst konstruktion af data eller videnskabelig uredelighed.

#### 3.2. Væsentlige mangler i metodebeskrivelsen i artikel 12, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data".

Jeg skal i det følgende redegøre for omstændighederne vedrørende den indtrufne fejl i metodeafsnittet, hvad angår design og antal af forsøgspersoner. Der er tale om en teknisk fejl, der af det internationale

tidsskrift, hvori artiklen er trykt, kategoriseres som en "error", der er af en sådan karakter, at de tillader os at publicere et erratum. Jeg skal gøre rede for, at den fejl, vi har begået, ikke var groft uagtsom (endsige forsættelig), og at vi ikke på nogen måde har haft fordel af at udelade en beskrivelse af et forsøgspersonsmateriale. Fejlen har ikke haft indflydelse på hovedbudskabet vedr. muskler og BDNF eller vedr. konklusionerne i artiklen.

### 3.2.1. Hvordan skete fejlen?

Jeg er usikker på, præcis hvordan og hvornår i processen fejlen opstod, men der er mange forfattere på denne artikel og der var mange udgaver af artiklen. Hovedstudiet er beskrevet i første del af erratum, men var ikke beskrevet i den oprindelige artikel i Diabetologia. Hovedstudiet blev designet og udført primært med henblik på at teste den hypotese, at BDNF er opreguleret i muskelfibre efter fysisk aktivitet. Pilotdata havde givet en indikation af, at BDNF var opreguleret, men først meget sent efter fysisk aktivitet (omkring 24 timer). Vi designede derfor et forsøg med henblik på at verificere, om 24 timers tidspunktet var peak-tidspunktet for BDNF. Hovedforsøget blev designet med i alt 8 (otte!) muskelbiopsier og blodprøver udtaget over 72 timer i relation til exercise (n=10) og hvile (n=10) (Fig.1 A, D og Fig. 2). Det var et ualmindeligt krævende forsøgsdesign, som ikke har været anvendt af min gruppe i andre sammenhænge.

Hovedstudiet blev oprindeligt beskrevet i en "draft publikation", hvor en yngre forsker fra mit laboratorium var førsteforfatter (Maj-Brit Åstrøm). Det stod imidlertid klart, at vi var nødt til at verificere IHC-data ved at udføre Western Blotting på de humane muskelbiopsier samt udvide den mekanistiske del (Fig. 3, 4, 5, 6). Derfor tog min samarbejdspartner, Prof. Mark Febbraio, og hans gruppe over. Vi fandt som sagt, at det var ønskeligt at supplere resultaterne med Western blot, men pga. frysernedbrud var vi nødt til at inkludere muskelbiopsier fra et andet studie (bistudie) til brug for figur 1C, som ved hjælp af Western understøtter, at BDNF protein-indholdet i musklerne er øget i relation til akut fysisk aktivitet. Vi sender herefter disse Western-data samt en beskrivelse af den forsøgspersongruppe, som de supplerende data er udført på, til Mark Febbraios gruppe i Australien (med henblik på inklusion i bistudiet). Den person, der i løbet af projektets samlede varighed kommer til at bidrage mest til den endelige artikel er Vance Matthews fra Mark Febbraio's gruppe, hvilket resulterer i en ændring af forfattergruppen og forfatterrækkefølgen. Ved den endelige udformning af metodeafsnittet til artiklen til Diabetologia og under kondensering af manus og med track-changes fra i alt 17 forfattere, sker der en fejl i processen, måske i min forskningsgruppe, måske i Australien, hvorved metodebeskrivelsen vedr. hovedstudiet til dels falder ud, som beskrevet af Mark Febbraio, der i vedlagte bilag giver en beskrivelse af hændelsen, som han ser den (Bilag BKP\_4\_1, BKP\_4\_2 og BKP\_4\_3). I den sidste udgave af manuskriptet er der fejlagtigt angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Jeg overser dette ved korrekturlæsningen, hvilket jeg beklager dybt. Mark Febbraio skriver det endelige udkast til artiklen og varetager hele korrespondancen først med Diabetes, siden med Diabetologia inkl. proof-reading. Da vi af HG bliver gjort opmærksomme på, at der er tale om en fejl i metodebeskrivelsen, indsender vi efterfølgende et erratum til Diabetologia. Sagen bliver vurderet af den videnskabelige redaktion (J\_1\_2\_1 og J\_1\_2\_2) og giver ikke anledning til mistanke om forhold, der udelukker, at vi kan få lov til at korrigere metodebeskrivelsen i form af et erratum. UVVU skriver i sin afgørelse (side 2) "Da der er udstedt et erratum til artiklen med en berigtigelse af metodebeskrivelsen, foretager udvalget sig ikke yderligere".

### 3.2.2. Forsættighed eller fejl?

Også i dette konkrete tilfælde er det oplagt, at der ikke var tale om forsættighed alene af den grund, at der ikke foreligger et motiv. Vi udførte et ualmindeligt krævende forsøg og havde intet motiv for at udelade beskrivelsen af dette studie. Det forhold, at 17 forfattere og reviewere både på Diabetes og senere Diabetologia overser fejlen, understøtter, at vi ikke har forsøgt at skjule fejlen, men først blev opmærksom på den, da vi modtog HGs rapport.

### 3.2.3. Samlet konklusion

Jeg beklager dybt, at jeg har overset, at beskrivelsen af forsøgspersoner i ovennævnte artikel var mangelfuld og forkert. Den omtalte fejl havde ikke indflydelse på konklusionen, og der er ingen indici på, at denne fejl blev udført med henblik på at sløre data eller opnå anden form for vinding. Der er indsendt et erratum, som er publiceret, uden at der i den redaktionelle proces er rejst tvivl om, at der udelukkende er tale om en uforsætlig fejl. UVVU erklærer i deres afgørelse, at der ikke er behov for yderligere handling.

Der er således ikke mistanke om forsætlighed, men udelukkende tale om uopmærksomhed. Jeg mener ikke, at der er belæg for at dømme min handling som groft uagtsom og dermed videnskabelig uredelig.

### 3.3. Modstridende oplysninger om antallet af forsøgspersoner i artikel 3 og 4, hvilket sidestilles med "uoplyst konstruktion af data"

Det er korrekt, at der i artikel 3 har indsneget sig en mindre fejl i figurteksterne til figur 1 og 3, samt en fejl vedr. antallet af forsøgspersoner for IHC i resultatafsnittet. Der er ikke tale om fejl, der påvirker artiklens konklusion. Vedrørende artikel 4 er jeg ikke enig med udvalget i, at der er tale om fejl.

#### 3.3.1. Artikel 3

Artikel 3 er baseret på to studier. I studie 1 indgår en exercise gruppe (n=6) og en hvilegruppe (n=5). I studie 2 indgår kun en exercise gruppe (n=6). Antallet af forsøgspersoner er korrekt angivet i Abstract. Der står:

*"Seventeen healthy male volunteers were included in two independent protocols: 3 h of ergometer bicycle exercise at 60% of  $Vo_2max$  (n = 6) or rest (n = 5), and 3 h of two-legged knee-extensor exercise at 60% of maximal workload (n = 6)".*

Oplysningerne i Methods er ligeledes korrekte. Der står:

Studie 1: *"Eleven healthy men with a median age of 26 years (range 21–28 years), a median height of 186 cm (range 164–197 cm), and a median weight of 77.5 kg (range 65–96 kg), participated in the study."*

Senere står der: *"On the experimental day, subjects arrived at 08.00 h, after an overnight fast, and were randomised to either exercise or rest. A venous catheter was placed in an antecubital vein. There was no difference between the two groups with regard to age, weight, height or  $Vo_2max$ "*

Oplysningen om de 11 personer er korrekt og det står klart, at de 11 personer randomiseres til to grupper, exercise og rest. Jeg medgiver, at det havde været ønskværdigt, om vi i parentes havde gentaget oplysningerne fra abstractet og skrevet exercise (n=6) or rest (n=5). Jeg mener dog, at sammenhængen er ret tydelig for læseren.

Studie 2: *"Six healthy physically active male subjects ranging in age from 22 to 33 years (median 26 years), with a median height of 187 cm (range 175–193 cm) and a median weight of 78.1 kg (range 70–93 kg), participated in this study."* Oplysningen er korrekt.

Results:

Studie 1: Det fremgår tydeligt ud fra selve teksten i Results og i figur-teksterne til figur 1 og 3, samt af selve figuren, at der er tale om en exercise gruppe og en hvilende kontrolgruppe. I figurteksterne skriver vi *"(n=6 subjects)"*. Det havde været mere præcist at skrive (exercise: n=6; rest: n=5). Set i sammenhængen af resten af artiklen mener jeg, der er tale om en mindre fejl. Der er i Figur 2 ingen angivelse af n-værdi, men det fremgår klart, at figuren viser en repræsentativ person fra exercise gruppen i study 1, hvor forsøgspersoner cykler i 3 timer. I resultat afsnittet skriver vi fejlagtigt *"The IL-8 protein was not expressed*

*in muscle tissue before exercise (n = 12, Fig. 2A)*. Der skulle have stået “The IL-8 protein was not expressed in muscle tissue before exercise (n = 11, exercise (n=6); rest (n=5) Fig. 2A)”.

Studie 2: Resultatafsnittet samt figur teksterne til figur 4 og figur 5 og indholdet i disse figurer matcher metodebeskrivelsen, når der står n=6. Angivelser er korrekte.

### 3.3.2. Artikel 4

Jeg er ikke enig med udvalget i, at der er modstridende oplysninger i denne artikel vedrørende antallet af forsøgspersoner.

I Metodeafsnittet skriver vi:

*“Eighteen healthy men (median age, 27 years (range, 20–30); height, 189 cm (range, 164–197); weight, 80 kg (range, 64–96)) participated in the study”*. Metodeafsnittet er korrekt og når der andre steder i artiklen ikke er oplyst andet, så er antallet af forsøgspersoner (underforstået) som beskrevet i metodeafsnittet. Det er imidlertid ikke tilfældet for MTmRNA, som er opgivet i Figur 1 og hvor der derfor også klart står beskrevet, at for denne undersøgelse er der tale om n=6 (exercise) og n=5 (rest).

Vi udførte oprindeligt et studie på de i metodeafsnittet nævnte 18 forsøgspersoner, som hver fik udtaget 6 muskelbiopsier i relation til exercise (n=12) eller hvile (n=6). Dette biologiske materiale har været anvendt til testning af flere af hinanden uafhængige hypoteser. Ved tilrettelægnen af det forsøg, der lå til grund for artikel 1 og artikel 4 havde vi udelukkende fokus på IHC for IL-6, idet vi allerede vidste (fra flere publicerede arbejder), at IL-6mRNA i musklerne blev forøget ved fysisk aktivitet. Vi koncentrerede os om at få udtaget muskelbiopsier af en kvalitet, der tillod indlejring til undersøgelse for immunhistokemisk ekspression af IL-6. Ideen opstod at teste den hypotese, at MT var opreguleret på proteinniveau visualiseret ved IHC, og da hypotesen af MP syntes at være blevet bekræftet, var der ønske om at underbygge dette fund ved også at udføre målinger for MTmRNA ekspressionen. Materiale til mRNA var imidlertid ikke blevet prioriteret og var derfor kun til rådighed for så vidt angik n=6 (exercise) og for n=5 (rest).

### 3.3.3. Samlet konklusion

Vedrørende artikel 3 er der en beklagelig fejl i figurteksten til figur 1 og 3, men set i sammenhængen af resten af artiklens tekst er der tale om en uvæsentlig fejl, da antallet af forsøgspersoner fremgår af Abstract og Methods og da begge figurer klart viser, at der er tale om en exercise gruppe og en hvilegruppe. I resultatafsnittet står der 12 i stedet for 11. Der er imidlertid ikke tale om fejl, der påvirker artiklens konklusion. Vedrørende udvalgets afgørelse hvad angår artikel 4 er jeg uenig. Der er ikke tale om en fejl.

### Afslutning

Jeg har tillid til, at UVVU på baggrund af ovenstående detaljerede redegørelse vil konkludere, at der ikke har været tale om forsætlige handlinger, men om simpel – ikke grov – uagtsomhed og om fejl, der ikke hører hjemme i en vurdering af videnskabelig uredelighed.

På det personlige plan har jeg mange gange i den forgangne tid ønsket mig, at jeg dengang havde opdaget den billedmanipulation, som der er beskrevet indgående i dette dokument. Denne manglende opmærksomhed vil jeg både gerne undskylde og beklage overfor forskningsverden og medforfatterne.

Ligeledes vil jeg gerne beklage de utilsigtede fejl i artikler, der er omtalt i denne redegørelse. Dem ville jeg naturligvis gerne have undværet. Det er vigtigt, at vi som forskere har et ansvar for at sikre, at der ikke

bliver begået fejl – og at sørge for, at de bliver korrigeret hurtigt og effektivt, når de bliver opdaget. Det sidste mener jeg, at jeg har levet op til.

En afgørelse, der dømmer uforsætlige fejl som ”uredelighed” har konsekvenser, der rækker langt udover min sag. Det vil få betydning for alle forskere, fordi en sådan afgørelse vil begrænse muligheden for videnskabeligt samarbejde, hvor tillid er et bærende element, og man vil utilsigtet blokere en praksis, hvor fejl opdages og korrigeres som led i videnskabens fremme.

Den internationale konsensus er, at ærlige fejl ikke er at betragte som uredelige, da de netop ikke er forsætlige. Det er en konsensus, jeg synes, at UVVU også bør følge.



13.august 2013 Bente Klarlund Pedersen