



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

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

**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

Side 1/70

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 GENANVENDETE OG/ELLER MANIPULEREDE BILLED MATERIALE	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*

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 2/70

- 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 (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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 3/70

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).

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 4/70

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 figurene til artiklerne havde genbrugt flere af de samme snit til afreportering 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 12¹ 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 teoris 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 teoris 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.

Udkast til afgørelse i høring

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

Artikel 7

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 6/70

UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 7 omhandlede videnskabelige teories 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 teories 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 teories 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 teories 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 teories 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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 7/70

UVVU konstaterede, at en række af Klagers påstande vedr. artikel 12 omhandlede videnskabelige teoris 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 8/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 9/70

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 rensat for klagen om videnskabelig uredelighed. Indklagede gør i den forbindelse følgende generelle påstande gældende.

**Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed**

Side 10/70

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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 11/70

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 cellemidiet 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 intramyocellulær IL-6-protein 3 timer senere, men – igen – at dette fund ikke kunne evalueres ud fra de præsenterede sparsomme

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 12/70

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 udtømmning 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 rensat 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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 13/70

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 træningsniveauer 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 træningsniveauer 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 muskelfævet, ønskede forfatterne at vurdere, om IL-6-mRNA blev omsat til protein, og om det var til stede i muskelfibre. 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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 14/70

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 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 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, 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 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:

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 15/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 16/70

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 ($23,5 \pm 0,3$ (SE), vitamin-gruppen, vs. $25,9 \pm 0,3$, 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 rensat 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 femoral-veneprov 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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 17/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 18/70

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 (P_{max}) 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-

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 19/70

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 træende 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 20/70

Klager påstår, at det i teksten (s. 511) blev oplyst, at der 21 timer⁵ 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 timer⁶, 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 muskelfibre. 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

5.4.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Side 21/70

Indklagede har påstået sig rensat 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 antydnet, 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-

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 22/70

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 metallothioneininhold mellem fibre blev ledsaget af variation i NITT, selv om konstateringen af anstrengelsesudløst MT-udtryk blev tilskrevet oxidativt stress.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Klager påstår, at der som nævnt ovenfor (se artikel 3 "subject population") er en uoverensstemmelse mellem antallet af deltagere angivet i metodeafsnittet (12 træende og 6 hvilende = 18) og forklaringen til figur 1 om MT-mRNA (6 træende 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.

Side 23/70

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 rensat 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 24/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 25/70

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 rensat 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 human 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.

**Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed**

Side 26/70

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 posttranskriptional 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 rensat 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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 27/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 28/70

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 fibre 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 29/70

5.8.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig rensat 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 immunfluorescensfarvning 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

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 muskelfibre) eller det tilstødende cytoplasma.

Side 30/70

Klager anfører endvidere, at artiklen konkluderer, at 21 timer efter træning⁸ 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 $\pm$ 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 rensat 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 museksperimentet, 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*".

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 31/70

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 meto-deafsnittet, 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 antydnet, 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 32/70

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-8⁹ er 2-4 gange højere i abstraktet end i figur 1.

Klager gør endvidere gældende, at fordi forøget skeletmuskuludtryk 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 rensat 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 33/70

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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 34/70

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 henholdsvis 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 35/70

5.11.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig rensat 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 støtdata vedrørende fibertypefordeling og IHC relaterer sig til analyser udført på n=7.

Indklagede medgiver, at muskelfibre 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)

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

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

Side 36/70

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- α 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 diabetikere 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 undersøgelsen eller ej).

Klager gør endvidere gældende, at negative kontrolsnit blev inkuberet uden gesdeserum, 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 diabetikers 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-

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 37/70

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 rensat 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 38/70

Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke har grund til at mistænke de historiske 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 via 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 sammen-trækning 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 muskelafløst 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 39/70

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 intramycellulær 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 rensat 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 40/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 41/70

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 aksens 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 42/70

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 teories 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 teories holdbarhed)
- Klagers påstand om forskningsgruppens offentliggjorte modstridende resultater mht. IL-6-protein (vedrører videnskabelige teories 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 teories holdbarhed og/eller forsk-

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 43/70

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 teoris 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)

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 44/70

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 teoris 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 teoris holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-8-mRNA og IL-8-protein (vedrører videnskabelige teoris holdbarhed)
- Klagers påstand om udregningen af IL-8-frigivelsen fra benet (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

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 træningsværdier, anfører Indklagede, at det er almindelig praksis at normalisere data til 1, således som forfatterne har gjort i artiklen.

