

[Til Indklagedes advokat]

1. Indledning

Ved brev af 18. november 2010 til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU) fremsendte [Klager] en klage vedrørende din klient [Indklagedes] videnskabelige praksis og forskningsledelse med henvisning til en mistanke om uredelighed.

Sagen har været behandlet af udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (USF).

Ved breve af 18. juni 2012 sendte udvalget udkast til afgørelse i høring både til [Indklagede] og til [Klager]. Klager meddelte ved mail af 9. juli 2012, at udkastet ikke gav anledning til yderligere bemærkninger. Indklagedes høringssvar blev modtaget ved mail af 2. august 2012.

Udvalget finder ikke, at Indklagedes høringssvar af 2. august 2012 indeholder nye oplysninger eller andet, som giver udvalget anledning til at ændre i det afgørelsesudkast, der blev sendt i høring 18. juni 2012. Udvalget må i den forbindelse bestride rigtigheden af de beskyldninger, som rettes mod udvalgets arbejdsmetoder, herunder at hendes tidligere institutleder på [...] Universitet skulle have deltaget i behandlingen af sagen som en del af UVVU. Der henvises i det hele til udvalgets endelige afgørelse, som gengives nedenfor.

Kopi af afgørelsen (dette brev) sendes samtidig hermed til Klager.

29. august 2012

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning og
Innovation

Bredgade 40
1260 København K
Telefon 3544 6200
Telefax 3544 6201
E-post fi@fi.dk
Netsted www.fi.dk
CVR-nr. 1991 8440

Sagsnr. 10-098294

2. Endelig afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede [...] ved rapporteringen af sine forskningsmæssige resultater i denne sag har begået videnskabelig uredelighed, 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.

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

3. Resumé

I november 2010 indsendte rektor for et universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed over forskning foretaget af en af Klagers tidligere ansatte forskere (Indklagede). Sagen drejede sig om tællinger af immunhistokemisk farvede celler i snit af lymfeknuder dels fra patienter med lymfom, dels fra kontroller. Klagen gik især på resultaterne af farvningerne for metallotionein receptorerne megalin og cubilin.

Sagen var bragt frem af to studerende, der havde været vejledt af Indklagede. Den ene havde som specialestuderende gennemført tællinger af de ovennævnte snit og senere skrevet et manuskript (nr. 1) til en videnskabelig artikel om resultaterne, hvor den anden studerende også var medforfatter. Da den specialestuderende på et tidspunkt ikke havde tid til at færdiggøre manuskriptet, indgik den anden studerende som førsteforfatter på et revideret manuskript (nr. 2). På et tidspunkt gjorde Indklagede selv manuskriptet færdigt og indsendte det til et sundhedsvidenskabeligt tidsskrift med sig selv som førsteforfatter (manuskript nr. 3).

De to studerende reagerede på, at celletællingerne i det af Indklagede indsendte manuskript adskilte sig meget fra tællingerne i de to andre. De trak sig derfor fra forfatterlisten inden Indklagedes indsendelse af manuskriptet til tidsskriftet. De studerende henvendte sig samtidig til Klager, der kontaktede Indklagedes medforfattere, hvorefter mindst en trak sig fra manuskriptet. Redaktøren af tidsskriftet afviste manuskriptet ca. seks uger efter indsendelsen.

Klager havde efter de studerendes henvendelse anmodet to eksperter ansat på henholdsvis Københavns og Aarhus Universitet om at foretage en vurdering af snittene, der indgik i de tre manuskripter. Begge bedømmere konkluderede, at snittene var uegnede til kvantitativ og/eller kvalitativ evaluering.

Klager fremsatte under sagen påstand om, at Indklagede havde anvendt en tællemetode med så indbygget subjektivitet, at Indklagedes resultater ikke vil kunne reproducere af andre, og at de oplyste tælleletal enten var fiktive eller opnået med så grov uagtsomhed, at en offentliggørelse deraf kunne karakteriseres som uredelig. Klager påstod videre, at Indklagede uberettiget havde krediteret de to studerende i sit manuskript, selv om de ikke havde bidraget til de tællinger, der lå til grund for resultaterne i Indklagedes manuskript.

Indklagede påstod sig rensat for påstanden om videnskabelig uredelighed. Hun gjorde under UVVU's behandling af sagen bl.a. gældende, at forskellen i celletællingerne skyldtes, at hun havde talt snittene om under anvendelse af en anden metode og omfattende et andet areal end den specialestuderende. Indklagede fremførte endvidere, at der ikke var tale om de samme patienter og kontroller.

Som særligt anbringende gjorde Indklagede gældende, at der muligvis var inhabilitet i UVVU, idet hendes overordnede institutleder på universitetet havde sæde i UVVU. UVVU afviste anbringendet, bl.a. fordi den på-

**Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation**

Endelig afgørelse – tælleletal (anonymiseret)

gældende institutleder alene havde haft tilknytning til UVVU som suppleant og ikke på noget tidspunkt havde deltaget i UVVU's behandling af sagen.

UVVU konstaterede, at der i alle tre manuskripter var anvendt væv fra de samme patienter, mens det ikke er muligt at konkludere, om kontrolvævet stammede fra patienter uden lymfom eller fra patienter helt uden malign sygdom, da begge betegnelser bruges i især manuskript 3. Immunfarvningerne var beskrevet på identisk vis; endog forekom den samme stavfejl i alle tre manuskripter.

Med hensyn til tællemetoden var denne beskrevet enslydende i manuskripterne 2 og 3. Det tilsvarende afsnit i manuskript 1 var næsten helt identisk. Om tælleområdet var det i alle tre manuskripter, såvel som i den speciallæstuderendes afhandling, oplyst, at der blev talt over et areal på 1,5 mm², mens Indklagede under sagens forløb oplyste, at hun havde anvendt en metode, hvor der blev talt over 0,9 mm².

Indklagede beskrev i et høringsvar i detaljer den metode, hun brugte som baggrund for det indsendte manuskript 3. Det fremgik af denne beskrivelse, at Indklagede på forhånd udvalgte det område, der havde den mest homogene, jævnt fordelte og signifikante immunfarvning igennem hele tællefeltet. Det fremgik derimod ikke af metodebeskrivelsen i det indsendte manuskript, at der på forhånd subjektivt var udvalgt områder på basis af farveintensitet.

Indklagede rejste under sagen tvivl om, hvorvidt UVVU var i besiddelse af den rigtige version af manuskript 3, som hun havde indsendt til tidsskriftet. UVVU bad derfor tidsskriftet om at sende en kopi af det indsendte manuskript. Manuskriptet var identisk med det manuskript 3, som UVVU modtog i forbindelse med klagens indgivelse.

UVVU fandt, at et af de væsentlige krav til videnskabeligt arbejde er gennemsigtighed i metodevalget, hvilket muliggør reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og deres troværdighed. Det er derfor et oplagt krav, at den valgte metode må begrundes og beskrives indgående. Dette er ikke sket i det af Indklagede udarbejdede manuskript, som tilmed rummer oplysning om et tælleareal, der af Indklagede i sagsforløbet er beskrevet som forkert.

UVVU konkluderede på den baggrund, at Indklagede ved rapporteringen af sine forskningsmæssige resultater har afgivet vildledende og urigtige oplysninger om de metoder, hun har anvendt, samt at hun har angivet urigtige oplysninger om de to studerendes bidrag til Indklagedes manuskript. Udvalget fandt, at forholdet var et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at Indklagede havde handlet groft uagtsomt, og at forholdet derfor var videnskabeligt uredeligt.

**Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation**

4. Sagens forløb

[...] Universitet (i det følgende betegnet som Klager) indgav ved brev af 18. november 2010 til Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed (i det følgende betegnet som UVVU) en klage med bilag vedrørende [...] (i det følgende betegnet som Indklagede). Klager gjorde gældende, at Indklagedes forskningsmæssige metode og resultater i forbindelse med udarbejdelse af et manuskript til en sundhedsvidenskabelig artikel under overskriften “Metallothionein and its receptors Megalin and Cubilin are differentially altered in subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma” rejste mistanke om videnskabelig uredelighed.

Endelig afgørelse – tælleletal (anonymiseret)

Efter at have modtaget klagen med bilag i høring fra UVVU indsendte Indklagede gennem sin advokat sit første høringssvar ved brev af 20. december 2010 til UVVU.

Klagers bemærkninger til Indklagedes første høringssvar tilsendtes UVVU ved mail af 26. januar 2011.

Indklagedes andet høringssvar indsendtes til UVVU ved brev af 21. februar 2011.

UVVU anmodede ved brev af 4. april 2011 Klageren om at besvare en række spørgsmål vedrørende det i klagen omtalte materiale (blokke med væv, farvnin-ger mv.). UVVU bad bl.a. om nærmere oplysninger om, hvad materialet består af, hvem der har udvalgt og håndteret det, analyseret det og evalueret det, samt hvor materialet befinder sig. Indklagede orienteredes samtidig herom.

Klagers besvarelse forelå ved brev af 19. maj 2011. I besvarelsen henviste Klage-ren bl.a. UVVU til at rette henvendelse til [...] Hospital.

Politiet havde ved en tidligere ransagning på Indklagedes anmodning beslaglagt forskningsmateriale hidrørende fra Indklagedes forskningsaktiviteter som ansat hos Klager. I perioden frem til november 2011 fik Klager materialet retur fra po-litiet. Klager fik i den forbindelse registreret og katalogiseret Indklagedes materi-ale til opbevaring på [...] Instituttet.

UVVU anmodede ved brev af 17. oktober 2011 [...] Hospital om at redegøre for de endnu ubesvarede spørgsmål om materialet.

Indklagede indsendte ved brev af samme dato (17. oktober 2011) (uopfordret) si-ne såkaldt afsluttende bemærkninger med bilag til UVVU. UVVU videresendte bemærkningerne med bilag til Klager ved mail af 28. oktober 2011 (genfrem-sendt ved mail af 6. december 2011).

UVVU besigtigede Indklagedes nu registrerede materiale på [...] Instituttet 17. og 18. november 2011. Indklagede var opfordret til at deltage i besigtigelsen, men mødte ikke op.

Overlæge [...], Patologiafdelingen, [...] Hospital udarbejdede som svar på UV-VU's henvendelse en redegørelse af 21. november 2011 angående vævsmateriale anvendt til manuskriptet "Metallothionein and its receptors Megalin and Cubilin are differentially altered in subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma". UVVU videresendte redegørelsen til Indklagede ved mail af 6. december 2011.

UVVU anmodede ved brev af 16. december 2011 professor Michael Væth som statistiker om en vurdering af tælleletal, analyser og konklusioner på baggrund af de i sagen foreliggende tre forskellige manuskripter til artikler udfærdiget med henholdsvis [en specialestuderende], [en anden studerende] og Indklagede som førsteforfatter.

Michael Væths erklæring forelå 13. januar 2012.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

UVVU's anmodning af 16. december 2011 til Michael Væth samt Væths erklæring af 13. januar 2012 sendtes efterfølgende i høring hos Klager og Indklagede.

Indklagedes bemærkninger til Michael Væths erklæring forelå ved brev af 19. februar 2012. Indklagede rejste bl.a. tvivl om, hvorvidt UVVU havde sendt det rigtige manuskript med Indklagede som førsteforfatter til vurdering hos Michael Væth.

Klagers bemærkninger til Michael Væths erklæring forelå ved mail af 21. februar 2012.

Ved mail af 14. marts 2012 anmodede sekretariatet for UVVU Editor af Journal [...] om en kopi af det manuskript, som Indklagede efter det oplyste indsendte til tidsskriftet i august 2010. Editor fremsendte ved mail af 20. marts 2012 en kopi af det manuskript, som Indklagede havde indsendt 2. august 2010, og som efterfølgende var blevet afvist 14. september 2010. Manuskriptet er identisk med det manuskript, som var vedlagt klagen som bilag 10, og som blev sendt til Michael Væth. Kopi af mail-korrespondancen med Editor videresendtes til Klager og Indklagede til orientering samtidig med fremsendelse af udkast til afgørelse i parts-høring.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

Ved mail af 3. april 2012 til både UVVU og Indklagede oplyste Klager, at der var fundet en aflåst fryser med Indklagedes navn på indeholdende forskellige prøver mv.

Ved mail af samme dato meddelte Indklagede både UVVU og Klager, at Indklagede ikke så nogen grund til at besigtige det fundne.

Den 1. maj 2012 besigtigede UVVU den omtalte fryser mv. Indklagede var opfordret til at deltage i besigtigelsen, men mødte ikke op. Resultatet af UVVU's besigtigelse blev gengivet ved notat af 7. maj 2012, som tilsendtes både Klager og Indklagede ved mail af 8. maj 2012. Ved besigtigelsen fandt UVVU ikke materiale, der kunne identificeres som relevant for denne sag.

Ved mail af 10. maj 2012 fremsendte Klager kopi af sin egen registrering af den omtalte fryser mv. til både UVVU og Indklagede. Registreringen er efterfølgende blevet suppleret af Klager, som ved mail af 16. juli 2012 til både UVVU og Indklagede fremsendte kopi af sagsnotat herom.

5. Parternes påstande og anbringender

5.1 Klagers påstande og anbringender

Klageren har under sagen påstået, at Indklagede ved en forudfattet udvælgelse af tælleområder og/eller fabrikation af tælleletal har foretaget sig handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artikeludkastet "Metallothionein and its receptors Megalin and Cubilin are differentially altered in subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma".

Endelig afgørelse – tælleletal (anonymiseret)

Klageren har herved gjort gældende, at de af Indklagede påståede højsignifikante megalin- og cubulinforskelle ikke kan dokumenteres med henvisning til objektive kriterier, som forstås af andre forskere med ekspertise inden for samme område. Metodens indbyggede subjektivitet og variabilitet gør det efter Klagers opfattelse usandsynligt, at tælleletal med så ringe spredning kan opnås uden forudfattet udvælgelse af tælleområder eller manipulation med tælleletal, dvs. at de oplyste tælleletal enten er fiktive eller opnået med så grov uagtsomhed, at en offentliggørelse deraf kan karakteriseres som uredelig.

Klageren har videre gjort gældende, at usikkerheden om tælleletallene er udtryk for en så uansvarlig forskningsledelse, at det i sig selv må betragtes som groft uagtsomt.

Klageren har til støtte for sin påstand gjort gældende, at tælleletallene i Indklagedes artikeludkast kommer fra tællinger af immunohistokemisk farvede celler i lymfeknuder fra lymfopatienter med forskellige typer af lymfom. En specialestuderende, [...], (i det følgende betegnet som den specialestuderende) havde tidligere under Indklagedes vejledning indfarvet og udført tællinger på de samme snit og opnået resultater, som generelt ikke viste store forskelle mellem de forskellige patientgrupper og raske kontrolpersoner, især for de farvninger, som indgår i den af Indklagede indsendte artikel.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

Klageren har videre gjort gældende, at Indklagede i forbindelse med sin udarbejdelse af den senere indsendte artikel angav at have udført nye tællinger af de samme eller andre snit, som viste meget signifikante forskelle mellem grupperne. Indklagedes tællelemetode, en såkaldt semikvantitativ metode, havde efter Klagers opfattelse et subjektivt element i udvælgelsen.

En betingelse for at anvende en sådan subjektiv metode er, ifølge Klager, at der foretages en effektiv blinding¹ af de snit, som skal tælles, således at tælleren ikke er klar over, om snittene er fra patienter eller kontroller. Klager har gjort gældende, at Indklagede ikke har dokumenteret at have foretaget effektiv blinding af de pågældende snit, ligesom Klager ikke finder det godtgjort, at Indklagede rent faktisk har foretaget tællingerne, da der ikke findes tilgængelige logbøger, laboratorieprotokoller el.lign. herom.

Det er videre påpeget af Klager, at der er uoverensstemmelse mellem tællearealerne anført på Indklagedes ”nye tællinger”, oplyst af Indklagede under sagen til at være 0,9 mm² og i de efterfølgende artikeludkast 1,5 mm².

Klageren har oplyst, at de pågældende snit efterfølgende blev forelagt for to bedømmere (en intern og en ekstern), som begge vurderede, at snittene var uegnede til kvantitativ (eller kvalitativ) vurdering.

Endelig har Klageren gjort gældende, at Indklagedes angivelse i artikeludkastet af den specialestuderende og en anden studerende som bidragsydere er uredelig,

¹ Klager har i sin klage anvendt betegnelsen ”blænding”. Udvalget finder betegnelsen uklar, og har derfor valgt at anvende betegnelsen ”blinding” i sin gengivelse af Klagers beskrivelse af den valgte metode.

når de to studerende netop ikke har bidraget til de tællinger, der ligger til grund for det endelige artikeludkast.

5.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig rensat for klagen om videnskabelig uredelighed. Indklagede har herved gjort gældende, at der ikke kan dokumenteres grov uagtsomhed eller forsæt ved det omhandlede arbejde, der kan indeholdes i definitionen af videnskabelig uredelighed, jf. bekendtgørelsen om UVVU, § 2.

Til støtte for sin påstand har Indklagede gjort gældende, at de omdiskuterede tælleletal ikke kan sammenlignes, da der er tale om forskelligt materiale (væv mv.), forskellige farvemetoder og forskellige tællemetoder.

Indklagede har desuden gjort gældende ikke at have haft adgang til det materiale, som er omfattet af sagen samtidig med, at Klager har haft fuld adgang til materialet. Indklagede mener sig derved ringere stillet end Klageren, idet Indklagede har været forment adgang til sit tidligere laboratorium siden marts 2010, og at vigtigt materiale tilsyneladende er forsvundet. Indklagedes redegørelser for UVVU må derfor efter Indklagedes opfattelse tages med forbehold for, at de baseres på et ufuldstændigt materiale, idet meget materiale efter Indklagedes opfattelse fortsat er uden for Indklagedes rækkevidde.

Indklagede har endvidere stillet spørgsmålstegn ved, om sagen er belyst tilstrækkeligt til, at der kan træffes afgørelse. Indklagede har herved henvist til, at [...] efter hendes opfattelse har sæde i UVVU

Indklagede har desuden gjort gældende, at hendes undersøgelser baserede sig på væv modtaget i paraffinindlejrede biopsiblokke i november 2006 og marts 2009. Videre, at Indklagedes undersøgelser alene omfatter biopsier, der er udtaget, før patienterne påbegyndte behandling med kemo- og/eller stråleterapi. Indklagede har i den forbindelse anført, at hun ikke har inkluderet behandlede patienters vævsprøver og heller ikke behandlingsresistente lymfomer, hvilket efter Indklagedes opfattelse adskiller hendes undersøgelser fra den specialestuderendes.

Indklagede har på den baggrund gjort gældende, at Klager har overset denne væsentlige forskel på væv, som henholdsvis Indklagede og den specialestuderende har undersøgt.

Indklagede har videre gjort gældende at have anvendt kontrolvæv fra patienter uden malign sygdom (reaktive lymfeknuder), hvorimod der i den specialestuderendes kontrolmateriale indgik brystkræftpatienters lymfeknuder. Sidstnævnte blev efter Indklagedes opfattelse modtaget i 2007, mens førstnævnte ikke blev modtaget før juni 2009, hvorfor det ikke kan være indgået i den specialestuderendes (tidligere indgivne) specialeopgave.

Indklagede har gjort gældende, at hun og den specialestuderende ikke anvendte identisk væv eller patientgrupper, endsige samme identiske farveprotokol. Derfor er det efter Indklagedes opfattelse uden fagligt fundament, når Klageren anklager indklagede for arbejdernes forskellige udfald, idet det ikke er muligt at sammen-

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

ligne forskellige personers arbejde, når dette er baseret på indbyrdes forskellige materialer, ikke identiske patientgrupper og indbyrdes forskellige undersøgelser.

Den specialestuderende og Indklagede har således efter Indklagedes opfattelse undersøgt et kun delvist sammenligneligt, men langt fra identisk materiale, og de har anvendt ikke-identiske farvemetoder, hvorfor de af Klageren fremlagte påstande beror på en misforståelse eller manglende kendskab til den valgte metode.

Indklagede har gjort gældende, at hendes tællemetode var anderledes end den specialestuderendes. Indklagede har oplyst at have anvendt en tællemetode til optælling af positivt farvede cellelegemer i et specifikt og på forhånd defineret areal i vævssnittene, idet Indklagede har valgt det tælleområde, der havde den mest homogene og signifikante immunfarvning igennem hele tællefeltet. Indklagede har gjort gældende, at hendes tælleareal kun måler $0,9 \text{ mm}^2$, og at dette fremgik af det indsendte manuskript.

Efter Indklagedes opfattelse har den specialestuderende derimod valgt et tælleareal på $1,5 \text{ mm}^2$ inden for det tælleområde, der indeholdt det mest intenst farvede fokus i vævssnittet, uanset om resten af tælleområdet var anderledes farvet.

Indklagede har gjort gældende, at forskellighederne medførte forskellige resultater. Videre, at den specialestuderendes metode medførte en meget stor spredning i antal farvede celler, mens Indklagedes metode medførte en langt mindre spredning, dels pga. det anderledes udvælgelseskriterium, dels pga. det mindre areal.

Indklagede har i øvrigt bestridt validiteten af de vurderinger, som de to bedømmere antaget af Klageren har afgivet.

Indklagede har endvidere bestridt, at hun har tilsidesat reglerne om forfatterskab ved at bringe en tak til den specialestuderende og en anden studerende i artikeludkastet.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

6. Regelgrundlaget

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1064 af 6. september 2010, og bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, i det følgende betegnet som UVVU's regelgrundlag.

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

”§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater. Omfattet af videnskabelig uredelighed er bl.a.:

- 1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.*
- 2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.*
- 3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.*

- 4) *Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.*
- 5) *Plagiering af andres resultater eller publikationer.*
- 6) *Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.*
- 7) *Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer.*”

7. Udvalgets vurdering af sagen

7.1 Sagens grundlag og genstand

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

Særligt fremhæves de af Klager fremsendte tre manuskripter til en stort set identisk artikel:

Det første manuskript (1), vedlagt som bilag 6 til klagen, med titlen ”Metallothionein and its receptors Megalin and Cubilin are differentially expressed in subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma”, har den specialestuderende som førsteforfatter.

Det andet manuskript (2), vedlagt som bilag 8 til klagen, med titlen ”Metallothionein and its receptors Megalin and Cubilin are differentially altered in subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma”, har den anden studerende som førsteforfatter.

Det tredje manuskript (3), vedlagt som bilag 10 til klagen, ligeledes med titlen ”Metallothionein and its receptors Megalin and Cubilin are differentially altered in subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma”, har Indklagede som førsteforfatter (i det følgende betegnet som Indklagedes manuskript).

Udvalget lægger til grund, at Indklagede indsendte sit manuskript den 2. august 2010 til tidsskriftet Journal of [...] med henblik på publicering, og at manuskriptet efterfølgende blev afvist af tidsskriftet den 14. september 2010, således som tidsskriftet selv har bekræftet. Publicering fandt derfor ikke sted.

Udvalget har endvidere ved sin afgørelse inddraget det af Indklagedes videnskabelige materiale, som udvalget undersøgte ved sin besigtigelse på [...] Instituttet den 17. og 18. november 2011. Indklagede var opfordret til at deltage i besigtigelsen men deltog ikke.

Dette materiale omfatter:

Kopier af den specialestuderendes laboratorieprotokoller og notesbøger;

Kopier af udskrifter fra Patologidatabank Web;

Kopier af lister over præparatblokke fra patienter med forskellige hæmatologiske sygdomme.

Udvalget lægger til grund, at klagen vedrører dels Indklagedes videnskabelige arbejde forud for og i forbindelse med udarbejdelse og indsendelse af manuskript

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

til artiklen “Metallothionein and its receptors Megalin and Cubilin are differentially altered in subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma”, dels Indklagedes kreditering af de studerende i manuskriptet. Manuskriptet var som anført medsendt klagen som bilag 10 og havde Indklagede som førsteforfatter, mens den specialestuderende og den anden studerende var krediteret ”for quantitative and statistical evaluation”.

7.2 Analyse

Udvalget bemærker, at ordlyden i de tre manuskripter afsnit vedrørende materiale og metoder, med ganske få undtagelser, er identisk.

Afsnittet om immunfarvningerne er fuldstændig identisk i de tre artikler. Det bemærkes således, at det for de tre manuskripter gælder, at nøjagtig den samme stavfejl optræder i sætningen ”polyclonal rabbit anit-mouse MDA”, i afsnittet vedrørende immunfarvningerne. Sætningen burde retteligt have lydt ”polyclonal rabbit anti-mouse MDA” (udvalgets fremhævelse).

Hertil kommer, at afsnittet vedrørende materiale og metoder i den specialestuderendes specialeafhandling, vedlagt som bilag 2 til klagen, er forfattet med den næsten samme ordlyd som i de tre manuskripter.

7.2.1 Materiale

På baggrund af en gennemgang af det af Indklagedes og den specialestuderendes materiale, som udvalget fik udleveret i kopi efter besigtigelsen på [...] Instituttet, [overlægens] redegørelse, den specialestuderendes afhandling samt Indklagedes høringssvar af 20. december 2010 og 17. oktober 2011 finder udvalget at kunne lægge til grund, at de patienter, der indgik i den specialestuderendes afhandling, og de patienter, der indgik i manuskript 1 og 2 er de samme som de patienter, hvorfra Indklagede har undersøgt væv i forbindelse med udarbejdelsen af sit manuskript 3. Dette skyldes, at der er tale om identiske patologidatabank numre. I den specialestuderendes opgave indgik tillige farvning og optælling af celler i lymfeknuder fra patienter med refraktært lymfom, men der redegøres helt klart for, at disse ikke indgik i de statistiske analyser.

Udvalget bemærker sig ligeledes, at det fremgår af alle 3 artikler, at der er tale om 11 patienter og 7 kontroller.

I den specialestuderendes arbejde indgår der som kontroller biopsier af lymfeknuder fra patienter med brystkræft. Indklagede har i brev af 20. december 2010 oplyst, at de kontroller, som hun har anvendt, ligeledes er lymfeknuder fra patienter med brystkræft. Af Indklagedes afsluttende bemærkninger ved brev af 17. oktober 2011 fremgår, at der som kontroller blev anvendt reaktive lymfeknuder. Udvalget bemærker sig, at der i det arbejde, som Indklagede stod som førsteforfatter på, skiftevis står, at kontrollerne bestod i lymfeknuder fra patienter uden lymfomer og fra patienter uden malign sygdom. Dvs. Indklagedes oplysninger om materialet er ikke konsistente.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

7.2.2 Metode/cellular counting

Med hensyn til tællemetoden er denne beskrevet enslydende i manuskripterne 2 og 3. Det tilsvarende afsnit i manuskript 1 er ikke helt identisk, men nogenlunde enslydende.

Beskrivelsen af udvælgelsen af de undersøgte lymfeknude-områder fra patienter og kontroller er enslydende i den specialestuderendes afhandling og manuskript 3 ('matched areas of the lymph node parenchyma'). Det skal dog bemærkes, at der i den specialestuderendes afhandling suppleres med, at 'the matched areas used for quantitations were the areas with the highest expression of antigen with respect to cell numbers'. Det er dermed klart for læseren, at der foretages en subjektiv selektion af områder, som vurderes.

Den tilsvarende sektion i manuskript 3 hedder: "...matched areas of the lymph node parenchyma in order to perform quantitative and statistical evaluation of the results". Dette må opfattes således, at det er de samme anatomiske lokalisationer i lymfeknuderne, der udvælges til vurdering af farvningen. Derudover angives, hvordan et positivt farvesignal identificeres. Udvalget bemærker, at der intet er angivet om, at der foregår en subjektiv udvælgelse af farvede områder, før der foretages en vurdering af de immunhistokemiske farvninger.

Om tælleområdet er det i alle tre manuskripter, såvel som i den specialestuderendes afhandling, oplyst, at der tælles på et areal på 1,5 mm².

Udvalget skal bemærke, at Indklagede oplyser i forbindelse med sit høringssvar 17. oktober 2011, sit høringssvar 19. februar 2012 samt Bilag B til klagen akt 4 (s. 7) samt akt 8, at Indklagede slet ikke har benyttet 1,5 mm² men 0,9 mm² som tælleareal. Dette er i modsætning til det, der fremgår af manuskriptet modtaget fra Journal of [...], der er identisk med manuskript 3 (klagens bilag 10).

Derudover beskriver Indklagede i sit høringssvar 17. oktober 2011 i detaljer den metode, hun har brugt som baggrund for det indsendte manuskript 3 (bilag 10). Det fremgår af Indklagedes beskrivelse i høringssvaret, at hun på forhånd har udvalgt det område, der har den mest homogene, jævnt fordelte og signifikante immunfarvning igennem hele tællefeltet. Det fremgår derimod ikke af metodebeskrivelsen i det indsendte manuskript (bilag 10), at der på forhånd udvælges områder på basis af farveintensitet. Denne viden har stor betydning for læserens vurdering af resultaternes baggrund, troværdighed og fortolkning og for muligheden for at reproducere resultaterne.

Udvalget bemærker i den forbindelse Indklagedes anbringender om, at hendes tællemetode var meget anderledes end den specialestuderendes, og at det forklarer de forskellige resultater i manuskripterne.

I tilslutning til den af Indklagede anvendte tællemetode skal udvalget bemærke, at der i en årrække har eksisteret beskrivelser af ikke-subjektive (unbiased) tæl-

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

lemetoder til anvendelse ved problemstillinger som den foreliggende^{2,3}. Det er i den forbindelse bemærkelsesværdigt, at Indklagede uden at oplyse nærmere herom i det indsendte manuskript har valgt at anvende en tællemetode, der indebærer et betydeligt subjektivt element med en tilhørende oplagt mulighed for registrering af tælleletal, der ikke er reproducerbare.

Et af de væsentlige krav til videnskabeligt arbejde af den aktuelle type er gennemsigthed i metodevalget for derved at muliggøre reproduktion og relevant fortolkning af de fremlagte resultater og deres troværdighed. Når Indklagede har anvendt en metode med afvigelse fra en tællemetode, der må anses for almindelig nutidig praksis, er det et oplagt krav, at den valgte metode må begrundes og beskrives indgående. Dette er ikke sket i det af Indklagede udarbejdede manuskript, der tilmed rummer oplysning om et tælleareal, der af Indklagede i sagsforløbet er beskrevet som forkert.

7.2.3 Michael Væths erklæring

Under sagens behandling har udvalget indhentet en statistisk vurdering af tal, analyser og konklusioner i de tre manuskripter. Vurderingen er blevet foretaget af professor i biostatistik, Michael Væth, Århus Universitet.

Michael Væth har i sin erklæring af 13. januar 2012 blandt andet konkluderet, at forskellene mellem tælleallene i de tre manuskripter, især af megalin og cubilin farvningerne, er så markante, at de ikke kan skyldes de sædvanlige statistiske variationskilder. Michael Væth har dog taget visse forbehold for sin konklusion, herunder at hans kendskab til de anvendte teknikker er begrænset, hvorfor han ikke er i stand til at vurdere, hvorvidt væsentlige forskelle i teknikkernes implementering kan give anledning til så store forskelle.

Udvalget har taget Michael Væths erklæring til efterretning, men ikke lagt den til grund for sin konklusion.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

8. Sammenfatning - konklusion

Udvalget konstaterer, at der er tale om tre så godt som identiske manuskripter. Ligeledes konstaterer udvalget, at undersøgelserne, der refereres i manuskripterne, baserer sig på væv fra de samme lymfom-patienter. Hvad angår lymfevæv fra kontrolpersoner, er der ikke redegjort tilfredsstillende for dette af Indklagede, da der i hendes manuskript optræder to forskellige ordvalg for at beskrive disse. Dvs. at man ikke kan vide med sikkerhed, om der er tale om patienter uden lymfomer eller om patienter helt uden malign sygdom.

² Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. APMIS 1988;96:379-94.

³ Gundersen HJG. Stereology: The fast lane between neuroanatomy and brain function – or still only a tightrope? Acta Neurol Scand 1992;137 (Suppl):8-13.

Endelig afgørelse – tælleletal (anonymiseret)

Til trods for de enslydende beskrivelser i de tre manuskripter er resultaterne i manuskript nummer 3 væsensforskellige fra manuskripterne 1 og 2.

Udvalget lægger vægt på, at Indklagede først under sagen i detaljer har beskrevet den metode, hun har brugt som baggrund for hendes indsendte manuskript 3 (bilag 10), herunder at hun på forhånd udvalgte det område, der havde den mest homogene, jævnt fordelte og signifikante immunfarvning igennem hele tællefeltet. Den faktisk anvendte metode fremgår således ikke af metodebeskrivelsen i det indsendte manuskript.

Det er i den forbindelse bemærkelsesværdigt, at Indklagede - uden at oplyse om det i manuskriptet - har valgt en tællemetode, der indebærer et betydeligt subjektivt element med en tilhørende oplagt risiko for registrering af tælleletal, der ikke er reproducerbare. Derved er læseren af manuskriptet forholdt væsentlige metode-mæssige oplysninger, der har stor betydning for læserens vurdering af de fremlagte resultaters baggrund og fortolkning. Hertil kommer, at det ikke under disse omstændigheder, er muligt for andre at reproducere resultaterne.

Udvalget konstaterer også, at Indklagede under sagen har erklæret den oplysning om tælleareal, der fremgår af materiale og metodeafsnittet i det indsendte manuskript, for forkert.

Udvalget lægger videre vægt på, at Indklagede selv under sagen har bekræftet, at hendes tællemetoder var anderledes end den specialestuderendes, samt at de to studerende begge har fraskrevet sig forfatterskab forud for Indklagedes indsendelse af sit manuskript under henvisning til, at de ikke havde bidraget til bl.a. tællingerne. Det er udvalgets opfattelse, at Indklagede på den baggrund har været uberettiget til at kreditere de to studerende i Indklagedes manuskript 3.

Udvalget lægger sammenfattende til grund,

- at Indklagede i sit manuskript ved rapporteringen af sine forskningsmæssige resultater har afgivet vildledende og urigtige oplysninger om de metoder, hun har anvendt; og
- at Indklagede har angivet urigtige oplysninger om de to studerendes bidrag til Indklagedes manuskript.

Udvalget finder på grundlag af det anførte, at forholdet må karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Ved vurderingen af, om Indklagede har handlet forsætligt eller groft uagtsomt, finder udvalget det godtgjort på baggrund af de foreliggende oplysninger, at Indklagede har handlet groft uagtsomt ved rapporteringen af sine forskningsmæssige resultater.

Det bemærkes, at udvalget ikke har taget stilling til, hvorvidt Indklagede har udført behørig blinding som påpeget af Klager. Udvalget har heller ikke taget stilling til rigtigheden af Indklagedes henholdsvis de studerendes tællinger. Udvalget har alene henholdt sig til sagens oplysninger, som gengivet i denne afgørelse.

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation

9. Andet

Både Klager og Indklagede har påberåbt sig anbringender eller anført forhold, som ikke er omfattet af udvalgets materielle vurdering i de foregående afsnit. Nærmere herom følger straks nedenfor.

9.1 Klagers forhold

Klager har foreslået foretaget en genoptælling af de snit, som lå til grund for de tre manuskripter. Som følge af sin analyse og ovenstående konklusion har udvalget valgt ikke at foranstalte en genoptælling som foreslået af Klager, idet dette ikke findes at være relevant.

Klageren har gjort gældende, at usikkerheden om tælleletalene er udtryk for en så uansvarlig forskningsledelse, at det i sig selv må betragtes som groft uagtsomt. UVVU har ikke taget stilling til denne påstand, idet den efter UVVU's vurdering ikke er omfattet af udvalgenes kompetence som angivet i lov om forskningsrådgivning mv., jf. UVVU's regelgrundlag.

9.2 Indklagedes forhold

Indklagede har gjort gældende, at der foreligger mulig inhabilitet i udvalget som følge af [...] rolle i UVVU. Udvalget bemærker, at [...] alene har haft tilknytning til UVVU som suppleant, og at hans beskikkelsesperiode som suppleant udløb med udgangen af januar 2012. [...] har på intet tidspunkt deltaget i UVVU's behandling af sagen.

Indklagede har videre gjort gældende, at hun er forholdt indsigt i sit eget materiale. UVVU har taget dette til efterretning. Supplerende bemærkes, at Indklagede var inviteret til at deltage i UVVU's besigtigelse 17. og 18. november 2011 af materiale på [...] Instituttet samt i UVVU's besigtigelse 1. maj 2012 af fryser på [...] Instituttet. Indklagede mødte ikke op til nogen af besigtigelserne.

10. Klagevejledning

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

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand for Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed

Udvalgene vedrørende
Videnskabelig Uredelighed
c/o
Styrelsen for Forskning
og Innovation