Side 45/70

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 praksis¹², af European Code of Conduct for Research Integrity¹³ samt af de såkaldte Vancouver-regler¹⁴, 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 teoris holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 47/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 48/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

7.5 Artikel 5

Side 49/70

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 muskelfvæv 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-plasmapdata 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-plasmapdata 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 50/70

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 teories 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 teories 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 teories 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 teories holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Side 51/70

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 teories 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 teories 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 teoris 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 immunfluorescensfarvning 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 teoris holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen, om at 21¹⁶ timer efter træning var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til samme niveau som før træning, var i modstrid med figur 2 (vedrører videnskabelige teoris 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 teoris holdbarhed)

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 52/70

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 normaliserings-procedure, der i detaljer er beskrevet for læseren i afsnittet om materialer og metoder.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 53/70

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 teories 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 teories holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-18-mRNA-niveauer og IL-18-protein i udvalgte grupper (vedrører videnskabelige teories holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem TNF- α -mRNA og TNF- α -protein (vedrører videnskabelige teories holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teories holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen er uholdbar (vedrører videnskabelige teories 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

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.

Side 54/70

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 ($CV = SD/mean \cdot 100$).

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 55/70

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, PaCO₂, PaO₂, 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 "*Expression 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 teoris 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 teoris holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 2 (vedrører videnskabelige teoris holdbarhed)
- Klagers påstand om at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus (vedrører videnskabelige teoris 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 teoris holdbarhed)

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 56/70

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstanden vedrørende genanvendt biopsimateriale, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teoris 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- 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 teoris 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 teoris 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 gedese-
rum (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)

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 57/70

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 forfatterens 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 lipidoxydering via aktivering af AMPK.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige teoris 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 teoris holdbarhed).
- Klagers påstand omkring manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved Western blot (vedrører videnskabelige teoris holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende diskussion af divergerende fund i BDNF-mRNA-udtryk i C2C12-'myotubes' versus human muskel (vedrører videnskabelige teoris 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 teoris holdbarhed).
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem BDNF-mRNA og BDNF-protein bestemt ved IHC (vedrører videnskabelige teoris holdbarhed).
- Klagers påstand om placering af 0-punkt på Y-aksen ved præsentation af BDNF-induceret fedtoxydering (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 fedtoxyderingen (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 ved hjælp af en ubeskrivet 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 58/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 59/70

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 ($2 \times 4 = 8$) 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 ($2 \times 5 = 10$) eller 20 personer ($2 \times 10 = 20$).

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 60/70

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 gen-nemsigtighed i metodevalg og -beskrivelse for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og vurdering af deres trovær-dighed.

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 61/70

Udvalget finder ikke, at erratum med en revideret metodebeskrivelse medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erra-tum 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 an-svar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Seniorforfatters overordnede ansvar følger af god videnskabelig praksis og fremgår bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig prak-sis.¹⁷

På baggrund af ovenstående finder udvalget, at Indklagede 1 har et særligt an-svar 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-

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 62/70

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 faktoreres fortsatte tilstedeværelse i prøvematerialet.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 63/70

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 og 7 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 ± 2 kg 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, at 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 ± 2 kg 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 65/70

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 undersøgelsesresultater 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 66/70

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. Seniorforfatters 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-farvemethoden alene er en kvalitativ metode til bestemmelse af lokaliseringen 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 67/70

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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 68/70

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 NIT2 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 vævsstrukturen i underkanten af udsnit D fortsætter i overkanten af udsnit F, hvilket indebærer, at de to udsnit stammer fra samme vævsnit 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.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 69/70

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

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Side 70/70

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 Gunst Andersen
Formand

Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed