



[INDKLAGEDE]

Gentoptagelse af sagen afgjort den 18. december 2013 af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning i klage af 19. juli 2011 mod [INKLAGEDE]

28. august 2014

Styrelsen for Forskning og
Innovation
Sekretariatet for UVVU

Bredgade 40
1260 København K
Tel. 3544 6200
Fax 3544 6201
Mail fi@fi.dk
Web www.ufm.dk

CVR-nr. 1991 8440

Ref.-nr. 13/015703-168

Indhold

1	INDLEDNING	2
2	AFGØRELSE.....	3
3	RESUMÉ	4
4	SAGSFREMSTILLING.....	6
5	PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER.....	11
5.1	GENERELT	11
5.2	ARTIKEL 1	16
5.3	ARTIKEL 2	19
5.4	ARTIKEL 3	23
5.5	ARTIKEL 4	26
5.6	ARTIKEL 5	28
5.7	ARTIKEL 6	31
5.8	ARTIKEL 7	33
5.9	ARTIKEL 8	34
5.10	ARTIKEL 9	36
5.11	ARTIKEL 10	39
5.12	ARTIKEL 11	40
5.13	ARTIKEL 12	43
5.14	PARTERNES PÅSTANDE OG ANBRINGENDER I FORBINDELSE MED GENOPTAGELSE AF SAGEN TIL FORNYET BEHANDLING.....	46
6	REGELGRUNDLAG.....	51
7	VURDERING.....	52
7.1	UDVALGETS SAMMENSÆTNING	53
7.2	UREDELIGHEDSBEGREBET	54
7.3	FORFATTERANSVAR.....	58
7.4	ARTIKEL 1	59
7.5	ARTIKEL 2	60
7.6	ARTIKEL 3	61
7.7	ARTIKEL 4	63
7.8	ARTIKEL 5	65



7.9	ARTIKEL 6	66
7.10	ARTIKEL 7	67
7.11	ARTIKEL 8	68
7.12	ARTIKEL 9	69
7.13	ARTIKEL 10	70
7.14	ARTIKEL 11	71
7.15	ARTIKEL 12	73
7.16	ANVENDELSE AF DET SAMME VIDENSKABELIGE BIOPSIMATERIALE I FLERE VIDENSKABELIGE ARBEJDER.....	77
7.17	DET GENANVENDTE OG/ELLER MANIPULEREDE BILLEDMATERIALE.....	91
8	SAMMENFATNING.....	98
9	KLAGEVEJLEDNING.....	100

Styrelsen for Forskning og
Innovation

1 Indledning

Ved e-mail af 19. juli 2011 henvendte [KLAGER] (Klager) sig til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU). Klager indklagede [INDKLAGEDE] (Indklagede) for videnskabelig uredelighed i forbindelse med artiklerne:

1. [ARTIKEL 1]
2. [ARTIKEL 2]
3. [ARTIKEL 3]
4. [ARTIKEL 4]
5. [ARTIKEL 5]
6. [ARTIKEL 6]
7. [ARTIKEL 7]
8. [ARTIKEL 8]
9. [ARTIKEL 9]
10. [ARTIKEL 10]
11. [ARTIKEL 11]
12. [ARTIKEL 12]

Sagen har været behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelighed uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (Udvalget). Et udkast til afgørelse af 25. juni 2013 har været i høring hos sagens parter, jf. § 13, stk. 3, i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om UVVU som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen). Parternes bemærkninger til afgørelsesudkastet blev inddraget i afgørelsen af 18. december 2013, i det omfang høringssvarene indeholdt nye væsentlige oplysninger, jf. afsnit 5.

Indklagede har siden udsendelse af udkast til afgørelse af 25. juni 2013 været repræsenteret ved advokat [ADVOKAT].

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013. I januar og februar 2014 modtog udvalget henvendelser fra Indklagede og to medforfattere, [DE TO MEDFORFATTERE], bl.a. vedrørende artikel 6, 7 og 10 i sagen. Henvendelserne indeholdt nye oplysninger vedrørende disse tre artikler, og udvalget genoptog på



denne baggrund og efter nærmere korrespondance med sagens parter, jf. afsnit 4, sagen til fornyet behandling, jf. § 14 i UVVU-bekendtgørelsen.

Et udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen har været i høring hos sagens parter. Udvalget finder, at parternes høringssvar ikke indeholder nye oplysninger eller andet, som giver udvalget anledning til at ændre udvalgets konklusioner i afgørelsesudkastet af 9. maj 2014. Parternes synspunkter i høringssvarene gengives i afsnit 5.14, og udvalgets eventuelle bemærkninger hertil fremgår af de relevante underafsnit til afsnit 7 i udvalgets endelige afgørelse efter genoptagelse, som følger nedenfor. Udvalget har endvidere tilrettet udvalgets vurdering under afsnit 7.1.

Kopi af afgørelsen sendes samtidig hermed til Klager.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

2 Afgørelse

Udvalget finder, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5 og 12, jf. § 2 i bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen)

Udvalget finder således:

1. At Indklagede i artikel 4 og 5 forsætligt har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 4, ved ikke at oplyse om, at biopsimaterialet stammer fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og i en anden artikel med Indklagede som forfatter. Læseren forholdes i disse konkrete tilfælde viden om, at resultater baseret på samme forsøgspersoner anvendes til at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5. Se nærmere afsnit 7.16.1 og 7.16.2.
2. At Indklagede i artikel 3 og 5 forsætligt har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2, ved ikke at oplyse om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgår i artikel 3 og 5. Læseren forholdes herved viden om, at der er foretaget en selektion af forsøgspersoner. Se nærmere afsnit 7.16.1. og 7.16.2.
3. At Indklagede i artikel 12 ved grov uagtsomhed har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1, ved ikke at oplyse om, at 8 forsøgspersoner stammer fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8), og således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artikel 12's metode-afsnit. Se nærmere afsnit 7.16.4.
4. At Indklagede i artikel 4 ved grov uagtsomhed har begået et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf.



UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1, ved at undlade at reagere på den tydelige billedmanipulation i artiklen. Se nærmere afsnit 7.17.3.

Udvalget orienterer Indklagedes arbejdsgiver, [UNIVERSITET] og [HOSPITAL], og vedlægger i den forbindelse kopi af denne afgørelse, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 1, nr. 1.

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

[ARTIKEL 12]

Udvalget bemærker, at Indklagede har rettet henvendelse til de respektive tidsskrifter for at få trukket artikel 3, 4 og 5 tilbage. Udvalget foretager sig derfor ikke yderligere vedrørende disse artikler.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget sender kopi af afgørelsen til de tidsskrifter, hvor artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12 er publiceret, da disse tidsskrifter modtog kopi af afgørelsen af 18. december 2013.

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

3 Resumé

I juli 2011 indsendte en professor ved et dansk universitet (Klager) en klage til UVVU med påstand om videnskabelig uredelighed i tolv publicerede artikler (artikel 1-12), alle udført med deltagelse af en forsker (Indklagede) ansat på en dansk forskningsinstitution. Klagen vedrørte forskning indenfor det sundhedsfaglige felt og blev derfor behandlet af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (udvalget).

Klager påstod, at Indklagede havde handlet videnskabeligt uredeligt under udarbejdelse og afrapportering af forskningsaktiviteter i artiklerne, idet der bl.a. var foretaget urigtig beskrivelse af forsøgspersoner, uoplyst anvendelse af samme biopsimateriale og forsøgspersoner, manipulation med billedmateriale, fejlagtig og vildledende præsentation af data, samt en række andre forhold.

Indklagede gjorde gældende, at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i de af Klager påståede tilfælde.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013. Udvalget fandt ved afgørelsen af 18. december 2013, at der forelå videnskabelig uredelighed i seks af de tolv indklagede artikler (artikel 3, 4, 5, 6, 7 og 12).

I januar og februar 2014 indsendte Indklagede og to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 nye oplysninger til udvalget, idet Indklagede og de to medforfattere anførte, at udvalget havde misforstået faktum vedrørende artikel 6, 7 og 10 i afgørelsen af 18. december 2013. De to medforfattere indsendte til støtte herfor nyt materiale til udvalget. På baggrund af de nye oplysninger og efter anmodning fra Indklagede genoptog udvalget sagen i februar 2014.

Ved afgørelsen efter genoptagelsen af sagen fandt udvalget, at der i modsætning til den tidligere afgørelse af 18. december 2013 ikke forelå videnskabelig uredelighed i artikel 6 og 7 i form af uoplyst selektion af forsøgspersoner, samt at der ikke forelå videnskabelig uredelighed i artikel 4 i form af manglende oplysninger om, at visse målinger alene blev udført på en udvalgt del af forsøgspopulationen.

Udvalget fandt ved afgørelsen efter genoptagelse af sagen, at der fortsat forelå videnskabelig uredelighed i følgende fire tilfælde:

1. manglende oplysninger i artikel 4 og 5, om at biopsimaterialet stammede fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og i en anden artikel med Indklagede som forfatter, da



læseren herved blev forholdt viden om, at resultater baseret på samme forsøgspersoner blev anvendt til at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5;

- 2. manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgik i artikel 3 og 5, da læseren herved blev forholdt viden om, at der var foretaget en selektion af forsøgspersoner;*
- 3. manglende oplysninger i artikel 12 om, at 8 forsøgspersoner stammede fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8) og således havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der blev beskrevet i artikel 12's metodeafsnit;*
- 4. manipulation af billedmateriale i artikel 4.*

Vedrørende anvendelse af biopsimateriale fra tidligere studier, som også er indgået i andre artikler, konstaterede udvalget, at der ikke foreligger en entydig praksis for, at der generelt oplyses eksplicit om forsøgsmateriales oprindelse, herunder tidligere anvendelse i andre artikler. Udvalget fastslog dog, at de konkrete omstændigheder vedrørende en given artikel kan medføre, at der efter god videnskabelig praksis skal oplyses eksplicit om forsøgsmaterialets oprindelse i den pågældende artikel.

Ad 1

Udvalget fandt, at de manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra de samme forsøgspersoner, som indgik i tidligere studier, var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der for at understøtte konklusionerne i artikel 4 og 5 i diskussionsafsnittet refereres til resultater fra tidligere artikler (artikel 1 og en anden artikel med Indklagede som forfatter) baseret på samme forsøgsmateriale, uden at læseren oplyses om, at det er det samme forsøgsmateriale, der ligger til grund for artiklerne. Læseren forholdes derved oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed i de forskellige artikler.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet forsætligt vedrørende disse manglende oplysninger, idet Indklagede under sagen har oplyst, at Indklagede ikke mener, at der i de pågældende tilfælde skal gives eksplicit oplysning i hver artikel om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie. Indklagede har endvidere i forbindelse med genoptagelse af sagen anført, at den pågældende praksis med ikke at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse er valgt bevidst.

Ad 2

Udvalget fandt, at de manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammede fra tidligere studier, var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet der i artikel 3 og 5 (exercise-studiet) alene er inkluderet 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner, og i artikel 5 (infusions-studiet) alene er inkluderet 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 forsøgspersoner, uden at læseren oplyses om, at en selektion af forsøgspersoner har fundet sted.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet forsætligt vedrørende disse manglende oplysninger, idet Indklagede under sagen har oplyst, at Indklagede ikke mener, at der i de pågældende tilfælde skal gives eksplicit oplysning i hver artikel om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie. Indklagede har endvidere i forbindelse med genoptagelse af sagen anført, at den pågældende praksis med ikke at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse er valgt bevidst.

Ad 3

Udvalget fandt, at det udgjorde et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der i artikel 12 ikke var givet oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse, da det således ikke fremgik af artiklen, at en gruppe forsøgspersoner stammede fra et tidligere studie (anvendt i artikel 8) og havde udført en anden forsøgsprotokol end den, der var beskrevet i artikel 12's metodeafsnit.

Udvalget konkluderede, at Indklagede har handlet groft uagtsomt vedrørende dette forhold, idet Indklagede var ledende forfatter af artikel 12 og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også indgik i studiet fra en anden artikel med Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8). Indklagede burde således i kraft af sin rolle i forbindelse med udarbejdelse af manuskriptet til artikel 12 have reageret på de mangelfulde oplysninger om forsøgspersoner i artiklen.

Ad 4

Udvalget fandt, at der i fire artikler (artikel 1, 3, 4 og 5) forelå manipulation med billedmateriale, hvilket udvalget med henvisning til en anden afgørelse vedrørende samme forhold i samme artikler, har fundet er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. I de pågældende artikler er der således anvendt samme snit til at illustrere forskellige proteiner, hvilket er søgt sløret ved ændringer i farvetoner og rokering af billederne.

Udvalget fastslog indledningsvis, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens samlede indhold. I den forbindelse var det udvalgets opfattelse, at den ledende forfatter af artiklen har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift.



Udvalget konkluderede på denne baggrund, at Indklagede har handlet groft uagtsomt i relation til billedmanipulationen i én af de fire artikler, da det fremgik tydeligt af den pågældende figur i artiklen, at denne var blevet manipuleret. Dette burde Indklagede have opdaget og reageret på under hensyn til sin rolle som ledende forfatter af artiklen. Udvalget fandt, at billedmanipulationen i de resterende tre artikler ikke fremstod med samme tydelighed, og Indklagede havde derfor ikke handlet groft uagtsomt i forbindelse med disse tre artikler.

De resterende klagepunkter

I forhold til de resterende klagepunkter fandt udvalget, at en række af disse ikke var udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis og dermed ikke kunne betragtes som videnskabelig uredelighed, og at flere klagepunkter vedrørte videnskabelige teoris holdbarhed eller forskningens kvalitet, hvilket ikke hører under UVVU's kompetenceområde.

Sammenfatning

Sammenfattende fandt udvalget, at der forelå videnskabelig uredelighed i forbindelse med fire ud af de tolv artikler, som der var klaget over til UVVU. Udvalget konstaterede, at Indklagede har rettet henvendelse til tidsskrifterne for at få trukket tre af de fire artikler tilbage (artikel 3, 4 og 5). Udvalget valgte derfor ikke at foretage sig yderligere angående disse artikler. I forhold til den resterende artikel (artikel 12) henstillede udvalget, at artiklen enten trækkes tilbage, eller at de mangelfulde oplysninger i artiklen korrigeres i form af et erratum.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 "[RAPPORT]", som også blev sendt til [UNIVERSITET]. I rapporten påstår Klager, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i 12 artikler.

Klagen blev taget under behandling af Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed for sundhedsvidenskabelig forskning (udvalget).

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

Ved e-mail af 25. juni 2013 sendte sekretariatet udkast til afgørelse af 25. juni 2013 i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger 15. august 2013.

Ved e-mail af 15. august 2013 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013.

Ved brev af 15. august og e-mail af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger til afgørelsesudkast af 25. juni 2013. Indklagede anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 22. august 2013 sendte sekretariatet Klagers bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Indklagede. Sekretariatet sendte samtidig Indklagedes bemærkninger af 15. august 2013 til eventuelle afsluttende bemærkninger hos Klager.

Ved e-mail af 13. september 2013 og brev af samme dato modtog sekretariatet Indklagedes afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. september 2013 modtog sekretariatet Klagers afsluttende bemærkninger. Klager anmodede i den forbindelse om foretræde for udvalget.

Ved e-mail af 4. oktober 2013 og brev af samme dato anmodede Indklagede om en frist til at knytte kommentarer til Klagers afsluttende bemærkninger.

Ved e-mail af 16. oktober 2013 og brev af samme dato henstillede Indklagede, at udvalget tog kontakt til tidsskriftet [TIDSSKRIFT 1], idet Indklagede i den forbindelse anførte, at det må antages, at der herved kan fremkomme oplysninger af væsentlig betydning for sagen.



Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Klager afviste formanden for UVVU Klagers anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Klager frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013.

Ved brev af 18. oktober 2013 sendt på e-mail til Indklagede afviste formanden for UVVU Indklagedes anmodning om foretræde for udvalget, idet der ikke var oplyst omstændigheder, der giver grundlag for at antage, at der ved en mundtlig fremstilling af sagen ville kunne tilføres sagen oplysninger eller synspunkter, som parterne ikke allerede har været i stand til at kommunikere i de skriftlige indlæg. Formanden gav i den forbindelse Indklagede frist til at fremkomme med et eventuelt afsluttende skriftligt indlæg senest 8. november 2013. Formanden afviste samtidig at tage kontakt til [TIDSSKRIFT 1], da det ikke fremgik nærmere, hvilke oplysninger der er tale om, samt hvorledes en sådan henvendelse forventes at tilføre sagen væsentligt nyt. Formanden bemærkede hertil, at Indklagede selv kunne tage kontakt til tidsskriftet.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved brev af 23. oktober 2013 anmodede Indklagede formanden for UVVU om at træffe særskilt afgørelse om, hvilke personer der som udvalgsmedlemmer og suppleanter kan medvirke ved sagens behandling, samt hvilket uredelighedsbegreb der skal lægges til grund ved sagens behandling.

Ved brev af 29. oktober 2013 besvarede formanden for UVVU Indklagedes brev af 23. oktober. Formanden oplyste i den forbindelse, at han ikke fandt grundlag for at udskille de pågældende spørgsmål til selvstændig afgørelse, og at spørgsmålene vil blive inddraget i den endelige afgørelse.

Ved brev af 7. november 2013 modtog udvalget Indklagedes afsluttende skriftlige indlæg.

Ved e-mail af 8. november 2013 modtog udvalget Klagers afsluttende skriftlige indlæg.

Udvalget traf afgørelse i sagen første gang den 18. december 2013.

Ved e-mail af 20. december 2013 modtog udvalget kopi af brev fra to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 (i det følgende benævnt "de to medforfattere") til tidsskriftet [TIDSSKRIFT 3], hvor de to medforfattere anfører, at udvalget har taget fejl i afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til selektion af forsøgspersoner i artikel 6 og 7.

Ved e-mail af 3. januar 2014 modtog udvalget kopi af brev fra de to medforfattere til redaktørerne ved tidsskrifterne [TIDSSKRIFT 3] og [TIDSSKRIFT 4]. Som bilag til brevet var vedlagt patientjournaler vedrørende forsøgspersonerne, der optræder i artikel 6, 7 og 10. I brevet anfører de to medforfattere, at udvalgets forståelse af fakta vedrørende artikel 6, 7 og 10 i afgørelse af 18. december 2013 er fejlagtig. De anfører således, at der ikke er sket en selektion af forsøgspersoner i artikel 6 og 7, men at der i artikel 6 og 7 optræder de samme 7 forsøgspersoner, som fik udtaget biopsier i januar 2005, og at der i artikel 10 optræder 14 forsøgspersoner, som ud-



gøres af de 7 forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere 7 forsøgspersoner som fik udtaget biopsier i februar/marts 2006.

Ved e-mail af 3. januar 2014 modtog udvalget til orientering en skrivelse fra Indklagede vedrørende afgørelse af 18. december 2013. Skrivelsen indeholder Indklagedes bemærkninger til afgørelsen af 18. december 2013, herunder bl.a. at udvalget efter Indklagedes opfattelse har taget fejl af fakta vedrørende artikel 6, 7 og 10.

Ved e-mail af 7. januar 2014 modtog udvalget brev af samme dato fra de to medforfattere, hvor de anmoder udvalget om at berigtige afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til artikel 6, 7 og 10, samt om at tilbagetrække brevene fra udvalget til redaktørerne for [TIDSSKRIFT 3] og [TIDSSKRIFT 4].

Ved brev af 3. februar 2014 sendt via e-mail til sagens parter og de to medforfattere anmodede udvalget Indklagede og de to medforfattere om at bekræfte følgende forståelse af fakta vedrørende forsøgspersonerne i artikel 6, 7 og 10 baseret på de informationer, som udvalget havde modtaget fra Indklagede og de to medforfattere i januar 2014:

Styrelsen for Forskning og
Innovation

"I artikel 6 og 7 optræder syv forsøgspersoner (som er de samme personer i de to artikler). Biopsierne fra disse forsøgspersoner blev udtaget den 20. og 21. januar 2005, hvilket fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [DE TO MEDFORFATTERE] (journalen for forsøgsperson nr. 7 indeholder på forsiden datoen 20-10-05. Der er tilsyneladende tale om en skrivefejl her, da blodprøverne på side 2 er dateret 21/01-05. Udvalget antager derfor, at biopsierne også er udtaget 21/01-05 for forsøgsperson nr. 7). Der eksisterede således alene materiale fra syv forsøgspersoner ved udarbejdelsen af artikel 6 og 7.

I artikel 10 optræder fjorten forsøgspersoner. Disse fjorten forsøgspersoner udgøres af de syv forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere syv forsøgspersoner som fik udtaget biopsier den 17. og 20. februar 2006 og den 3. marts 2006, hvilket ligeledes fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [DE TO MEDFORFATTERE]."

Udvalget anmodede samtidig parterne og de to medforfattere om at komme med eventuelle bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne. Følgende fremgik således af brevet af 3. februar 2014 fra udvalget:

"Efter en indledende gennemgang af patientjournalerne, ser det endvidere umiddelbart ud til, at det ikke er alle biopsier fra de fjorten forsøgspersoner i artikel 10, som er blevet undersøgt ved histokemi og PCR og for protein:

- Ved forsøgsperson nr. 3 er feltet for protein i Vastus og Soleus ikke udfyldt
- Ved forsøgsperson nr. 5 er der angivet et minus i feltet for protein i Triceps og et minus i felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus
- Ved forsøgsperson nr. 9 er felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus ikke udfyldt
- Ved forsøgsperson nr. 14 er "ok" streget over i feltet for protein i Triceps, og der er i stedet angivet "No" i dette felt"



Ved brev af 9. januar 2014 sendt via e-mail modtog udvalget de to medforfatteres bekræftelse af udvalgets forståelse af fakta i brev af 3. februar 2014, samt de to medforfatteres bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne.

Ved brev af 10. januar 2014 sendt via e-mail og almindelig post modtog udvalget Indklagedes bekræftelse af udvalgets forståelse af fakta i brev af 3. februar 2014, samt Indklagedes bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne og Indklagedes bemærkninger til en række andre forhold i afgørelsen af 18. december 2013. Indklagede anmodede samtidig udvalget om at genoptage sagen til fornyet behandling.

Ved brev af 10. januar 2014 sendt via e-mail modtog udvalget Klagers bemærkninger til udvalgets læsning af patientjournalerne og Klagers bemærkninger til en række andre forhold i afgørelsen af 18. december 2013.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved e-mails af 26. februar 2014 meddelte udvalget sagens parter, at sagen genoptages.

Ved brev af 24. marts 2014 indsendte Indklagede uopfordret et nyt indlæg i sagen. Indlægget blev ved e-mail af 28. marts 2014 sendt til Klager til orientering.

Ved e-mail af 2. april 2014 indsendte Indklagede kopi af en erklæring underskrevet af 76 forskere vedrørende visse af sagens klagepunkter.

Ved e-mail af 8. april 2014 indsendte Klager uopfordret et indlæg som svar på Indklagedes indlæg af 24. marts 2014.

Både Klager og Indklagede har under genoptagelsen anmodet om at få foretræde for udvalget. Disse anmodninger er afslået ved breve af 6. maj 2014 fra formanden for udvalget.

Ved e-mail af 22. april 2014 indsendte Indklagede kopi af et blog-indlæg forfattet af en dansk professor og redaktør omhandlende rækkefølgen af forfattere på en videnskabelig artikel. Indklagede indsendte samme dag via e-mail kopi af samme professors kommentar til en artikel vedrørende forfatteransvar og forholdet til ICMJE's¹ regler herom. Ved e-mail af 7. maj 2014 indsendte Indklagede kopi af en e-mail fra ICMJE til den pågældende professor angående ICMJE's fortolkning af kriterierne for forfatterskaber.

Ved e-mail af 9. maj 2014 sendte sekretariatet for UVVU udkast til afgørelse efter genoptagelse af sagen i høring hos sagens parter med frist for bemærkninger 1. juni 2014.

Ved e-mail af 26. maj 2014 modtog sekretariatet en anmodning fra Indklagede om forlængelse af fristen for indgivelse af høringssvar. Fristen blev på denne baggrund forlænget til 8. juni 2014. Ved e-mail af 6. juni 2014 anmodede Indklagede om en yderligere kort forlængelse af fristen til 10. juni 2014 på grund af Pinse. Fristen blev derfor forlænget til 10. juni 2014.

¹ International Committee of Medical Journal Editors



Ved e-mail af 9. juni 2014 modtog sekretariatet Klagers bemærkninger til afgørelsesudkast af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen.

Ved e-mail af 10. juni 2014 modtog sekretariatet Indklagedes bemærkninger med bilag til afgørelsesudkast af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen. 11. juni 2014 modtog sekretariatet endvidere to yderligere bilag fra Indklagede som var omtalt i Indklagedes høringssvar af 10. juni 2014.

5 Parternes påstande og anbringender

I det følgende gengives de væsentligste af parternes mange påstande og anbringender. De uddybende bemærkninger, som fremgår af parternes uopfordret indsendte indlæg (af henholdsvis 24. marts og 8. april 2014) gengives alene i det omfang, der er tale om nye væsentlige forhold. Udvalget forholder sig endvidere ikke nærmere til den erklæring af 2. april 2014, som er indsendt af Indklagede, da den ikke findes at være af betydning for den konkrete sag.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

I afsnit 5.14 gengives parternes synspunkter fra høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 i genoptagelse af sagen.

5.1 Generelt

5.1.1 Klagers påstande og anbringender

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

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

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

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

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

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



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

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

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at seniorforfatteren til en artikel bærer det overordnede ansvar for artiklen. Klager gør således gældende, at Indklagede bør bebrejdes, at Indklagede ikke som seniorforfatter var opmærksom på og korrigerede de mange forhold i artiklerne, der efter Klagers opfattelse kunne give anledning til mistanke om uredelighed.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager med henvisning til Vancouver-reglerne² endvidere gældende, at forfatterne til en artikel skal oplyse, om de har anvendt artiklens aktuelt benyttede forsøgspersoner tidligere. Klager anfører til støtte herfor, at denne gennemsigtighed i høj grad må kræves under hensyn til prøvematerialets holdbarhed. I den forbindelse gør Klager gældende, at Indklagede selv har indrømmet, at det er de samme forsøgspersoner, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 ("exercise-study") og i artikel 6, 7 og 10.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at det ikke bør have betydning for udvalgets uredelighedsvurdering, om et tidsskrift har accepteret en rettelse af oplysninger i en given artikel ved udstedelse af et erratum.

5.1.2 Indklagedes påstande og anbringender

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

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

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

² International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (nu "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals").



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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

Indklagede påstår i denne forbindelse, at Klager er forvirret omkring basale endokrinologiske termer. Ifølge Indklagede er autokrin signalering en form for signalering, hvor en celle udskiller et hormon eller en kemisk budbringer, der binder til autokrine receptorer på samme celle, hvilket fører til ændringer i cellen. Parakrin signalering er en form for celsignalering, 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.



Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at det er det samme forsøgsmateriale, der anvendes i artikel 1, 3, 4 og 5 og i artikel 6, 7 og 10. Indklagede gør gældende, at det ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, at der ikke i disse artikler er henvist til, at samme forsøgsmateriale er anvendt i de respektive andre artikler. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:

- I forbindelse med et forskningsprojekt er der udtaget biopsier, der er delt i flere samples, så der kan udføres forskning på hver enkelt sample. Der er således ifølge Indklagede tale om, at samples udtaget samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Disse samples skal beskrives i hvert enkelt projekt, hvilket kan ske direkte eller evt. indirekte ved en henvisning til oplysninger om tidligere projekt.
- Med henvisning til en skrivelse fra 70 danske forskere bilagt Indklagedes høringssvar gør Indklagede gældende, at det ikke er praksis ved ovennævnte procedure at henvise til tidligere anvendelse af prøvematerialet i hver enkelt artikel, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge. Indklagede henviser endvidere til eksemplerne i høringssvaret, hvoraf det ifølge Indklagede fremgår, at en række anerkendte forskere anvender samme praksis som Indklagede og således ikke eksplicit oplyser om tidligere anvendelse af samme prøvemateriale.
- Det må efter Indklagedes opfattelse afvises, at der er et krav i Vancouver-reglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner.
- Ifølge Indklagede kan det ikke antages, at læseren af artikler som de foreliggende har en forventning om, at der er anvendt 'originalt' materiale.
- Ifølge Indklagede er der ingen statistiske problemer, ej heller hvad angår massesignifikans, ved at anvende samme biologiske materiale til testning af forskellige hypoteser, som publiceres i forskellige artikler.
- Indklagede anfægter udvalgets vurdering om, at det har betydning for forsøgsomstændighederne, at der oplyses om tidligere anvendelse af det biologiske materiale. Indklagede gør hertil gældende, at der tages højde for dag-til-dag variation ved muskelbiopsier til IHC og at nedbrydning af materialet ikke er et problem, at genbrug af materiale til mRNA-målinger ikke metodologisk har indflydelse på forsøgsresultaterne af de indklagede studier, og at det naturligvis er væsentligt, at biologisk materiale opbevares efter forskrifterne herfor, men at krydshenvisninger ikke i sig selv bidrager til at give læseren væsentlig specifik viden herom.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at der i forhold til de upræcise oplysninger, der optræder i artikel 3 og 12, og de modstridende oplysninger, der optræder i artikel 9, alene er tale om fejl og ikke uredelighed, og dette synspunkt finder ifølge Indklagede støtte i, at de pågældende tidsskrifter har accepteret, at fejlene rettes ved errata.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægter Indklagede udvalgets vurdering af, at Indklagede burde have opdaget billedmanipulation i artikel 1, 3 og 4. Til støtte herfor anfører Indklagede følgende:



- Indklagede bestrider udvalgets vurdering af, at figurteksternes omtale af kvantitative forskelle burde have givet Indklagede anledning til at undersøge billederne nærmere. Indklagede anfører, at udvalget har misforstået Indklagedes opfattelse af IHC-metoden. Indklagede er således af den opfattelse, at IHC-metoden ikke som sådan er kvantitativ, dvs. at metoden ikke giver en numerisk endsige akkurat mængde eller koncentration, men derfor kan man godt med øjet se eksempelvis "increased expression". Ifølge Indklagede er de vendinger, der anvendes i figurteksterne, præcis sådanne vage udtryk, som ofte anvendes i forbindelse med kvalitative eller semikvantitative analyser, og dette giver således ikke anledning til særligt at undersøge figurerne nærmere.
- Indklagede havde på tidspunktet for artiklernes tilblivelse ingen mistanke om, at [MEDFORFATTER] (Herefter betegnet "Medforfatter 1"), der ifølge Indklagede forestod IHC i artiklerne, skulle have manipuleret med de pågældende billeder. De pågældende IHC-resultater var endvidere ikke i modstrid med, hvad man i videnskabelig sammenhæng kunne have forventet.
- Indklagede havde ikke en seniorrolle i forhold til Medforfatter 1.
- Indklagede giver en kronologisk gennemgang af de omstændigheder, der førte til anmeldelse til UVVU af de pågældende artikler og Medforfatter 1's påståede uredelighed. Ifølge Indklagede viser denne gennemgang, at det var utrolig svært at opdage billedmanipulationen, og at det derfor ikke kan karakteriseres som groft uagtsomt, at Indklagede ikke opdagede manipulationerne.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 bestrider Indklagede at have haft et særligt ansvar som 'ledende seniorforfatter'. Indklagede gør således gældende, at Indklagede i forhold til de relevante artikler alene har været sidsteforfatter (ikke af alle) og i visse tilfælde korresponderende forfatter, men Indklagede har ikke haft en særlig rolle som 'garantor', som dette udtryk anvendes i Vancouver-reglerne. Indklagede gør endvidere gældende, at det ikke kan inddrages i ansvars-vurderingen, om Indklagede har været korresponderende forfatter eller ej. Indklagede anfægter således udvalgets vurdering af, at Indklagede har handlet groft uagtsomt.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke kan deltage i sagens behandling, idet uddannelses- og forskningsministeren efter Indklagedes opfattelse ikke havde hjemmel til at forlænge disse medlemmer (og for Jens Overgaards vedkommende suppleant) til færdiggørelse af sagen efter udløb af deres beskikkelsesperiode den 31. januar 2012. Indklagede har den 16. oktober 2013 anlagt retssag mod uddannelses- og forskningsministeren og udvalget med påstand om, at de pågældende medlemmer og suppleant ikke er/var berettiget til at deltage i sagens behandling, og Indklagede har henstillet, at udvalget sætter sagen i bero på udfaldet af retssagen.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at udvalget ved vurderingen af artiklerne i sagen skal anvende det uredelighedsbegreb, der var gældende på tidspunktet for artiklernes tilblivelse. Indklagede gør hertil gældende, at der er sket en væsentlig skærpelse af begrebet over tid, bl.a. således at den tidligere utilbørlighedsbetingelse er slettet og begrebet "alvorli-



ge brud på god videnskabelig praksis” er blevet inddraget under definitionen af videnskabelig uredelighed.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfører Indklagede, at afgørelsesudkastet ikke indeholder en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2.

5.2 Artikel 1

5.2.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: “[ARTIKEL 1]”

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 ([REFERENCE ARTIKEL 1]). Disse fund blev ikke nævnt.

Klager gør gældende, at fundet af et toppunkt i mRNA ved træningens slutning passer godt med et toppunkt i intramyocellular IL-6-protein 3 timer senere, men – igen – at dette fund ikke kunne evalueres ud fra de præsenterede sparsomme IHC-data. Der er efter Klagers opfattelse mulighed for, at evalueringen af IL-6-farvningerne var påvirket af viden om mRNA-fundene i nuværende eller tidligere undersøgelser.

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



proteinudtrykket i hvilende muskelceller og fordelingen mellem forskellige fibertyper (jf. kommentarer til artikel 6 nedenfor).

Klager gør gældende, at selvom de nævnte data havde været korrekte, ville de ikke kunne begrunde konklusionen. Ifølge Klager blev der fundet en akkumulering af IL-6 i muskelceller, hvorimod en 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 [FORSKNINGSCENTER 1] den 19. juni 2003, dvs. før artiklen blev godkendt til offentliggørelse.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 Medforfatter 1, der udførte IHC-analysen, evaluering og datapræsentation. Indklagede påstår, at idet IHC ikke er en kvantitativ metode, er det klart, at udtrykket "signifikant" anvendes i sin ikke-statistiske betydning, dvs. vigtig, betydningsfuld, omfattende, stor.

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

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



Indklagede anfører, at [REFERENCE ARTIKEL 1] 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 [FORFATTERNE AF REFERENCE ARTIKEL 1] var publiceret. Dette gav ifølge Indklagede et hurtigere og langt mere følsomt system til bestemmelse af mRNA-niveauer, der muliggør påvisning af lav-niveau transkripter. På denne baggrund påstår Indklagede, at det derfor nu er muligt at bestemme prætræningsniveauer af cytokiner. Indklagede anfører, at den første fastlæggelse af, at IL-6-mRNA steg i human skeletmuskulatur målt ved qPCR, blev udført af [FORSKER 1]-gruppen og samtidig var katalysator for samarbejdet mellem Indklagede og [FORSKER 1].³

Indklagede gør gældende, at kritikken ikke kan accepteres. Da IL-6-mRNA-niveauer ifølge Indklagede indtil dette tidspunkt alene var fundet i muskelvævet, ønskede forfatterne at vurdere, om IL-6-mRNA blev omsat til protein, og om det var til stede i 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

Indklagede påstår, at det står klart, at Klager demonstrerer en væsentlig mangel på viden med hensyn til den biologiske rolle af muskel-afledt IL-6. Det myokine IL-6 udøver ifølge Indklagede større autokrine og/eller parakrine virkninger inde i selve musklen, og dette er blevet påvist i talrige publikationer ikke mindst med hensyn til IL-6's evne til at øge fedtoksination i skeletmuskel. Kinetikken af trænings-induceret IL-6-protein-udtryk i den foreliggende undersøgelse er ifølge Indklagede helt i overensstemmelse med den kendsgerning, at IL-6 er akkumuleret i muskel-celler efter træning og efter toppunktet i IL-6-frigivelse fra musklen.

Indklagede gør gældende, at Indklagede ikke genkalder sig den diskussion, som Klager henviser til i forbindelse med et møde på [FORSKNINGSCENTER 1].

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

³ [REFERENCE ARTIKEL 2]



IL-6-protein, hvorfor forfatterne analyserede IL-6-mRNA på en undergruppe af personer med henblik på at bekræfte adskillige tidligere undersøgelser. Indklagede gør gældende, at forfatterne ikke gav nogen data for den hvilende kontrolgruppe, og derfor blev en one-way ANOVA statistisk analyse anvendt.

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

Indklagede gør gældende, at de vigtigste resultater var, at muskelfibre kunne udtrykke IL-6-protein som reaktion på sammentrækning. Forskellen med hensyn til muskelfibre mentes ifølge Indklagede at skyldes en forskel i motionsprotokoller, f.eks. at de fibre, der blev rekrutteret under træningen, også ville udtrykke IL-6. Den tanke, at IL-6 udtrykkes og produceres af muskelceller, er ifølge Indklagede blevet understøttet af flere efterfølgende undersøgelser.⁴

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at Medforfatter 1 var førsteforfatter af artiklen og må anses som seniorforfatter.

5.3 Artikel 2

5.3.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: "[ARTIKEL 2]"

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

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

⁴ [REFERENCER TIL ARTIKLER].



patienter. Forskellen mellem grupperne i forholdet mellem IL-6-forbruget og dets frigivelse i benet blev ikke forklaret nærmere.

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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. $25,9 \pm 0,3$, kontrolgruppe, kg/m² (enhed forkert angivet) og maksimal effekt (150 ± 3 vs. 140 ± 3 W). Alligevel synes værdierne ifølge Klager at variere. Klager påstår, at blodgennemstrømningen i benet i overensstemmelse med denne antagelse også syntes at være lavere (20 %) hos kontrolpersonerne under træning ved 50 % af maksimal effekt end hos vitaminbehandlede personer (fig. 1).

5.3.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig 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 femoralveneprov



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.⁵

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

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

⁵ For gennemgang og metaanalyse henviser Indklagede til [REFERENCE ARTIKEL 3].



ens qPCR- og IHC-resultater, men forskellige IL-6-frigivelsesdata, når man sammenligner de to grupper.

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 [REFERENCE ARTIKEL 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 [TIDSSKRIFT 2] - 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 fibertype-specifikke 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 $\delta\delta$ -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.-AFHANDLING]) 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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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: "[ARTIKEL 3]".

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

Klager gør endvidere gældende, at i artiklerne 1 og 4 gennemførte 18 forsøgspersoner (12 trænende og 6 hvilende) en protokol identisk med den, der anvendtes i den foreliggende undersøgelse (træning og gentagne biopsier i 24 timer). Karakteristika for personer i de tre artikler var ifølge Klager bemærkelsesværdigt ens (alder, højde, vægt og maksimale iltoptagelse) – et forhold, der fører til spørgsmålet om, hvorvidt personer (og følgelig vævsprøverne) anvendt i den foreliggende undersøgelse var en undergruppe af de personer, der deltog i artikel 1 og 4. Klager påstår, at materialet undersøgt i de tre artikler dybest set er identisk.

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

Vedrørende IHC anfører Klager, at data blev illustreret ved et snit farvet for IL-8-protein fra hvert af de seks tidspunkter, hvor en muskelbiopsi blev udtaget (fig. 2). Hertil blev to snit 2-4 gange forstørret, og et snit farvet for forskellige fibertyper vist. Klager gør gældende, at det ikke blev angivet, hvorledes snittene blev udvalgt,



dvs. fra en eller flere personer, eller vurderet (af én undersøger? blindet?). Klager påstår endvidere, at snittene alle var af ringe kvalitet og ikke bekræftede teksten, hvori det angives, at IL-8 blev udtrykt i cytoplasma, membraner (hvilke?), cellekerner, og periodisk (betydning?) i endotelet.

Klager påstår, at det i teksten (s. 511) blev oplyst, at der 21 timer⁶ 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 timer⁷, 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

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

⁶ Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

⁷ Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.



Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at i forhold til rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for baselværdier ikke angivet.

5.4.2 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 til sine bemærkninger under "Generelt" (og tabel 1) med hen-
syn til studiepopulation.

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

Indklagede anfører, at forfatterne gjorde den antagelse i diskussionen, at stignin-
gen i muskulær IL-8-mRNA svarede til, at IHC-billedet viste en stigning i musku-
lær 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 ([REFERENCE
ARTIKEL 5]). 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 ([REFERENCER TIL ARTIKLER]). Derfor er det ifølge Indkla-
gede 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 plasma-
strømning ved beregningen af nettofrigivelse af IL-8 på tværs af det arbejdende
ben, hvilket ifølge Indklagede er den korrekte måde at udføre målingen på.



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

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

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

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

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

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at den manglende præcision i angivelsen af antallet af forsøgspersoner alene er en fejl og ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører således, at det fremgår tydeligt fra selve teksten i resultatafsnittet og i figurteksterne til figur 1 og 3, samt af selve figuren, at der er tale om exercise-gruppen og figurteksternes $n=6$ refererer hertil. Indklagede anfører endvidere, at forfatterne har skrevet forkert i resultatafsnittet, hvor der skrives $n=12$ i stedet for $n=11$.

5.5 Artikel 4

5.5.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: "[ARTIKEL 4]".

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



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

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

Ifølge Klager blev det nævnt på s. 480, at mRNA-niveauer næppe var påviselige, dvs. at de grundlæggende ikke kunne kvantiteres i hvile, men ikke desto mindre blev antal gange øgning ved motion beregnet, og Ct-værdier burde ifølge Klager have været medtaget.

Klager gør gældende, at konklusionen i abstrakt og i begyndelsen og slutningen af diskussionsafsnittet om, at MT-mRNA udtrykkes i både type 1 og 2 muskelfibre efter træning, ikke retfærdiggøres af resultaterne, fordi "*in situ hybridisering*" ikke blev udført.

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at basalværdier som i denne artikel angiveligt ikke er kvantiterbare, og dette medfører ifølge Klager, at det er åbenlyst betænkeligt at anvende foldændringer.

5.5.2 Indklagedes påstande og anbringender:

Indklagede har påstået sig 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/Glycerinaldehyde 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at det ikke kan anerkendes, at oplysningerne om forsøgspersoner i artiklen er behæftet med fejl. Indklagede anfører i den forbindelse, at målinger for MTmRNA-udtryk alene blev udført på elleve personer, hvilket efter Indklagedes opfattelse beskrives i figur 1, hvor det klart fremgår, at der for denne undersøgelse er tale om $n=6$ (exercise) og $n=5$ (rest). Indklagede gør gældende, at grunden hertil er, at materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret og således kun var til rådighed for så vidt angik $n=6$ (exercise) og $n=5$ (rest).

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Medforfatter 1 er artiklens førsteforfatter og har en særlig interesse i artiklens emne. Ifølge Indklagede stod Medforfatter 1 for indsendelse af artiklen og korrespondancen med tidsskriftet. På denne baggrund må Medforfatter 1 efter Indklagedes opfattelse anses som seniorforfatter af artiklen.

5.6 Artikel 5

5.6.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen: "[ARTIKEL 5]"

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 vævs-materiale var identiske i de fire undersøgelser.



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

Hvis materialet til de 4 artikler kom fra den samme eksperimentelle undersøgelse, blev dette ifølge Klager ikke nævnt i artikel 5, og artiklerne 3 og 4 blev ikke citeret, mens henvisningen til artikel 1 ikke nævner et tæt forhold til den nærværende undersøgelse.

Klager påstår, at recombinant humant IL-6 eller saltvand blev indsprøjtet i arteria femoralis i det andet studie, hvilket ifølge Klager synes at være en uetisk fremgangsmåde, hvis det ikke er begrundet i et andet formål end det i den nærværende undersøgelse.⁸ Det blev ikke nævnt, hvorfra blodprøverne blev taget. Klager henviser til en forudgående undersøgelse af "*FFA kinetics*" fra Indklagedes laboratorium, hvor arteria femoralis blev anvendt til infusioner identiske med dem i den foreliggende undersøgelse, mens blod blev udtaget fra den anden arteria femoralis, ([ET AL-ARTIKLEN]). 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Klager gør gældende, at det snit, som anvendes til at illustrere IL-6-receptor tilstedeværelsen 21 timer efter IL-6-infusion (fig. 3D)⁹, er det samme snit, der anvendes i artikel 3 for at illustrere tilstedeværelsen af IL-8 i muskel før (fig. 2A) og 21 timer efter (fig. 2G) træning. Det blev ifølge Klager ikke anført, hvordan snittene blev udvalgt til illustration (f.eks. om de repræsenterer den samme person på alle tidspunkter?) og heller ikke, hvordan de blev evalueret (f.eks. "blindet", af mere end en undersøger?).

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

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

⁸ Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at Klager ikke har ønsket at klage over det etiske aspekt i forbindelse med artikel 5. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.

⁹ Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Udvalget lægger således til grund, at det snit, som Klager refererer til, er 24-timer-snittet og ikke som anført af Klager et 21-timers-snit, der ikke eksisterer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.



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

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

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

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager gældende, at ved rapporteringen af mRNA som antal gange øgning blev variationen for baselværdier ikke angivet.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved høringen over afgørelsesudkast af 25. juni 2013 gør Klager endvidere gældende, at forsøgspersonerne i "infusions-studiet" i artiklen er de samme som optræder i en tidligere artikel,¹⁰ uden at denne tidligere anvendelse oplyses i nærværende artikel.

5.6.2 Indklagedes påstande og anbringender:

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

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

¹⁰ [ET AL-ARTIKLEN].



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".

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Det er Indklagedes opfattelse, at dette afsnit er selvforklarende.

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

Indklagede bemærker, at forfatterne har ikke-publicerede data, der viser, at humane muskelbiopsier og humane primære muskelcellekulturer udtrykker IL-6-receptorprotein målt ved Western blot ([FORSKER 2] 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: "[ARTIKEL 6]".

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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 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 [FORSKNINGSCENTER 2]-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 "[ARTIKEL 7]".

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

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

5.8.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig 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 "[ARTIKEL 8]".

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".

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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.

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.

Klager anfører endvidere, at artiklen konkluderer, at 21 timer efter træning¹¹ var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til niveauet før træning. Dette er ifølge Klager i modstrid med figur 2.

¹¹ Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her, og der skal således efter udvalgets opfattelse stå 24 timer og ikke 21 timer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da "exercise"-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.



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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

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



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

Indklagede gør gældende, at forfatterne er overbeviste om, at træning opregulerer udtrykket af CXCR2-mRNA-niveauer, da de har reproduceret disse resultater i museeksperimenter, hvor der demonstreres en robust forøgelse af CXCR2 i skeletmuskelen ([INDKLAGEDE] 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 "[ARTIKEL 9]".

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

Klager gør gældende, at rationale 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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-8¹² er 2-4 gange højere i abstraktet end i figur 1.

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

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

5.10.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig renset for klagen om videnskabelig uredelighed.

¹² Udvalget bemærker, at Klager tilsyneladende skriver forkert her. Det er således udvalgets opfattelse, at der skal stå "IL-18" i stedet for "IL-8".



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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

Indklagede erkender, at IL-18-niveauerne i abstraktet og figur 1 ikke stemmer overens. Indklagede anfører, at forfatterne er meget bekymrede og undskyldende overfor det faktum, at de ikke opdagede denne fejl noget før. Indklagede påstår, at forfatterne af artiklen lavede to analyser af plasma-IL-18, fordi der pga. tekniske fejl manglede værdier i den første analyse. Indklagede gør gældende, at de må have blandet de to analyser sammen ved en fejl, således at resultaterne fra analyse nr. to optræder i abstraktet og analyse nr. 1 optræder i figur 1. Indklagede anfører, at forfatterne vil skrive et erratum til tidsskriftet.¹³

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

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

Indklagede påstår, at P-værdier fremgår af resultatafsnittet.

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 ([REFERENCE ARTIKEL 6]), 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.

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



Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at forskellen i angivne niveauer for IL-18 i abstraktet og figur 1 beror på en fejl, der skyldes, at resultaterne fra en delvist mislykket analyse blev benyttet i figur 1. Indklagede anfører, at udvalget ikke har gengivet Indklagedes forklaring vedrørende dette punkt korrekt. Om interassay-variationen gør Indklagede gældende, at denne selvsagt ikke stemmer overens med de niveauer, der er angivet i figur 1, da disse niveauer stammer fra en kasseret analyse. I tilknytning hertil anfører Indklagede, at laboratoriets interassay-variationskoefficienter er beregnet på baggrund af et større materiale med inklusion af IL-18-ELISA-analyser, der er foretaget over lang tid og under samme forsøgsbetingelser. Den omhandlede fejl er ifølge Indklagede allerede berigtiget ved et erratum til artiklen, hvilket efter Indklagedes opfattelse understøtter, at der alene har været tale om en fejl og ikke uredelighed.

5.11 Artikel 10

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 "[ARTIKEL 10]".

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 støttedata 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)

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

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

5.12 Artikel 11

5.12.1 Klagers påstande og anbringender



Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen "[ARTIKEL 11]".

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

Ifølge Klager fandt man i artiklen en 'kløvet' form af TNF- α -protein i muskel i tillæg til membranbundet proTNF- α , og ifølge teksten og de viste blots (fig. 2) var mængderne af proTNF større end dem i den kløvede form. Klager påstår, at dette er i modstrid med figur 2B og C, hvor værdier blev udtrykt i forhold til β -actin-protein, og hvor den omvendte relation ser ud til at gælde. Klager gør endvidere gældende, at det fremgår af resultat- og diskussionsafsnittet, at niveauer for begge former var højere hos diabetikere end hos kontrolpersoner, og at TNF- α var forhøjet i diabetikerens 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Klager gør gældende, at spredningen på estimatet for adskillige variable var meget lille. Klager påstår således, at det i lyset af de små spredninger er overraskende, at det var muligt at etablere signifikante sammenhænge, f.eks. var 95 % "confidence interval" for sTNFR2 mindre end 2 % i raske forsøgspersoner, og alligevel blev denne variabel signifikant korreleret med HOMA2-IR.

5.12.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

5.13 Artikel 12

5.13.1 Klagers påstande og anbringender

Klager har under sagen påstået, at Indklagede har foretaget en række handlinger, der kan karakteriseres som videnskabeligt uredelige under udarbejdelse og afrapportering af forskningsresultater i artiklen "[ARTIKEL 12]".

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

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

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

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



indhold og billedkontrast varierer betydeligt mellem baner/tidspunkter for vævsprøverne.

I forbindelse med at C2C12 "myotubes" blev elektrisk stimuleret til sammentrækning in vitro i timer, påstår Klager, at forfatterne ikke diskuterer 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.

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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

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

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

5.13.2 Indklagedes påstande og anbringender

Indklagede har påstået sig 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.

Indklagede anfører, at forfatterne vil gøre det pågældende tidsskrift opmærksom på ovenstående.¹⁴

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

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

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

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

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

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.

¹⁴ Udvalget konstaterer, at der den 10. januar 2012 er udstedt et erratum til artiklens metodeafsnit.



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

Indklagede gør gældende, at der intet misledende er ved, at y-aksen i figur 4 ikke starter ved 0. Indklagede påstår, at forfatterne ikke forsøgte at skjule, at 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.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede gældende, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med korrekturlæsning af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen til dels falder ud af metodebeskrivelsen, og således ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører hertil, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Indklagede anfører til støtte for, at der alene er tale om en fejl, at tidsskriftet har accepteret at rette de pågældende mangler gennem udstedelse af et erratum. Indklagede påstår, at fejlen i metodebeskrivelsen er et spørgsmål om forskningens kvalitet, hvilket efter Indklagedes opfattelse medfører, at dette spørgsmål falder uden for udvalgets kompetenceområde.

Ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 gør Indklagede endvidere gældende, at Indklagede ikke er sidsteforfatter af artiklen, og at udvalgets argumentation vedrørende 'ledende seniorforfatter' derfor ikke holder.

5.14 Parternes påstande og anbringender i forbindelse med genoptagelse af sagen til fornyet behandling

Nedenfor gengives parternes bemærkninger til UVVU's brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling, dvs. inden høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen, i det omfang bemærkningerne måtte indeholde nye oplysninger af betydning for sagen (afsnit 5.14.1 og 5.14.2). I det følgende gengives endvidere parternes synspunkter i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen (afsnit 5.14.3 og 5.14.4).



Indledningsvist bemærkes, at de to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 anfører følgende i deres brev til UVVU af 9. februar 2014:

"Bemærkninger til UVVU's gengivelse af fakta vedrørende biopsimaterialet i de tre artikler omtalt i brevet sendt med e-mail den 3. februar 2014 fra UVVU...

UVVU's gengivelse skrevet med kursiv.

Dette er korrekt.

UVVU's spørgsmål til biopsimaterialet i artikel 10 efter den indledende gennemgang.

Ved udtagningen af muskelbiopsierne blev biopsien forsøgt delt i tre dele, alt efter tiltænkt analyse: immunhistokemi mærket "histo", real-time PCR mærket "PCR" og lysat til proteinbestemmelse mærket "Protein". Denne opdeling refererer kun til, hvilke prøverør biopsistykkerne opbevares ved. Muskelstykket til immunhistokemi indlejres og fryses efter en særskilt procedure, hvorimod muskelstykkerne til "PCR" og "Protein" bliver frosset i flydende nitrogen og efter samme procedure. Det vil sige, hvis muskelbiopsien var stor, blev den delt i 3 prøverør, mærket "histo", "PCR" og "Protein". Hvis biopsien var lille, blev den delt i 2 dele. "Histo" delen blev indlejret særskilt, og resten af biopsien frosset i flydende nitrogen i enten prøverøret mærket "PCR" eller "Protein". Derved kan man, når alle biopsierne er udtaget, danne sig overblik materialet. Men man kan ikke ud fra mærkningen af prøverørene konkludere, hvilket analyser der senere er blevet udført.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Dette forklarer, hvorfor der ikke er afkrydset ved følgende:

- Forsøgsperson 3 for vastus og solues i feltet "Protein".
- Forsøgsperson 5 for triceps i feltet "Protein".
- Forsøgsperson14 for triceps i feltet "Protein".

Ved person 5 er skrevet "minus" udfor soleus biopsien, da denne ikke lykkedes at udtage, og derfor aldrig har eksisteret, som bemærket af [Klager] i artikel 7.

Ved forsøgsperson 9, er der ikke udfyldt hverken "Histo", "PCR" eller "Protein" ud for soleus. Felterne er ikke blevet udfyldt, men forsøgsperson 9's soleus biopsi er blevet udtaget og analyseret for både PCR og Protein i artikel 10."

5.14.1 Klagers påstande og anbringender inden høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Klager anfører, at patientjournalerne¹⁵ alle bærer overskriften "TNF, IL-18 and fibertypes". Klager gør gældende, at dette ikke stemmer overens med artikel 10, der omhandler IL-15. Dette kunne ifølge Klager afspejle, at retningslinjerne for Good Laboratory Practice ikke er fulgt, eller at de forsøgspersoner, der faktisk indgik i artikel 10, ikke er indeholdt i materialet.

Klager gør videre gældende, at det fremgår af patientjournalerne, at forsøgsperson nr. 3 og 5 ikke kan have bidraget til cytokinmålinger af de tre undersøgte muskler i

¹⁵ I artiklerne i denne afgørelse anvendes terminologien 'patientjournaler' som beskrivelse af registreringsarkene for forsøgspersoner.



artikel 6, da protein til bestemmelse heraf mangler. Klager gør hertil gældende, at person 5 ikke kan have bidraget til bestemmelse af mRNA og histokemi for soleus-muskel i artikel 6 og 7, da det fremgår af patientjournalerne, at de hertil fornødne PCR- og histokemi-analyser ikke blev udført.

Klager påstår, at angivelsen af n=14 i artikel 10 ikke stemmer overens med oplysningerne i patientjournalerne på grund af de ovennævnte mangler vedrørende forsøgsperson nr. 3 og 5, og idet det fremgår af journalerne, at der ikke foreligger PCR- eller proteinmålinger af soleus-muskel for forsøgsperson nr. 9, og heller ikke foreligger proteinmålinger af triceps-muskel for forsøgsperson nr. 14.

Klager gør endvidere gældende, at læseren af artikel 10 må antage, at det undersøgte biopsimateriale er indhentet inden for en kortere periode med specifik henblik på de beskrevne undersøgelser, men i realiteten er materialet indhentet i to omgange med over et års mellemrum og med umiddelbart forskelligt formål. Læseren gives ifølge Klager således ikke mulighed for at overveje betydningen heraf for artiklens resultater, herunder at materialet ifølge Klager formentligt har været optøet i forbindelse med artikel 6 og 7 og derefter nedfrosset igen.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

5.14.2 Indklagedes påstande og anbringender inden høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Indklagede anfører, at UVVU's gengivelse af fakta i brev af 3. februar 2014 (gengivet under afsnit 4 Sagsfremstilling) er korrekt. Indklagede gør gældende, at der i artikel 6 og 7 indgår 7 forsøgspersoner, og at disse 7 forsøgspersoner suppleres af yderligere 7 personer i artikel 10, således at der i artikel 10 indgår 14 forsøgspersoner.

Indklagede henviser til de to medforfatteres korrespondance og materiale indsendt til UVVU. Indklagede gør gældende, at muskelbiopsien enten blev delt i 3 prøverør, mærket "Histo", "PCR" og "PROTEIN", hvis den var stor eller i to dele, hvis den var lille, hvorefter "Histo" delen blev indlejret særskilt og resten af biopsien frosset i flydende nitrogen i enten prøverøret mærket "PCR" eller "Protein". Indklagede gør hertil gældende, at det derfor ikke kan udledes, at en analyse ikke er udført, når der i patientjournalerne ikke er sat kryds i eksempelvis "Protein" eller "PCR", hvilket gælder for forsøgsperson nr. 3, 5 og 14.

Indklagede anfører, at det ikke lykkedes at udtage en biopsi fra soleus for forsøgsperson nr. 5, hvilket udvalget også har taget stilling til i afgørelsen af 18. december 2013 og fundet, at dette ikke var udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede anfører endvidere, at forsøgsperson nr. 9 fik udtaget og analyseret biopsi fra soleus, selvom dette ikke er angivet i patientjournalen.

Indklagede påstår sammenfattende vedrørende biopsierne i artikel 6, 7 og 10, at prøver for alle 14 forsøgspersoner (3 biopsier fra hver person bortset fra den ene person, hvor der manglede biopsi fra soleus-musklen) er analyseret med PCR og for protein. Indklagede gør hertil gældende, at der udelukkende er udført immunhistokemi for IL-15 for de første 7 forsøgspersoner, hvilket angives i Figur 2 i artiklen.

Indklagede gør på baggrund heraf gældende, at der ikke er foretaget selektion i artikel 6, 7 og 10.



Indklagede påstår, at udvalget i afgørelse af 18. december 2013 drager en fejlagtig konklusion om selektion i artikel 4. Indklagede gør gældende, at nogle analyser alene er udført på 11 forsøgspersoner ud af et samlet antal på 18 forsøgspersoner i artiklen, da det biologiske materiale fra de 18 personer ikke rakte til, at de pågældende analyser kunne udføres på alle forsøgspersonerne.

Indklagede gør hertil gældende, at den pågældende forskning vedrører integrativ fysiologi, og ifølge Indklagede kan human integrativ fysiologi ikke tolkes med de standarder, der eksempelvis gælder for epidemiologisk og klinisk forskning. Inden for integrativ fysiologi er det således ifølge Indklagede reglen snarere end undtagelsen, at man ikke er i stand til at udføre samtlige analyser på alle prøver. Indklagede anfører i den forbindelse, at forsøgspersonerne er udvalgt efter kriterier, der sigter mod at etablere en særdeles homogen gruppe, hvilket medfører, at en reduceret n-værdi ikke fører til signifikant afvigende karakteristika, hvorfor en særskilt beskrivelse af den reducerede forsøgsgruppe efter Indklagedes opfattelse ikke er nødvendig. Indklagede henviser til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at gængs praksis inden for Indklagedes forskningsfelt er fulgt i artikel 4.

I forhold til afsnittet vedrørende genanvendelse af biopsimateriale i afgørelsen af 18. december 2013 anfører Indklagede, at der er stor uenighed i forskerkredse om, hvornår krydsreferencer skal anvendes. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at udeladelse af krydsreferencer er gængs praksis. Indklagede anfører hertil, at det er højest besynderligt, at udvalget i afgørelsen af 18. december 2013 har valgt at skærpe forholdet på dette område til ”forsætligt uredeligt”, fordi Indklagede har fremført, at den anvendte praksis er almindelig og valgt bevidst.

I forhold til vurderingen af den fejlagtige beskrivelse af en forsøgsgruppe i artikel 12 i afgørelse af 18. december 2013 medgiver Indklagede endvidere, at det burde være fremhævet i korrekturen i artikel 12, at visse forsøgspersoner havde udført 2 timers motionscyklung og andre 3, men gør gældende, at denne forskel i forsøgsdesignet er en detalje og uvæsentlig i forhold til artiklens konklusion.

5.14.3 Klagers påstande og anbringender efter høring over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Klager anfægter, at udvalget kun finder belæg for videnskabelig uredelighed i fire artikler i dette seneste udkast til afgørelse.

Klager gør således gældende, at Indklagede også bør bebrejdes billedmanipulationen i artikel 1 og 3, at udvalget har indsnævret kriterierne for fordømmelse af genbrug af forsøgspersoner og vævsprøver for meget, at Indklagede også har handlet forsætligt i forbindelse med inddragelse af tidligere anvendte forsøgspersoner i artikel 12, og at udvalget har ændret uredelighedsbedømmelsen i forhold til modstridende oplysninger om plasmakoncentrationerne af IL-8 og urigtige oplysninger om inter-assay-variationen i artikel 9 på et fejlagtigt grundlag ved at acceptere Indklagedes skiftende og uholdbare forklaringer herpå.

Klager anfører videre, at udvalget burde have foretaget en nærmere undersøgelse af de påstande, som i afgørelsesudkastet afvises som omhandlende forskningens kvalitet eller videnskabelige teoris holdbarhed, idet disse forhold isoleret set kan



betragtes som ringe forskningskvalitet, men samlet set giver mistanke om videnskabelig uredelighed.

Klager anfører afslutningsvist, at det er fejlagtigt, når udvalget i afgørelsesudkastet skriver, at Klager har klaget over et etisk aspekt i forbindelse med artikel 5, og at Klager har refereret et forkert biopsitidspunkt. Klager anmoder udvalget om at korrigere disse fejl, som Klager også har gjort opmærksom på i tidligere hørings-svar.

5.14.4 Indklagedes påstande og anbringender efter høring over ud-kast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen

Indklagede påstår sig fortsat rensat for klagen om videnskabelig uredelighed.

Indklagede gør på ny gældende, at udvalget skal benytte de på frembringelsestids-punktet for hver artikel gældende uredelighedsbegreber, hvorfor artikel 3, 4 og 5 skal vurderes efter kravet i bekendtgørelse nr. 933 af 15. december 1998 om forsæt-lig eller groft forsømmelig forfalskning eller forvridning af det videnskabelige bud-skab. Indklagede gør i den forbindelse med henvisning til et notat om grov for-sømmelighed (bilag til Indklagedes høringssvar) gældende, at grov forsømmelighed ikke er synonymt med grov uagtsomhed. Indklagede anfører hertil, at det efter UVVU-bekendtgørelsens § 9, stk. 4, er formanden, der skal træffe afgørelse om, hvilket begreb der anvendes, og at det ligeledes er formanden, der skal foretage tilregnelighedsvurderingen i forhold til Indklagede.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Indklagede gør endvidere gældende, at udvalget tilsidesætter det klarhedskrav, der gælder for uredelighedsfund, bl.a. ved at udvalgets argumentation vedrørende gen-brug af undersøgelsesmateriale har ændret sig siden udkast til afgørelse af 25. juni 2013. Indklagede anfører hertil, at udvalgets konstatering af god videnskabelig praksis skal kunne påvises som værende gældende i forskerkredse og ved henvis-ning til anerkendte regelsæt, og at de to underskriftindsamlinger, som Indklagede har indsendt, viser, at der ikke er empirisk grundlag for udvalgets krav til oplysning-er om genbrug af undersøgelsesmaterialet. Indklagede henviser endvidere til en tabel (bilag til Indklagedes høringssvar), som ifølge Indklagede indeholder 5 artik-ler, der anvender resultater fra tidligere artikler til at introducere, underbygge eller perspektivere nye resultater uden at det altid nævnes, at der er tale om samme gruppe forsøgspersoner. Indklagede anfører hertil, at tilsvarende gælder for visse af de artikler, som Indklagede henviste til i sit høringssvar af 15. august 2013 og i for-bindelse med genoptagelsen af sagen.

Indklagede anfægter udvalgets argumentation om betydningen af oplysninger om inddragelse af tidligere anvendte forsøgspersoner og henviser i den forbindelse til en udtalelse fra en statistiker (bilag til Indklagedes høringssvar). Indklagede gør hertil gældende, at der ikke består en indbyrdes afhængighed mellem de pågælden-de artiklers resultater. Indklagede anfører således, at der i artikel 5 er tale om en perspektivering og ikke en påberåbelse af artikel 1, og at henvisningen i artikel 5 til [ET AL-ARTIKLEN] er en omtale af sidstnævnte artikel og ikke en sammenhold-ning af resultater.

Indklagede anfægter endvidere, at der skulle være tale om uredelig selektion i for-bindelse med artikel 3 og 5 og henviser i denne forbindelse til, at en reduceret n-



værdi i artikel 4, som følge af utilstrækkeligt materiale, ikke anses for videnskabelig uredelighed af udvalget. I forhold til artikel 5 anfører Indklagede, at selektion indebærer, at man selekterer inden for en defineret gruppe, og at det derfor ikke kan anses for selektion, at man i artikel 5 ikke har inddraget alle grupperne fra [ET AL-ARTIKLEN].

Indklagede afviser, at der gælder eller har gældt et særligt ansvar for sidsteforfatteren eller seniorforfatteren. Indklagede henviser i den forbindelse til kopierne af indlæg fra en professor indsendt af Indklagede den 22. april 2014 og den 7. maj 2014 vedrørende ICMJE's forståelse af forfatteransvar. Indklagede gør således gældende, at Indklagede ikke kan pålægges et ansvar for billedmanipulationen i artikel 4, da Indklagede ikke har deltaget direkte i afgivelsen af forfalskede eller forvrængede forskningsresultater.

Indklagede gør endvidere gældende, at fejlen vedrørende 2 contra 3 timers exercisetid i artikel 12 ikke er så alvorlig, at den kan begrunde uredelighed. Indklagede henviser i den forbindelse til, at tidsskriftet ifølge Indklagede finder et erratum til det allerede udstedte erratum til artiklen overflødig (bilag til Indklagedes høringsvar). Indklagede henviser endvidere til, at udvalget i en anden sag omhandlende metodeafsnittet i artikel 12 fandt (afgørelse i den pågældende sag blev truffet den 18. december 2013), at Indklagede ikke havde handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med mangler ved metodebeskrivelsen.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

6 Regelgrundlag

Sagen er blevet behandlet efter lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 365 af 10. april 2014 med tilhørende bekendtgørelse nr. 306 af 20. april 2009 om Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, som ændret ved bekendtgørelse nr. 144 af 20. februar 2012 (UVVU-bekendtgørelsen).

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

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

- 1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.*
- 2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.*
- 3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.*
- 4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.*
- 5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.*
- 6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.*
- 7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer.”*

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



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

[...]

§ 6. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan behandle sager, hvor der klages over et skriftligt videnskabeligt produkt efter den indklagedes frivillige afgivelse deraf, jf. § 1, stk. 4.

Stk. 2. Udvalgene kan også behandle sager, hvor der klages over en ansøgning, der er indgivet med henblik på at søge tilskud fra offentlige forskningsbevillinger.”

UVVU's adgang til at genoptage en afsluttet sag fremgår af UVVU-bekendtgørelsen, § 14:

Styrelsen for Forskning og
Innovation

”§ 14. Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed kan efter begæring genoptage en afsluttet sag, hvis der fremkommer væsentlige nye oplysninger, som, hvis de havde foreligget under sagens behandling, må antages at kunne have ført til et andet udfald.”

7 Vurdering

Udvalget har på baggrund af de nye oplysninger, som udvalget modtog i januar/februar 2014 vedrørende biopsimaterialet i artikel 6, 7 og 10 genoptaget sagen til fornyet behandling. Udvalget bemærker, at også Indklagede ved brev af 10. februar 2014 har opfordret udvalget til at genoptage sagen.

Udvalget har i den forbindelse anmodet om parternes bemærkninger til brev fra UVVU af 3. februar 2014, jf. nærmere under afsnit 4 Sagsfremstilling. De nye oplysninger og parternes bemærkninger til brev af 3. februar 2014 har givet anledning til, at udvalget har genovervejet vurderingen i afsnit 7.7 Artikel 4 og i afsnit 7.16 Anvendelse af det videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder.

I forbindelse med udvalgets genovervejelse af vurderingen i afsnit 7.16 har udvalget foretaget en overordnet gennemgang af en række artikler, som Indklagede har henvist til som støtte for, at Indklagede har fulgt gængs praksis i forhold til anvendelse af videnskabeligt biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder, jf. afsnit 5.14.2. Visse af de artikler, som Indklagede henviser til, har udvalgsmedlemmer eller udvalgsmedlemmers nærtstående som medforfattere. Udvalget har derfor foretaget en vurdering af, om de pågældende udvalgsmedlemmer må anses for inhabile i forhold til gennemgangen af artiklerne. Udvalget har ikke fundet grundlag for at statuere inhabilitet i denne sammenhæng, da de pågældende artikler ikke er en del af den indsendte klage. Udvalget har således ikke foretaget en egentlig klagesagsbehandling af artiklerne, men alene foretaget en overordnet gennemgang af artiklerne til belysning af praksis. Ved denne vurdering må det generelt tillægges vægt, at det ville umuliggøre udvalgets arbejde, såfremt udvalgsmedlemmer skal erklæres inhabile ved, at sagens parter i forbindelse med sagens oplysning indsender artikler med udvalgsmedlemmer som medforfattere.



Et udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen har været i høring hos sagens parter. Udvalget finder ikke, at parternes høringssvar indeholder nye oplysninger eller andet, som giver udvalget anledning til at ændre udvalgets konklusioner i afgørelsesudkastet af 9. maj 2014. Parternes synspunkter i høringssvarene er gengivet i afsnit 5.14, og udvalgets eventuelle bemærkninger hertil fremgår af de relevante underafsnit nedenfor.

Udvalget bemærker i den forbindelse, at Klager ikke er fremkommet med oplysninger, der giver udvalget anledning til at ændre eller foretage yderligere vurdering af de forhold, der i det følgende afvises som uden for udvalgets kompetence, idet de vedrører forskningens kvalitet eller videnskabelige teoriers holdbarhed.

Indklagede har gentagne gange under sagen og senest ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen gjort gældende, at der er en række forhold i afgørelsen, som alene skal afgøres af UVVU's formand i medfør af UVVU-bekendtgørelsens § 9, stk. 4. Udvalget bemærker hertil, at UVVU-bekendtgørelsens § 9, stk. 4, ikke er til hinder for, at afgørelse af retlige spørgsmål kan indgå i udvalgets samlede afgørelse, idet formanden dog altid har det sidste ord i forhold til retlige spørgsmål. Dette følger således af udvalgets faste praksis.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

7.1 Udvalgets sammensætning

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anfægtet udvalgets sammensætning og gjort gældende, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke er berettiget til at deltage i sagens behandling, herunder træffe afgørelse, idet forlængelsen af disse medlemmer (for Jens Overgaards vedkommende som suppleant) til færdiggørelse af en række sager i udvalget ikke havde fornøden hjemmel.

Ministeren har forholdt sig til Indklagedes indsigelse mod udvalgets sammensætning i breve af 3. og 16. september 2013. Ministeren fastholder i de nævnte breve, at forlængelsen af de pågældende medlemmer og suppleant er lovlig.

Udvalget fandt på denne baggrund ikke grundlag for, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke skulle være berettiget til at deltage i sagens behandling. De pågældende medlemmer og suppleant medvirkede således til at træffe afgørelsen af 18. december 2013.

Indklagede har ved brev af 24. marts 2014 i forbindelse med genoptagelse af sagen på ny gjort gældende, at det følger af § 31, stk. 5, i lov om forskningsrådgivning m.v., at spørgsmålet om udvalgets sammensætning skal afgøres alene af formanden. Indklagede gør hertil gældende, at det er utilstrækkeligt at henvise til, at ministeren fastholder, at forlængelserne af de tre medlemmer og en suppleant var lovlige. Indklagede anmoder således ved brev af 24. marts 2014 formanden om at foretage en fornyet vurdering af spørgsmålet om forlængelserne. Indklagede henviser til synspunkterne i brev af 24. marts 2014 i sit høringssvar til udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen.

Udvalget bemærker, at lov om forskningsrådgivning m.v., der blandt andet regulerer UVVU's virksomhed, er ændret ved lov nr. 310 af 29. marts 2014 med ikrafttræden den 1. april 2014, idet der er indføjet en bestemmelse (lovens § 40), der giver



ministeren udtrykkelig hjemmel til undtagelsesvist at forlænge udpegningsperioden for formænd, medlemmer og suppleanter ud over de perioder, der fremgår af lovens bestemmelser. Af bemærkningerne til lovforslagets enkelte bestemmelser (lovforslag L 109, Folketinget 2013-14) fremgik blandt andet følgende om bestemmelsen:

”Med bestemmelsen foreslås det i loven at præcisere den gældende administrative praksis, hvorefter ministeren undtagelsesvist kan forlænge udpegningsperioden for medlemmer og suppleanter af de af loven omfattede organer for en begrænset periode ud over den normale udpegningsperiode.

[...]

Forslaget tager navnlig sigte på, at medlemmer og suppleanter, som har været tæt involveret i behandlingen af større og mere ressourcekrævende sager, der anses for tæt på deres afslutning, kan færdigbehandle disse sager uanset udløb af en normal udpegningsperiode. I sådanne situationer vil en udskiftning af medlemmer sent i sagsforløbet kunne medføre et uforholdsmæssigt og uhensigtsmæssigt forbrug af ressourcer. Dette er f.eks. relevant i forhold til Udvalgene vedrørende Videnskabelig Uredelighed, hvor en sag kan strække sig over en længere periode, og hvor sagsbehandlingen kan vedrøre et meget omfattende og teknisk kompliceret materiale. En forlængelse vil her kunne ske med henblik på, at disse medlemmer færdiggør igangværende sager, navnlig sager, der efter afslutning af sædvanlig høringsprocedure er under behandling i udvalget. Nye medlemmer og suppleanter deltager i givet fald ikke i færdiggørelse af de pågældende sager.

[...]”

Udvalget konstaterer, at der efter den gældende lov om forskningsrådgivning er udtrykkelig hjemmel til forlængelse af beskikkelser, og at lovgiver har vedtaget ændringen som en præcisering af regelgrundlaget, forstået således, at der allerede inden lovændringen var den fornødne hjemmel i bemyndigelsesbestemmelsen i lovens § 33, hvorefter ministeren kan fastsætte nærmere regler for UVVU's virke. Udvalget finder ikke grundlag for, at Ulla Feldt-Rasmussen, Palle Holmstrup, Kirsten Ohm Kyvik og Jens Overgaard ikke skulle være berettiget til at deltage i sagens behandling.

7.2 Uredelighedsbegrebet

Indklagede har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 påpeget, at ordlyden af definitionen af videnskabelig uredelighed har ændret sig, således at uredelighedsbegrebet på tidspunktet for artiklernes tilblivelse havde en anden formulering end den nugældende definition. Indklagede gør hertil gældende, at udvalget i dets vurdering skal anvende uredelighedsdefinitionen, som denne var formuleret på tidspunktet for artiklernes tilblivelse.

I perioden 1992-1998 fremgik definitionen af videnskabelig uredelighed alene af et sæt vedtægter for UVVU godkendt af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) 18. december 1992. Her lød definitionen:

”§ 2.



[...]

stk. 2. Videnskabelig uredelighed omfatter alle bevidst svigagtige handlinger i forløbet af ansøgnings-forsknings-publikationsprocessen samt så grove tilfælde af sjusk, at de må anses for at udgøre en tilsvarende belastning af den videnskabelige troværdighed. Dette svarer til, at der skal foreligge forsæt eller grov uagtsomhed.

stk. 3. Den del af videnskabelig uredelighed, som UVVU's arbejdsområde inddrager, er karakteriseret ved at forfalske eller forvride det videnskabelige budskab eller på et falsk grundlag fremhæve forskeres indsats deri, og omfatter således:

- konstruktion af data
- selektiv og skjult kassation af uønskede resultater
- substitution med fiktive data
- bevidst fejlagtig anvendelse af statistiske metoder med det formål at kunne drage andre konklusioner, end data giver basis for
- forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner
- plagiering af andres resultater eller hele artikler
- fordrejet angivelse af andres resultater
- uretmæssig forfatterrolle
- vildledende ansøgninger”

Styrelsen for Forskning og
Innovation

I 1998 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i bekendtgørelsen om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 933 af 15. december 1998, der trådte i kraft den 1. januar 1999. § 3 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

”§ 3. Videnskabelig uredelighed omfatter handlinger eller undladelser, hvorved der i forskning sker forfalskning eller forvridning af det videnskabelige budskab eller grov vildledning om en persons indsats i forskningen, og omfatter bl. a.:

- 1) Konstruktion af data.
- 2) Selektiv og skjult kassation af uønskede resultater.
- 3) Substitution med fiktive data.
- 4) Bevidst vildledende anvendelse af statistiske metoder,
- 5) Bevidst forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner.
- 6) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
- 7) Bevidst fordrejet gengivelse af andres resultater.
- 8) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle.
- 9) Ansøgninger med urigtige oplysninger.

Stk. 2. For at kunne betegne en adfærd som videnskabelig uredelighed skal det kunne dokumenteres, at den pågældende har handlet forsætligt eller udvist grov forsømmelighed i forbindelse med forholdet.”

I 2005 blev definitionen af videnskabelig uredelighed ændret ved udstedelse af en ny bekendtgørelse om UVVU, jf. bekendtgørelse nr. 668 af 28. juni 2005, der trådte i kraft 1. august 2005. § 2 i bekendtgørelsen har følgende ordlyd:

”§ 2. Ved videnskabelig uredelighed forstås en forsætlig eller groft uagtsom adfærd i form af forfalskning, plagiering, fortællelse eller lignende, der indebærer en



utilbørlig vildledning om egen videnskabelig indsats og/eller videnskabelige resultater. Omfattet er herefter bl.a.:

- 1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
- 2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
- 3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
- 4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
- 5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
- 6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
- 7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer.”

Ved lov nr. 552 af 16. juni 2008 blev en definition af videnskabelig uredelighed indsat i lov om forskningsrådgivning m.v. Bestemmelsen vedrørende en definition af videnskabelig uredelighed trådte i kraft den 1. december 2008, jf. bekendtgørelse nr. 1130 af 24. november 2008.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Af forarbejderne til lovændringen fremgik, at der var tilsigtet en præcisering af bestemmelsen.

Definitionen havde følgende ordlyd, som er bevaret i den nugældende lov om forskningsrådgivning m.v., jf. § 2, nr. 3:

”Videnskabelig uredelighed: Forfalskning, fabrikering, plagiering og andre alvorlige brud på god videnskabelig praksis, som er begået forsætligt eller groft uagtsomt ved planlægning, gennemførelse eller rapportering af forskningsmæssige resultater.”

Som følge af lovændringen blev bekendtgørelsen om UVVU også ændret, så lovens definition fremgik. Følgende definition blev indsat ved bekendtgørelse nr. 1122 af 25. november 2008, og i den nugældende bekendtgørelse fra 2009 er ordlyden bevaret:

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

- 1) Uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data.
- 2) Uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater.
- 3) Uoplyst usædvanlig og vildledende anvendelse af statistiske metoder.
- 4) Uoplyst ensidig eller forvredet fortolkning af egne resultater og konklusioner.
- 5) Plagiering af andres resultater eller publikationer.
- 6) Uretmæssig angivelse af forfatterrolle, titel eller arbejdssted.
- 7) Afgivelse af urigtige oplysninger om videnskabelige kvalifikationer.”

Det er udvalgets opfattelse, at selvom der er sket ændringer i formuleringen af definitionen af videnskabelig uredelighed, er der ikke væsentlige indholdsmæssige ændringer i de forskellige definitioner. Det materielle indhold i definitionen er således ens i de forskellige formuleringer. Denne opfattelse understøttes af, at formanden for UVVU både ved ændringen af formuleringen i 2005 og 2008 i UVVU's årsberetninger angiver, at der ved 2005-ændringen ikke ses at være en realitetsfor-



skel i uredelighedsdefinitionen, og at der ved 2008-ændringen alene er tale om en præcisering af den daværende definition. Eksempelopregningerne i de enkelte formuleringer af definitionen er endvidere næsten enslydende fra 1992 og frem til i dag.

Udvalget bemærker, at kravet om en "utilbørlig vildledning" i definitionen fra 2005 ikke kan genfindes direkte i definitionen fra 2008. Udvalget bemærker hertil, at formuleringen "utilbørlig" blev valgt for at signalere, at der skal være tale om forhold af en vis grovhed, hvilket dækkes i definitionen fra 2008 af, at det alene er 'alvorlige' brud på god videnskabelig praksis, som kan føre til uredelighed. I vurderingen af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, ligger implicit, at et sådant brud er egnet til at vildlede læseren af det pågældende videnskabelige produkt. I praksis vil et kriterium om vildledning derfor indgå i UVVU's vurdering af, om et givent forhold kan karakteriseres som videnskabelig uredelighed.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Det subjektive krav i definitionen har været forsæt eller grov uagtsomhed siden 1992. Formuleringen 'grov forsømmelighed' i definitionen fra 1998 ændrer ikke herpå, da denne formulering i praksis er blevet fortolket som svarende til grov uagtsomhed.

På denne baggrund finder udvalget, at definitionen af videnskabelig uredelighed med den nuværende formulering i realiteten har haft samme indhold siden 1992. Udvalget har ved vurderingen af de enkelte klagepunkter under anvendelse af den på afgivelsen af det videnskabelige produkt gældende definition af videnskabelig uredelighed heller ikke fundet grundlag for en anden konklusion, end den der følger af anvendelsen af den nugældende definition. Udvalget vil således i fremstillingen af sin vurdering alene anvende den definition af videnskabelig uredelighed, som fremgår af den nuværende lov om forskningsrådgivning m.v. og UVVU-bekendtgørelsen.

Udvalget bemærker yderligere, at udvalget ved vurderingen af, om de indklagede forhold udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis har taget udgangspunkt i, hvad der var udtryk for god videnskabelig praksis på det tidspunkt, hvor forholdet fandt sted. Udvalget har således foretaget en vurdering af, om der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis efter de standarder for god videnskabelig praksis, som var gældende på tidspunktet for de pågældende videnskabelige arbejders tilblivelse.

Indklagede har i sit indlæg af 24. marts 2014 gjort gældende, at det alene er efter lovændringen i 2008, at videnskabelig uredelighed relaterer sig til videnskabelig praksis, mens der før 2008 var en præcis og snæver definition, som klart og direkte definerede uredelighed i egentlige retsregler. Udvalget deler ikke denne opfattelse. Også definitionerne før 2008 indebar betydelige elementer af skøn, hvilket bl.a. illustreres af de gennemgående, ikke udtømmende eksempler på videnskabelig uredelighed i bekendtgørelserne om UVVU. End ikke et begreb som plagiering er/var defineret, heller ikke i de tidligere regler, og enhver, som beskæftiger sig med at vurdere plagiering, ved, hvor vanskeligt det kan være at afgøre, hvorvidt der i det konkrete tilfælde er tale om plagiering.



I sådanne vurderinger indgår de faglige skøn, som udvalget er anmodet om at udøve. Og i det skøn har god videnskabelig praksis altid været en afgørende parameter – også i tilfælde, eller måske netop i tilfælde, hvor der ikke findes autoritativt nedfældede definitioner i bindende juridiske regelsæt. Udvalgets faglige vurderinger er således baseret på et alment videnskabsteoretisk grundlag for empirisk forskningsmetodik, bl.a. statistiske metoder, og teorier inden for sundhedsvidenskab og alment anerkendt god videnskabelig praksis.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende udvalgets anvendelse af uredelighedsbegrebet. Udvalget bemærker, at det af Indklagede indsendte notat vedrørende grov forsømmelighed ikke ændrer herpå.

7.3 Forfatteransvar

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget er af den opfattelse, at alle forfattere af en videnskabelig artikel har et medansvar for artiklens indhold, herunder ansvar for at have gennemlæst det færdige manuskript inden indsendelse til tidsskriftet. Dette følger af god videnskabelig praksis og fremgik bl.a. af UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 1998, dvs. fra tiden inden artiklerne i nærværende sag blev indsendt til publicering:

Af UVVU's vejledninger fra 1998 fremgår således bl.a. følgende:

"Alle forfattere af en artikel har inden for det muliges og rimeliges grænser medansvar for, at den er baseret på redelig forskning."

Denne praksis omkring forfatternes medansvar for artiklens indhold er endvidere sidenhen nedskrevet i talrige videnskabelige vejledninger, herunder bl.a. UVVU's egne vejledninger i god videnskabelig praksis fra 2009¹⁶, European Code of Conduct for Research Integrity¹⁷ samt de såkaldte Vancouver-regler,¹⁸ der alle på ulovbestemt grundlag sætter standarder for god videnskabelig praksis inden for udgivelse af navnlig sundhedsvidenskabelige artikler.

Af UVVU's vejledninger fra 2009 fremgår bl.a. følgende:

"Alle forfattere af en artikel har desuden - inden for mulighedernes og rimelighedens grænser - et medansvar for, at den er baseret på redelig forskning, således at risikoen for svindel minimeres. Påvises der uregelmæssigheder eller uredelighed i forskningen, vil det være vanskeligt for medforfatterne på et sådant arbejde at fralægge sig et medansvar."

Af European Code of Conduct fra 2011 fremgår bl.a. følgende:

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

Af Vancouver-reglerne senest opdateret 2013 fremgår vedrørende forfatterskab:

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

¹⁶ <http://fivu.dk/publikationer/2009/vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis-med-saerlig-fokus-paa-sundhedsvidenskab-naturvidenskab-og-teknisk-videnskab>, p. 31 ff.

¹⁷ <http://www.esf.org/publications/member-organisation-fora.html>, p. 7.

¹⁸ Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated December 2013, pkt. II.A.1, p. 3.



proval of the version to be published; and 4) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Authors should meet conditions 1, 2, 3, and 4.”

Det er således udvalgets opfattelse, at forfattere af videnskabelige artikler i hvert fald fra 1998 er anset for at have et medansvar for at sikre, at en artikel er baseret på redelig forskning.

Et medansvar for videnskabelig uredelighed forudsætter, at den medansvarlige selv opfylder betingelserne for videnskabelig uredelighed efter UVVU-bekendtgørelsen. Dette indebærer, at der (ved handling eller ved undladelse) skal foreligge et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som den pågældende har begået forsætligt eller groft uagtsomt, jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2.

Det er efter udvalgets opfattelse almindelig anerkendt praksis, at en videnskabelig artikel har en (eller flere) ledende forfatter(e), der ofte betegnes seniorforfattere eller sidsteforfattere. En ledende forfatter har et særligt ansvar for artiklens samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift. Dette følger af fast praksis og under hensyn til den rolle, en ledende forfatter har i forbindelse med publicering af en artikel. Denne praksis understreges bl.a. ved, at sidsteforfatter-status har betydning ved bedømmelse af forskere (afspejlet ved den pågældendes publikationsliste), herunder i forbindelse med ansøgning om tildeling af professorater og forskningsmidler. Udvalget bemærker hertil, at det er praksis, at en ledende forfatter anføres som sidsteforfatter på artikler af den karakter, som er behandlet i denne afgørelse.

Udvalget vil i forbindelse med vurderingen af Indklagedes medansvar for videnskabelig uredelighed basere vurderingen på Indklagedes kvalifikationer og særlige forhold, således at vurderingen relaterer sig til Indklagedes konkrete rolle og bidrag til de videnskabelige artikler.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående betragtninger vedrørende forfatteransvar. Udvalget bemærker hertil, at de af Indklagede indsendte skrivelser fra en professor vedrørende ICMJE's opfattelse af forfatteransvar ikke ændrer herpå.

7.4 Artikel 1

I artiklen ”[ARTIKEL 1]” 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 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)

Udvalget finder således, at samtlige påstande og anbringender vedrørende denne artikel (med undtagelse af påstandene vedrørende genanvendt biopsimateriale og billedmanipulation, jf. nedenfor) omhandler videnskabelige teories holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, og derfor ikke er omfattet af udvalgets kompetence.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

7.5 Artikel 2

I artiklen, "[ARTIKEL 2]", 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 forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

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

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



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

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

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

7.6 Artikel 3

I artiklen "[ARTIKEL 3]" 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)

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



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

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

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

I forhold til Klagers påstand om vanskelighed med at identificere studiepopulationens faktiske størrelse i det aktuelle arbejde finder udvalget, at der ikke alene på baggrund af antallet af forsøgspersoner er grundlag for at konkludere, at resultater fra én forsøgsperson er udeladt.

Udvalget finder dog, at der vedrørende antallet af forsøgspersoner er tale om uklar beskrivelse af det indgåede materiale med modstridende oplysninger i artiklen, idet der er forskel i oplysningerne om antallet af forsøgspersoner i studie 1.

Den trænende gruppe er i abstraktet beskrevet som bestående af 6 personer ($n = 6$), mens den hvilende gruppe samme sted er beskrevet som bestående af 5 personer ($n = 5$). Det samlede antal forsøgspersoner i studie 1 beskrives i metodeafsnittet som bestående af 11 personer.

Resultatafsnittet indeholder følgende beskrivelse af forsøgspersoner:

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

Endvidere angives der alene én gruppe som bestående af 6 personer ($n = 6$) i figur 1 og 3 i artiklen. Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af $n=12$ i resultatafsnittet alene skyldes en skrivefejl, og at angivelsen af $n=6$ i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen. Indklagede anfører hertil, at det i figur 1 og 3 havde været mere korrekt at skrive $n=6$ 'exercise' og $n=5$ 'rest', men at det ud fra en læsning af artiklen er klart, at angivelsen af $n=6$ i figur 1 og 3 henviser til 'exercise'-gruppen.

Udvalget finder på baggrund af de oplysninger, Indklagede er fremkommet med under sagen, at den uklare beskrivelse af forsøgspersoner i artikel 3 alene er udtryk for en beklagelig fejl, der dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

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



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

7.7 Artikel 4

I artiklen "[ARTIKEL 4]" 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:

- 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)

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at angivelsen af antallet af forsøgspersoner i figur 1 til 11 skyldes, at de målinger af MTmRNA-udtryk, der optræder i figuren, kun blev udført på denne del af den samlede forsøgspopulation, da materiale til mRNA ikke var blevet prioriteret fra start.

Indklagede har endvidere i forbindelse med udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anført, at Indklagede ved præsentationen af resultater i artiklen, herunder de pågældende mRNA-målinger på en undergruppe af forsøgspersoner, har fulgt gængs praksis inden for integrativ fysiologi, som er Indklagedes forskningsfelt. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler inden for samme forskningsfelt, hvor samme procedurer er fulgt,



dvs. hvor målinger på undergrupper alene angives ved antal n og uden nærmere beskrivelse af kriterierne for udvælgelse af undergruppen

Udvalget bemærker indledningsvist, at det i artiklen alene er i form af angivelsen af $n=11$ i beskrivelsen af figur 1, at læseren gives oplysning om, at MTmRNA-målinger blev udført på en udvalgt del (11 forsøgspersoner) af den samlede forsøgspopulation (18 forsøgspersoner). Det fremgår således ikke af artiklen, hvorfor de pågældende målinger blev udført på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation. Det bliver først i forbindelse med Indklagedes egne oplysninger under behandlingen af denne sag anført, at MTmRNA-målingerne på en udvalgt del af den samlede forsøgspopulation ifølge Indklagede skyldes mangel på materiale.

Udvalget bemærker, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og endvidere bør kriterierne for sådan selektion beskrives i artiklen. Dette fremgår bl.a. af lærebog i lægevidenskabelig forskning, hvori det anføres:

Styrelsen for Forskning og
Innovation

”Under omtalen af materialet bør det være klart for læseren, hvilke patienter forfatterne eventuelt udgik fra i et primærmateriale, og hvilke der af den ene eller den anden grund ikke gennemførte undersøgelserne, således at sekundærmaterialet af de og de grunde fik den og den størrelse.”¹⁹

Udvalget finder på denne baggrund, at artiklen i overensstemmelse med god videnskabelig praksis burde have indeholdt en kort beskrivelse af, hvorfor MTmRNA-målinger blev foretaget på 11 forsøgspersoner ud af en samlet forsøgspopulation på 18 personer for at sikre transparens i formidling af forskningsresultaterne. Udvalget finder dog, at denne manglende beskrivelse af baggrunden for selektionen ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan anses for at udgøre et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren ved artiklens beskrivelse af figur 1 oplyses om, at de i figur 1 viste resultater alene stammer fra 11 forsøgspersoner ($n=11$). Udvalget har ved denne vurdering inddraget de artikler, som Indklagede henviser til i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling. Udvalget kan på denne baggrund konstatere, at den af Indklagede valgte praksis også i visse andre tilfælde er fulgt i en række sammenlignelige videnskabelige arbejder inden for samme forskningsfelt.

I forhold til Klagers påstand vedrørende præsentation af data som foldændringer finder udvalget, at når der i en artikel præsenteres relative værdier, bør originaldata samt variationen tillige præsenteres, for at læseren kan vurdere den egentlige biologiske variation. Udvalget er af den opfattelse, at anførelsen af originaldata og variation er med til undgå tilsløring af faktiske data.

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 4 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er

¹⁹ Riis P ”Skriftlig præsentation”: Pedersen J & Havsteen B (red.), Lægevidenskabelig Forskning – en introduktion, 2. udg. FADL’s Forlag, København, 1972 og flg. udgaver.



angivet variation for data til tiden 'o-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 'o-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

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

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

7.8 Artikel 5

I artiklen "[ARTIKEL 5]" indgår to humane studier og et studie i mus. Forfatterne undersøger samspillet mellem cytokinet IL-6 og dets receptor i muskelvæv under træning.

Udvalget finder, at følgende af Klagers påstande og anbringender vedrørende ovenstående artikel omhandler videnskabelige 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 tilstedeværelsen af IL-6-receptor og resultaterne heraf (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om behovet for at understøtte de histokemiske fund ved Western blot (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om manglende dokumentation for det i diskussionen nævnte ensartede udtryk af IL-6-receptoren i type 1 og 2 muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at oplysninger om Ct-værdier er nødvendig for at udtale sig om mRNA-niveauer i muskelfibre (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

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

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

Udvalget finder, at den manglende reference til den artikel, som plasma-IL-6-data stammer fra, ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men at dette forhold imidlertid ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis,



da der henvises til disse plasma-IL-6-data i introduktionen og andre steder i diskussionen.

I forhold til Klagers påstand vedrørende det etiske aspekt af indsprøjtningen af rekombinant human IL-6 i arteria femoralis er det i artiklen angivet, at der er indhentet tilladelse til projektet fra den videnskabsetiske komite. Udvalget bemærker i den forbindelse, at sådanne etiske spørgsmål generelt falder uden for udvalgets kompetenceområde. Udvalget bemærker endvidere, at Klager i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen har anført, at Klager ikke har ønsket at klage over det etiske aspekt i forbindelse med artikel 5.

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

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

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

Udvalget finder, at Indklagede i metodeafsnittet i artikel 5 har redegjort for udregningerne af mRNA-resultaterne. Udvalget finder ligeledes, at der i figur 1 ikke er angivet variation for data til tiden 'o-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 'o-h' har mulighed for at vurdere de præsenterede datas validitet og biologiske relevans.

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

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

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

7.9 Artikel 6



I artiklen ” [ARTIKEL 6]” undersøger forfatterne cytokinprofilen fra forskellige typer skeletmuskelfibre.

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 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 teoris 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 teoris holdbarhed)

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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.

7.10 Artikel 7

I artiklen ” [ARTIKEL 7]” 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 teoris 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 teoris holdbarhed)
- Klagers påstand om at der er anvendt en forkert tilgang til den statistiske analyse (vedrører videnskabelige teoris holdbarhed)

Klager gør gældende, at data fra den ene muskel ikke er inkluderet, og at der ikke er redegjort for dette. Indklagede har ikke kommenteret dette punkt.²⁰

Udvalget finder, at det burde have været bemærket over for læserne, at data fra den ene muskel ikke var inkluderet.

Udvalget finder i det konkrete tilfælde, at udeladelsen af denne oplysning ikke indebærer en så alvorlig mangel i den pågældende beskrivelse, at der er grundlag for

²⁰ Udvalget bemærker, at Indklagede har kommenteret dette forhold i forbindelse med genoptagelse af sagen.



at karakterisere den foreliggende beskrivelse som så mangelfuld, at den er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

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

7.11 Artikel 8

I artiklen ”[ARTIKEL 8]” 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 teories holdbarhed og/eller forskningens kvalitet, hvilket falder uden for udvalgets kompetenceområde, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 3, stk. 1:

Styrelsen for Forskning og
Innovation

- 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 teories holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen, om at 21²¹ timer efter træning var udtrykket af receptorproteinindhold faldet til samme niveau som før træning, var i modstrid med figur 2 (vedrører videnskabelige teories 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 teories holdbarhed)
- Klager påstand om at det cellulære udspring af den observerede forøgelse i receptor-mRNA ikke kendes, fordi ”*in situ hybridisering*” ikke blev udført (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

²¹ Udvalget lægger til grund, at det snit klager refererer til må være 24-timers snittet, idet der ikke er foretaget biopsier ved 21 timer. Klager har i forbindelse med høringen over udkast til afgørelse i sagen anført, at da ”exercise”-perioden var 3 timer, kan man, som Klager gjorde, også beskrive den som taget 21 timer efter (ophør af) exercise.



- Klagers påstand om at det ikke nævnes i artiklen, at udledningen af IL-8 kun sås i den midterste del af 3-timers træningssessionen, hvorimod en forøgelse af IL-8-receptor-udtryk i muskel ikke sås før efter træning (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at data fejlagtigt blev præsenteret som geometrisk middelværdi +/- S.E.M. (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)

Vedrørende Klagers påstand om, at fortolkningen af det hævdede proteinudtryk ikke blev diskuteret, finder udvalget, at det lave CXCR2-mRNA-niveau ikke uden videre var tydeligt for læseren, fordi basale CXCR2/GAPDH-mRNA-ratioer i figur 1 var tæt på 1.

Udvalget finder, at denne fremgangsmåde viser ratioer mellem målinger i absolutte mål (CXCR2-RNA/GAPDH), og at der er brugt en form for normaliseringsprocedure, der i detaljer er beskrevet for læseren i afsnittet om materialer og metoder.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget finder således, at der ikke er sket et brud på god videnskabelig praksis, da læseren gives tilstrækkelige forudsætninger for at vurdere artiklens resultater.

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

7.12 Artikel 9

I artiklen "[ARTIKEL 9]" 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 spørgsmålstejn 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 teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem TNF- α -mRNA og TNF- α -protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende overensstemmelse mellem IL-6-mRNA og IL-6-protein (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om at konklusionen er uholdbar (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)

Vedrørende Klagers påstand om at information vedrørende IL-18-niveauer i plasma i abstraktet ikke harmonerer med data i figur 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at IL-18-data i abstraktet er højere end værdierne gengivet i figur 1. Udvalget finder endvidere, at enheden for spændvidde i abstraktet ("range") (pg/pl) ikke harmonerer med de givne IL-18-niveauer i de to undersøgte grupper (pg/ml) i figur 1.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at diskrepansen i artiklen vedrørende IL-18-niveauer skyldes, at de niveauer, der angives i figur 1, stammer fra en teknisk mislykket analyse og således slet ikke skulle være inddraget i artiklen. Dette forklarer ifølge Indklagede også, hvorfor niveauer i figur 1 ikke harmonerer med interassay-variationen.

Udvalget finder på denne baggrund, at diskrepansen mellem IL-18-niveauer i artiklen alene er udtryk for en fejl, der ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Vedrørende Klagers påstand om manglende p-værdier i relation til resultater i tabel 1, bemærker udvalget, at det er korrekt, at p-værdier ikke er angivet i tabel 1, men flere af p-værdierne står i teksten i resultatsektionen ('Patient Characteristics').

Udvalget bemærker endvidere, at p-værdier ikke er angivet for indikatorer for lungefunktion (FEV, FEV₁/FVC, RV, TLC, diffusion capacity, PaCO₂, PaO₂, saturation og leukocyte count).

Udvalget finder, at den manglende angivelse af p-værdier i artiklen ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet de relevante data er tilgængelige i artiklen (mean $\pm$ SD og antal personer i hver gruppe).

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende plasmakoncentrationen og interassay-variationen i artikel 9.

7.13 Artikel 10

I artiklen "[ARTIKEL 10]" 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 teories 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 teories holdbarhed)
- Klagers påstand om manglende sammenhæng mellem IL-15-mRNA og IL-15-protein i studie 2 (vedrører videnskabelige teories holdbarhed)
- Klagers påstand om at det ikke blev diskuteret nærmere, at mRNA-forøgelsen skete relativt sent i forhold til træningsstimulus (vedrører videnskabelige teories holdbarhed)
- Klagers påstand om at manglen på parallelitet mellem mRNA- og proteinfund i de to eksperimenter blev tilskrevet eksistensen af transskription uden translation (vedrører videnskabelige teories holdbarhed)

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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.

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

7.14 Artikel 11

I artiklen "[ARTIKEL 11]" 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 teories holdbarhed og/eller forskningens



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

- Klagers påstand om at artiklens resultater er i strid med tidligere resultater fra gruppen, og at dette ikke nævnes i artiklen (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed)
- Klagers påstand om den manglende sammenhæng mellem TNF- α -farvning og TNF- α -Western blot af muskelfibre fra diabetikerne og kontrolpersonerne (fig. 3) (vedrører videnskabelige teoriers holdbarhed).
- Klagers påstand om at beskrivelsen af vurderingen af histokemiske data var mangelfuld (vedrører kvaliteten af det videnskabelige arbejde)
- Klagers påstand om at negative controlsnit blev inkuberet uden gedenserum (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)

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget bemærker, at det fremgår af artiklens statistiske afsnit, at der er anvendt two-way ANOVA for at analysere forskellen på mean/gennemsnitlige ratioer mellem pro-TNF- α og β -actin og kløvet TNF- α og β -actin, mens det fremgår af figurteksten (fig. 2), at der er anvendt one-way ANOVA.

Baseret på, at der er tale om gennemsnit i flere patientgrupper men ikke gentagne målinger i de samme grupper, finder udvalget, at en anvendelse af one-way ANOVA er den korrekte videnskabelige fremgangsmåde, og at der derfor må være tale om en fejl i metodeafsnittet.

Udvalget finder, at den skete fejl ikke er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet udvalget har lagt vægt på, at det væsentligste må være, at data er analyseret korrekt, og at dette fremgår af artiklen. Udvalget finder således, at det fremgår tilstrækkelig klart af artiklen, hvordan data er blevet analyseret, og at data endvidere er analyseret korrekt i artiklen.

Vedrørende 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-matched 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-matched tests giver bedre mulighed for at udnytte alle data.

Udvalget finder, at baggrunden for valget af "case-control"-designet kunne have været tydeligere forklaret i artiklen, men finder ikke, at den manglende forklaring er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet det fremgår tilstrækkeligt klart af artiklen, hvorledes data er analyseret.

7.15 Artikel 12

I artiklen "[ARTIKEL 12]" påviser forfatterne, at BDNF induceres i skeletmuskulatur under sammentrækning og øger lipidoxidering via aktivering af AMPK.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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 o-punkt på Y-aksen ved præsentation af BDNF-induceret fedtoxidation (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 fedtoxidation (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 'o'/prætræningsværdier ved hjælp af en ubeskrevet normaliseringsprocedure, henviser Indklagede til sine generelle bemærkninger om den almindelige praksis vedrørende præsentation af mRNA-udtryk.



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

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

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

Udvalget vurderer, at læserne af artikel 12 pga. manglende beskrivelse af fremkomst af data, der ligger til grund for figur 1a, ikke er i stand til at vurdere de præsenterede datas validitet fuldt ud.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget finder således, at den i artiklen anvendte fremgangsmåde ikke er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis, men dog ikke kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis og dermed videnskabelig uredelighed, da læseren kan udlede, at en normalisering af data har fundet sted.

Vedrørende Klagers påstand om mangelfuld beskrivelse af udregningen af AUC, bemærker udvalget, at der i det aktuelle tilfælde vurderes et tidsforløb, og at mønstret viser sig at være det samme for hele gruppen. På denne baggrund finder udvalget, at det er acceptabelt at anvende en AUC-beregning.

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

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

Vedrørende Klagers påstand om diskrepans i beskrivelsen af de involverede forsøgspersoner bemærker udvalget, at forfatterne har udstedt et erratum til artiklen, som blev publiceret online den 10. januar 2012.

Udvalget er af den opfattelse, at den rejste kritik delvist er opstået på grund af en mangelfuld beskrivelse af forsøgspersonerne i den oprindelige artikel. Den fulde beskrivelse er nu tilføjet i det udstedte erratum.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt udtalt følgende vedrørende den oprindelige metodebeskrivelse i artiklen, jf. afgørelse af 18. december 2013:

"Udvalget bemærker, at den fulde beskrivelse af forsøgspersonerne i metodeafsnittet er tilføjet i erratum. Det fremgår nu, at kontrolgruppen og aktivgruppen



udgøres af forskellige personer, og derfor er det korrekt at anvende en u-parret analyse i stedet for en parret.

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

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

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

Styrelsen for Forskning og
Innovation

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

Udvalget finder videre, at angivelserne i artiklen vedrørende antallet af personer/kontroller (n-værdier) fremstår uklare. I det oprindelige metodeafsnit er der angivet $n = 8$. I artiklens figur 1 er der ligeledes angivet $n = 8$, men det er efter udvalgets opfattelse ikke klart, om der er tale om 4 personer i hver gruppe ($2 \times 4 = 8$) 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 ($2 \times 10 = 20$).

Efter udvalgets opfattelse fremgår det således ikke umiddelbart i artiklen, at der indgår to forskellige forsøgsgrupper i materialet, samt hvor mange forsøgspersoner/kontroller der reelt er i grupperne.

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

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

Udvalget finder, at det udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, som må sidestilles med 'uoplyst konstruktion af data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1, at der i den oprindelige metodebeskrivelse var udeladt væsentlige oplysninger om forsøgspersonerne. Som beskrevet ovenfor har den mangelfulde beskrivel-



se af forsøgspersonerne i metodeafsnittet konsekvenser for fortolkning af artiklens resultater.

Udvalget finder, at det udstedte erratum med en revideret metodebeskrivelse ikke medfører en ændret vurdering, da der er klaget over artiklen i den oprindelige form og erratum blev udstedt efter klagen. Udvalget finder endvidere ikke, at den omstændighed, at tidsskriftet har accepteret et erratum, kan tillægges særlig vægt ved udvalgets vurdering.

Indklagede 1 [Indklagede 1 i den pågældende sag er samme person som Indklagede i nærværende sag] har anført, at manglerne ved den oprindelige metodebeskrivelse alene er udtryk for en fejl i forbindelse med redigering af artiklen, hvorved beskrivelsen af hovedstudiet i artiklen falder ud af metodebeskrivelsen og at dette ikke udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis. Indklagede 1 anfører endvidere, at der i den sidste udgave af manuskriptet fejlagtigt er angivet biopsitidspunkter i bistudiet svarende til hovedstudiet. Dette skete ifølge Indklagede 1 som led i en omfattende redigeringsproces blandt de 16 medforfattere. Indklagede 1 er på den baggrund af den opfattelse, at den fejlagtige metodebeskrivelse ikke kan bebrejdes hende.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget bemærker, at Indklagede 1 er anført som co-director af artiklen, hvilket i nærværende tilfælde sidestilles med anførelse som sidsteforfatter, jf. afsnit 7.4. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede 1 er fremkommet med i sagen, at Indklagede 1 har været involveret i udvælgelse af forsøgspersoner til artiklen, herunder beskrivelsen af disse i metodeafsnittet, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes på grund af manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede 1 som sidsteforfatter, og hvor Indklagede 1 har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På baggrund af det af Indklagede 1 oplyste lægger udvalget til grund, at en forsøgsgruppe ved en fejl blev udeladt i den oprindelige metodebeskrivelse som led i redigeringsprocessen, og at der i forbindelse hermed blev anført fejlagtige biopsitidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at Indklagede 1 har oplyst, at det var Medforfatter 1, der udarbejdede det endelige udkast til artiklen og varetog hele korrespondancen med tidsskriftet.

Udvalget er af den opfattelse, at Indklagede 1 under hensyn til den rolle, som Indklagede 1 har haft under udarbejdelse af artiklen, burde have opdaget og reageret på de mangelfulde oplysninger. Udvalget anerkender dog, at der under en redigeringsproces med mange medforfattere fra forskellige lande er en vis risiko for, at der sker fejl. Det er således udvalgets opfattelse, at Indklagede 1's udviste adfærd ikke kan karakteriseres som grov uagtsomhed. Udvalget har ved denne vurdering lagt vægt på, at der er tale om en fejl, som er opstået i en redigeringsproces med mange forfattere fra forskellige lande.

Udvalget finder på denne baggrund, at indklagede 1 ikke har handlet videnskabeligt uredeligt.”

Udvalget har således i afgørelsen angående dette kritikpunkt fundet, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt, og udvalget henholder sig derfor til den-



ne vurdering. På denne baggrund foretager udvalget sig ikke yderligere i forhold til denne påstand i nærværende afgørelse.

Spørgsmålet om anvendelsen af det videnskabelige biopsimateriale i flere undersøgelser og videnskabelige arbejder vil blive behandlet i et særskilt afsnit nedenfor.

7.16 Anvendelse af det samme videnskabelige biopsimateriale i flere videnskabelige arbejder

Klager har gjort gældende, at der i flere af de videnskabelige arbejder, der klages over, er sket genbrug af materiale, uden at dette anføres i de pågældende artikler.

Klager anfører således:

- at artikel 1, 3 og 4 repræsenterer det samme materiale, dvs. de samme forsøgspersoner og dermed de samme vævsprøver, og endvidere er der sammenfald af materialet i de tre artikler og materialet i artikel 5 (exercise-studiet),
- at forsøgspersonerne i artikel 5 (infusions-studiet) er de samme, som optræder i en tidligere artikel²² (herefter [ET AL-ARTIKLEN]) med Indklagede som sidsteforfatter,
- at forsøgspersoner, eksperimentelle protokoller og materiale i artikel 6, 7 og 10 er de/det samme, og
- at der i artikel 8 og 12 er sammenfald med en gruppe af forsøgspersonerne og dermed biopsimateriale

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 anført, at det er de samme forsøgspersoner, der optræder i henholdsvis artikel 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) og artikel 6, 7 og 10. Indklagede har endvidere ved høringssvar af 12. august 2011 anført, at det er korrekt, at forfatterne inkluderede et tidligere studie i artikel 5, og at den tidligere anvendelse ikke nævnes i metodeafsnittet, men at der gives reference til artiklen i diskussionsafsnittet i artikel 5 (ref 38).²³

Indklagede har anført, at det ville være uetisk ikke at udnytte det indsamlede materiale optimalt pga. prøvetagningens indgribende karakter, og at man derfor kan anvende tidligere indsamlet materiale, hvis der opstår nye videnskabelige spørgsmål i kølvandet på tidligere publikationer.

Indklagede har i den forbindelse anført, at det er sædvanlig praksis at lave en reference hertil i metodeafsnittet eller give en grundig beskrivelse af design og procedurer i hver enkelt artikel. Indklagede gør i den forbindelse gældende, at det ikke kan anses for at være praksis, at der i en artikel eksplicit henvises til tidligere anvendelse af samme biopsimateriale, når de pågældende artikler undersøger forskellige videnskabelige sammenhænge.

Indklagede anfører, at forfatterne i de indklagede artikler i visse tilfælde har forsømt at give en ordentlig reference i metodeafsnittet, men at de typisk har givet reference i resultat- og diskussionsafsnittet.

²² [ET AL-ARTIKLEN].

²³ Udvalget bemærker, at denne reference er til [ET AL-ARTIKLEN].



I forhold til artiklerne 6, 7 og 10 har Indklagede endvidere gjort gældende, at det er tydeligt, at de samme forsøgspersoner blev anvendt i de tre artikler, og forfatterne har ikke forsøgt at skjule dette.

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 oplyst, at der i forbindelse med forskningsprojektet er udtaget biopsier, der er delt i flere stykker væv, så der kan udføres undersøgelser på de enkelte stykker væv. Der er således ifølge Indklagede tale om, at stykker af væv udtages samtidigt, men ikke tidligere anvendt, gøres til genstand for ny forskning, hvor nye data undersøges på nye samples hidrørende fra tidligere udtagne biopsier. Det er imidlertid udvalgets opfattelse, at undersøgelsesenheden i de pågældende studier er forsøgspersonen og ikke de enkelte dele af et opdelt biopsimateriale fra samme person.

Indklagede afviser tillige ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013, at der er et krav i Vancouver-reglerne om, at der skal oplyses om tidligere anvendte forsøgspersoner, idet begrebet "subjects" må forstås som betydende emner og ikke forsøgspersoner.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Indklagede har ved høringen over udkast til afgørelse af 25. juni 2013 inddraget en skrivelse fra 70 danske forskere (bilagt Indklagedes høringssvar til afgørelsesudkast af 25. juni 2013). Forskerne anfører bl.a. følgende i skrivelsen:

"Det vil være aldeles uetisk ikke maksimalt at udnytte et materiale, der som i dette tilfælde ofte er indhentet med et ikke ubetydeligt ubehag for forsøgspersonen

I det omfang de videnskabelige undersøgelser, der foretages på dette materiale vedrører separate problemstillinger, er der tale om separat og uafhængig videnskabelig udnyttelse af et indsamlet materiale.

Det er vigtigt, at materialet præsenteres i de videnskabelige publikationer, hvori forskningsresultaterne offentliggøres, således at læseren kan bedømme materialets karakter, men det er fra et videnskabeligt synspunkt aldeles uinteressant, om samme materiale har været brugt eller agter at blive brugt til andre videnskabelige undersøgelser."

Indklagede har endvidere i forbindelse med udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling gjort gældende, at der er stor uenighed i forskerkredse om, hvornår krydsreferencer skal anvendes. Indklagede henviser i den forbindelse til en række artikler, der ifølge Indklagede viser, at udeladelse af krydsreferencer er gængs praksis.

Udvalget bemærker indledningsvist, at grundlaget for, at der i empirisk videnskab med biologisk materiale skal oplyses om anvendelse af samme materiale i flere videnskabelige undersøgelser, er, at de enkelte undersøgelsesresultater og konklusioner er baseret på stikprøver. Ud fra disse stikprøver er det undersøgelsesformål at beskrive sammenhænge af generel karakter, dvs. gældende for alle individer med de karakteristika, der indgår i undersøgelserne. Da individuelle forskelle i reaktionsmønstre er almindelige for biologiske materialer, beror undersøgelsesresultaters værdi og generaliserbarhed i høj grad på resultater af andre stikprøver, der viser resultater af lignende eller understøttende karakter. Hvis der ikke oplyses om undersøgelsesresultaternes baggrund i samme stikprøve, forledes læseren til at



tro, at der er tale om forskellige stikprøver. Dermed vil konklusioner med baggrund i samme biologiske stikprøvemateriale få større vægt, end de er berettiget til, og fejlkonklusioner er nærliggende.

Udvalget bemærker dernæst, at materiale fra forsøg udført på mennesker selvfølgelig kan anvendes i flere undersøgelser og videnskabelige artikler. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at der kan være særdeles gode grunde til maksimal udnyttelse af materiale, som er indsamlet med et ikke ubetydeligt ubehag for forsøgspersonen. Ved udøvelse af ansvarlig forskningspraksis skal læseren altid orienteres om alle fornødne oplysninger med henblik på at kunne vurdere de pågældende artiklers resultater på et tilstrækkeligt oplyst grundlag. Dette vil i mange tilfælde indebære, at læseren skal oplyses eksplicit om oprindelsen af forsøgsmateriale og om eventuel tidligere anvendelse af samme materiale, hvilket kan ske i form af 1-2 relevante referencer eller henvisning til et kendt navn på et projekt, en biobank, e.l.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget kan på baggrund af Klagers og Indklagedes anbringender, herunder Indklagedes henvisning til en skrivelse fra 70 danske forskere og en række videnskabelige arbejder, hvor samme forsøgspersoner anvendes i forskellige artikler, konstatere, at der ikke foreligger en tilstrækkelig entydig praksis for, at der generelt oplyses om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder tidligere anvendelse i artikler, der baseres på samme forsøgspersoner. Udvalget har således foretaget en overordnet gennemgang af de artikler, som Indklagede henviser til, jf. afsnit 7.

Udvalget finder imidlertid som angivet ovenfor, at det følger af god videnskabelig praksis, at de konkrete omstændigheder ved et givent videnskabeligt arbejde kan medføre, at oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse skal oplyses eksplicit i den pågældende artikel. Dette gør sig bl.a. gældende i følgende tilfælde:

- i. Når resultaterne fra to eller flere artikler baseret på samme forsøgspersoner sammenholdes og anvendes til at understøtte de enkelte artiklers konklusioner. Hvis oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse ikke gives i sådanne tilfælde, forholdes læseren viden om sammenhængen i undersøgelsesresultaterne i de forskellige artikler og konklusionernes indbyrdes afhængighed. Dette kan i yderste konsekvens føre til, at resultater fra samme studie anvendes i forskellige publikationer til at understøtte artiklernes konklusioner, uden at læseren er vidende om, at det er samme forsøg og forsøgspersoner, der er tale om. På denne måde kan ét studie anvendes til at underbygge en lang række konklusioner via efterfølgende artikler, idet konklusionerne derved optræder som tilsyneladende uafhængige.
- ii. Når en selektion af forsøgspersoner holdes skjult for læseren ved manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse. Læseren forholdes herved mulighed for at kunne vurdere artiklens resultater på et tilstrækkeligt oplyst grundlag.

Udvalget finder således ikke, at gennemgangen af de videnskabelige arbejder, som Indklagede henviser til, kan ændre udvalgets synspunkt om, at der efter god videnskabelig praksis i hvert fald i ovennævnte to situationer skal oplyses eksplicit i den pågældende artikel om forsøgsmaterialets oprindelse.



Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Udvalget har på baggrund af de høringssvar og oplysninger, som parterne er fremkommet med under sagen, foretaget ændringer i afgørelsen i forhold til det første udkast til afgørelse af 25. juni 2013, bl.a. i afsnit 7.16 vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler. Dette er bl.a. udtryk for, at udvalget inddrager parternes oplysninger i forbindelse med høringer over udkast til afgørelse, herunder oplysninger der uddyber de sparsomme og stedvist mangelfulde oplysninger i de berørte artiklers materiale- og metodeafsnit. Desuden har udvalget søgt at tydeliggøre sine vurderinger.
- Udvalgets konstatering af god videnskabelig praksis er udtryk for, hvad der er alment gældende i forskerkredse, og god videnskabelig praksis er en retlig standard, hvor det ikke er muligt på forhånd at nedskrive alle facetter i regelsæt eller lignende.
- Udvalget finder ikke grundlag for yderligere inddragelse af underskriftindsamlingen, som er indsendt til udvalget af Indklagede den 2. april 2014, da erklæringen går på, at forskere har ret til at foretage et skøn over, hvornår en artikel skal indeholde oplysninger om tidligere anvendelse af samme forsøgsmateriale. Et sådant skøn må efter udvalgets opfattelse således foretages under hensyn til, hvad der følger af god videnskabelig praksis. Et afgørende element heri er, at læseren gives tilstrækkeligt grundlag for at vurdere artiklens konklusioner.
- Udvalget har tidligere foretaget en gennemgang af de artikler, som Indklagede henviste til i sit høringssvar af 15. august 2013 og i sine indlæg i forbindelse med genoptagelse af sagen, hvor udvalget fandt, at denne gennemgang ikke ændrer udvalgets opfattelse af god videnskabelig praksis i forhold til oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse.
- Udvalget finder ikke, at de 5 artikler, som Indklagede har indsendt til udvalget som bilag til sit høringssvar, ændrer udvalgets synspunkter om, hvornår der eksplicit skal oplyses om forsøgsmaterialets oprindelse, idet disse 5 artikler (med undtagelse af den først udarbejdede) i materiale- og metodeafsnit indeholder beskrivelser af forsøgsmaterialet med eksplicit reference til den oprindelige artikel, hvor forsøgspersonerne indgår.
- Udvalget finder ikke, at den af Indklagede medsendte udtalelse fra en statistiker ændrer udvalgets betragtninger vedrørende stikprøver, jf. udvalgets vurdering ovenfor. Dette skyldes, at stikprøver fra samme individ er at betragte som indbyrdes afhængige, bl.a. som følge af den fælles genetiske baggrund i celler og væv i det enkelte individ, som er forskellig fra andre individer. Dette indebærer samtidigt, at tilsyneladende forskellige forhold er indbyrdes knyttet til eksempelvis den individuelle genetiske profil i enkeltindividet og dermed ikke nødvendigvis udtrykker fund af generel art. Specielt i undersøgelser med meget begrænsede forsøgsmaterialer (fx $n=6$) er det essentielt at respektere dette forhold.

Styrelsen for Forskning og
Innovation



Nedenfor gennemgår udvalget i afsnit 7.16.1-7.16.4 anvendelsen af samme biopsimateriale i de artikler, hvor der er klaget over sammenfald af forsøgspersoner, og vurderer, hvorvidt de forskellige tilfælde er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis. I afsnit 7.16.5 foretager udvalget en sammenfatning af vurderingerne i afsnit 7.16.1-7.16.4, samt en vurdering af om eventuelle alvorlige brud er begået forsætligt eller groft uagtsomt.

7.16.1 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 1, 3, 4 og 5

Udvalget finder, at der i artiklerne 1, 3, 4 og 5 (exercise-studiet) er anvendt samme biopsimateriale. Artikel 1 er den først publicerede af de fire pågældende artikler, hvorfor udvalgets vurdering af, om der som følge af understøttelse af resultater burde have været oplyst eksplicit om materialets oprindelse i de enkelte artikler, alene foretages i forhold til artikel 3, 4 og 5.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget konstaterer, at artikel 3, 4 og 5 ikke indeholder oplysninger om, at biopsimaterialet har været anvendt i tidligere artikler.

Udvalget bemærker, at artikel 4 indeholder følgende afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

“...and IL-6 immunohistochemical staining is significantly increased in human skeletal muscle cells after exercise (Penkowa et al. 2003b²⁴). As IL-6 is a major inducer of MT-I+II (Hernandez et al. 1997; Carrasco et al. 1998; Penkowa et al. 2000), the increased IL-6 expression in muscle tissue in response to exercise might explain the increases in MT-I+II.”

Udvalget bemærker endvidere, at artikel 5 indeholder en reference til artikel 1 i indledningen, samt følgende to afsnit, hvor der refereres til artikel 1:

“Increased expression of the IL-6 receptor in muscle fibers after an exercise bout suggests that the muscle is sensitized by IL-6. The peak in IL-6 receptor production occurs several hours after the end of the exercise bout, at the time when IL-6 plasma levels are decreasing (4²⁵). Expression of the IL-6 receptor may therefore be a mechanism whereby muscle is sensitized to the effects of IL-6 when IL-6 levels are sparse.”

[...]

“We have previously shown that IL-6 is produced in both type I and type II skeletal myofibers, when subjects perform 3 h of intense ergometer bicycle exercise (4), whereas another study by Hiscock et al. reported specificity to fiber type II in response to 2 h of ergometer exercise (36). The studies (4, 36) indicate that the mode and intensity of exercise determines to which degree either fiber type expresses IL-6. In the present study, we studied 3 h of ergometer bicycle exercise and saw uniform expression of the IL-6 receptor in both type I and type II fibers, suggesting that both fiber types are rendered responsive to IL-6.

The kinetics of IL-6 and IL-6 receptor expression suggest that the pathways regulating IL-6 and the IL-6 receptor are linked, thus factors initiating IL-6 transcription may be inhibiting IL-6 receptor transcription.”

²⁴ Dette er en henvisning til artikel 1.

²⁵ Note 4 er en henvisning til artikel 1.



Udvalget finder på denne baggrund, at resultaterne i artikel 4 og 5 sammenholdes med resultaterne fra artikel 1, og at resultater fra artikel 1 anvendes til at understøtte resultaterne i artikel 4 og 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale og således de samme forsøgspersoner, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet har været anvendt i en tidligere artikel (artikel 1), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed. Udvalget bemærker hertil, at formuleringerne ovenfor "We have previously shown..." og "In the present study" giver anledning til at tro, at der er tale om to uafhængige studier.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 3 ikke på samme måde sammenholdes med resultaterne i de andre artikler med samme biopsimateriale (artikel 1, 4 og 5). Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøtte konklusionerne i artikel 3 på samme måde, som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor. På denne baggrund finder udvalget, at der ikke i denne sammenhæng foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i artikel 3.

Udvalget bemærker imidlertid, at der optræder 18 forsøgspersoner i artikel 1 og 4, og 11 forsøgspersoner i artikel 3 og 5 (exercise-studiet), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biologiske materiale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 3 og 5 kun er inddraget 11 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklerne.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3 og 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 1, 3, 4 og 5.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Indklagedes argumentation om, at den reducerede n-værdi i artikel 4 ikke af udvalget findes at være udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, kan efter udvalgets opfattelse ikke anvendes for artikel 3 og 5. I ar-



tikel 4 kan læseren ved gennemlæsning af artiklen se, at der er sket en reduktion af antal af n i forhold til visse målinger. Dette er ikke tilfældet for artikel 3 og 5, hvor reduceringen i n-værdi fremstår uoplyst ved, at der ikke oplyses om, at materialet tidligere har været anvendt.

7.16.2 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 5 (infusions-studiet) og [ET AL-ARTIKLEN]

Udvalget finder, at der i artikel 5 (infusions-studiet) og [ET AL-ARTIKLEN] er anvendt samme biopsimateriale.

Udvalget konstaterer, at artikel 5, der er den seneste af de to artikler, ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i den tidligere artikel.

Udvalget bemærker, at artikel 5 indeholder følgende sætning, hvor der refereres til [ET AL-ARTIKLEN]:

"A role for IL-6 in metabolism is suggested, as rhIL-6 infusion to humans increases lipolysis and fat oxidation (38²⁶)..."

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 5 sammenholdes med resultaterne fra [ET AL-ARTIKLEN], og at resultaterne fra [ET AL-ARTIKLEN] delvist anvendes til at understøtte diskussion og konklusion i artikel 5, uden at læseren oplyses om, at det er det samme studie og biopsimateriale, der ligger til grund for artiklerne.

Udvalget finder på denne baggrund, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie og har været anvendt i en anden artikel ([ET AL-ARTIKLEN]), udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at der er tale om forskellige studier og dermed forskelligt biopsimateriale, hvorfra resultater sammenholdes og indgår i den videnskabelige diskussion i artikel 5. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes afhængighed.

Udvalget bemærker endvidere, at der optræder 18 forsøgspersoner i [ET AL-ARTIKLEN] (n=6 med 'low rhIL-6 infusion', n=6 med 'high rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion') og 12 forsøgspersoner i artikel 5 (infusions-studiet) (n=6 med 'rhIL-6 infusion' og n=6 med 'saline infusion'), hvor det, som bekræftet af Indklagede, er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 5 kun er inddraget 12 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 18 personer, uden at dette oplyses i artiklen. Udvalget finder endvidere på baggrund af metodebeskrivelserne i de to artikler, herunder inddelingen af forsøgspersoner i grupper af 6, at forfatterne tilsyneladende har valgt kun at inkludere den ene IL-6 infusions-gruppe fra [ET AL-ARTIKLEN] i artikel 5, uden at dette oplyses i sidstnævnte artikel.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for

²⁶ Dette er en henvisning til [ET AL-ARTIKLEN].



læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 5 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 18 forsøgspersoner, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 5 er sket en selektion af forsøgspersoner.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 5 og [ET AL-ARTIKLEN].

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

Styrelsen for Forskning og
Innovation

- Udvalget bemærker, at der som anført af Indklagede, kan være tilfælde, hvor man anvender forsøgspersoner fra et tidligere studie, og i den forbindelse udelader en gruppe af disse forsøgspersoner baseret på objektive fravælgelseskriterier. Det er udvalgets opfattelse, at oplysninger om, at en sådan udeladelse har fundet sted, samt hvilke kriterier der ligger til grund for udeladelsen, har betydning for læseren opfattelse af den pågældende artikel, og derfor bør læseren i overensstemmelse med god videnskabelig praksis oplyses om udeladelsen. Manglende oplysninger om sådan udeladelse kan dog ikke i samtlige tilfælde karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, eksempelvis i tilfælde hvor den udeladte gruppe er fuldstændig uden relevans og sammenhæng med de resterende forsøgspersoner, der inddrages, og de forhold, som artiklen undersøger. Indklagede har anført, at det er den gruppe fra [ET AL-ARTIKLEN], som fik indgivet en høj dosis rhIL-6, som ikke er inddraget i artikel 5, og at materialet fra denne gruppe forsøgspersoner var irrelevant for de undersøgelser, der ønskedes gennemført i artikel 5. Udvalget bemærker hertil, at det fremgår af artikel 5's metodebeskrivelse, at der i denne artikel er udtaget blodprøver for tidspunkterne 0, 3, 6 og 24 timer for den forsøgsgruppe fra [ET AL-ARTIKLEN], som fik indgivet en lav dosis rhIL-6. Det fremgår af figur 2 i [ET AL-ARTIKLEN], at de to IL-6-grupper (høj og lav dosis) alene har en statistisk signifikant forskel i IL-6-niveau under infusionsperioden (0-3 timer) og således ikke ved eksempelvis 6 timer. Udvalget bemærker, at [ET AL-ARTIKLEN] ikke indeholder en måling for tiden 24 timer, da der i [ET AL-ARTIKLEN] angives at være udtaget blodprøver på tidspunkterne 0, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7 og 8 timer, hvorimod der i artikel 5, der inddrager to af de tre forsøgsgrupper fra [ET AL-ARTIKLEN], angives at være udtaget blodprøver ved tiderne 0, 3, 6 og 24 timer. I figur 2 i [ET AL-ARTIKLEN] ses det yderligere, at der efter tiden 4 timer (240 min) sandsynligvis ikke er statistisk signifikant forskel på arterial IL-6 (pg/ml) mellem høj og lav dosis IL-6 grupperne. Udvalget finder på denne baggrund ikke grundlag for at fastslå, at forsøgsgruppen med høj dosis rhIL-6 fra [ET AL-ARTIKLEN] kan anses for fuldstændig irrelevant og uden sammenhæng med artikel 5. Det er således udvalget opfattelse, at læseren af artikel 5 er blevet forholdt væsentlige oplysninger om forsøgsmaterialet, idet læseren er frataget muligheden for reelt at kunne forholde sig til svag-



heder og styrker ved den benyttede protokol. Dermed svækkes også læserens vurdering af troværdigheden af de resultater, der præsenteres i artikel 5. Det er derfor fortsat udvalgets opfattelse, at læseren af artikel 5 er blevet forholdt væsentlige oplysninger om forsøgsmaterialet, idet læseren formentlig ville have vurderet artikel 5's beskrivelse af forsøgsgruppen med lav dosis rhIL-6 anderledes, hvis læseren var blevet oplyst om, at der også eksisterede en forsøgsgruppe med høj dosis rhIL-6, som viste lignende resultater på nogle af de samme prøvetidspunkter. Udvalget bemærker endvidere, at de tre forsøgsgrupper (kontrol, lav og høj dosis IL-6) i [ET AL-ARTIKLEN] gennemgår samme forsøgsprotokol. I den forsøgsprotokol, der beskrives for kontrolgruppen og lav dosis IL-6 gruppen i artikel 5, er der samtidig med, at høj dosis IL-6 gruppen udelades, også udeladt andre væsentlige oplysninger om den protokol, som forsøgspersonerne gennemgår.

7.16.3 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 6, 7 og 10

Udvalget finder, at der i artiklerne 6, 7 og 10 er anvendt samme biopsimateriale. Artikel 6 er den først publicerede af de tre pågældende artikler, hvorfor udvalgets vurdering af, om der som følge af understøttelse af resultater burde have været oplyst eksplicit om materialets oprindelse i de enkelte artikler, alene foretages i forhold til artikel 7 og 10.

Udvalget konstaterer, at artikel 7 og 10 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i en tidligere artikel.

Udvalget finder, at resultaterne i artikel 7 og 10 ikke sammenholdes indbyrdes eller med resultaterne i den tidligere artikel med samme biopsimateriale (artikel 6). Tidligere resultater anvendes således ikke til at understøtte konklusionerne i artikel 7 og 10 på samme måde som tilfældet er for artikel 4 og 5, jf. ovenfor. På denne baggrund finder udvalget, at der ikke i denne sammenhæng foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i artikel 7 og 10.

Udvalget bemærker, at Indklagede anførte følgende i sit høringssvar af 12. august 2011 til klagen af 19. juli 2011:

“As described in the methods section, we included muscle biopsies from 14 individuals. Seven of these individuals were also included in paper 6 ([ARTIKEL 6]). We do not give a reference to the latter study in the methods description, because the n-values were twice as high in the present study and thereby the anthropometric measures differed. The main results were on IL-15 mRNA and IL-15 protein, which was carried out on the total study population. We clearly indicate that supportive data regarding fibre type distribution and IHC were related to analyses carried out on n=7.”

Udvalget kunne endvidere konstatere, at det ikke fremgår af artikel 10, at de 14 forsøgspersoner i artiklen er sammensat af to forsøgsgrupper bestående af hver 7 forsøgspersoner, undersøgt med et års mellemrum.



Udvalget kom på denne baggrund til følgende konklusion i afgørelse af 18. december 2013:

”Udvalget bemærker dog, at der optræder 14 forsøgspersoner i artikel 10 og 7 forsøgspersoner i artikel 6 og 7, hvor det er det samme biopsimateriale, der indgår. Udvalget konstaterer på denne baggrund, at der i artikel 6 og 7 kun er inddraget 7 forsøgspersoner ud af en oprindelig forsøgspopulation på 14 personer, uden at dette oplyses i artiklen.

Udvalget finder, at et af de væsentligste krav til et videnskabeligt produkt er, at læseren gives mulighed for på et oplyst grundlag at vurdere artiklens resultater og de data og det materiale, der har været anvendt i artiklen til at opnå resultaterne. I den forbindelse er det udvalgets opfattelse, at det er af afgørende betydning for læserens vurdering, at der i artiklen oplyses om eventuel selektion i forhold til det anvendte materiale, herunder forsøgspopulationen, og at kriterierne for sådan selektion angives i artiklen.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget finder derfor, at den manglende oplysning i artikel 6 og 7 om, at biopsimaterialet stammer fra et tidligere studie med mindst 14 forsøgspersoner, udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 6 og 7 er sket en selektion af forsøgspersoner.”

Udvalget modtog ved e-mail af 20. december 2013 en henvendelse fra to medforfattere til artikel 6, 7 og 10 (i det følgende benævnt ”de to medforfattere”), hvor de to medforfattere anførte, at udvalget havde taget fejl i afgørelsen af 18. december 2013 i forhold til selektion af forsøgspersoner i artikel 6, 7 og 10.

I løbet af januar 2014 modtog udvalget yderligere oplysninger vedrørende biopsimaterialet i artikel 6, 7 og 10 fra Indklagede og de to medforfattere, herunder patientjournaler for de pågældende forsøgspersoner i artiklerne.

På denne baggrund rettede udvalget den 3. februar 2014 henvendelse til Indklagede og de to medforfattere, og anmodede dem om at bekræfte følgende opfattelse af faktum:

”I artikel 6 og 7 optræder syv forsøgspersoner (som er de samme personer i de to artikler). Biopsierne fra disse forsøgspersoner blev udtaget den 20. og 21. januar 2005, hvilket fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [de to medforfattere] (journalen for forsøgsperson nr. 7 indeholder på forsiden datoen 20-10-05). Der er tilsyneladende tale om en skrivefejl her, da blodprøverne på side 2 er dateret 21/01-05. Udvalget antager derfor, at biopsierne også er udtaget 21/01-05 for forsøgsperson nr. 7). Der eksisterede således alene materiale fra syv forsøgspersoner ved udarbejdelsen af artikel 6 og 7.

I artikel 10 optræder fjorten forsøgspersoner. Disse fjorten forsøgspersoner udgøres af de syv forsøgspersoner fra artikel 6 og 7, samt yderligere syv forsøgspersoner som fik udtaget biopsier den 17. og 20. februar 2006 og den 3. marts 2006, hvilket ligeledes fremgår af de patientjournaler, som UVVU har modtaget kopi af fra [de to medforfattere].”



Ved breve af 10. og 9. februar 2014 har Indklagede og de to medforfattere bekræftet ovenstående faktum.

Udvalget finder på denne baggrund, at der ikke har fundet en selektion af forsøgspersoner sted i artikel 6 og 7, og i denne forbindelse foreligger der således ikke et alvorligt brud på god videnskabelig praksis som følge af de manglende oplysninger om biopsimaterialets oprindelse.

Udvalget bemærker hertil, at det i overensstemmelse med god videnskabelig praksis burde være anført i artikel 10, at de 14 forsøgspersoner i artiklen er sammensat af to forsøgsgrupper bestående af hver 7 forsøgspersoner, og der i øvrigt har været mere end et års interval mellem de pågældende forsøg. Læseren er således efter udvalgets opfattelse blevet forholdt relevante oplysninger om forsøgspopulationens sammensætning i artikel 10. Udvalget finder dog ikke, at dette forhold er af tilstrækkelig væsentlig betydning for artiklens resultater til, at det kan karakteriseres som et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget anmodede ved brev af 3. februar 2014 endvidere Indklagede og de to medforfattere om at komme med eventuelle bemærkninger til, at der tilsyneladende ikke var overensstemmelse mellem det indgåede materiale i forhold til de analyser, der blev præsenteret i artikel 10, og de oplysninger, der fremgår af patientjournalerne. Følgende fremgik således af brev af 3. februar 2014 fra udvalget:

"Efter en indledende gennemgang af patientjournalerne, ser det endvidere umiddelbart ud til, at det ikke er alle biopsier fra de fjorten forsøgspersoner i artikel 10, som er blevet undersøgt ved histokemi og PCR og for protein:

- Ved forsøgsperson nr. 3 er feltet for protein i Vastus og Soleus ikke udfyldt
- Ved forsøgsperson nr. 5 er der angivet et minus i feltet for protein i Triceps og minus i felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus
- Ved forsøgsperson nr. 9 er felterne vedr. histokemi, PCR og protein i Soleus ikke udfyldt
- Ved forsøgsperson nr. 14 er "ok" streget over i feltet for protein i Triceps, og der er i stedet angivet "No" i dette felt"

Indklagede og de to medforfattere har hertil anført, at det ikke kan udledes, hvilke analyser der er udført ud fra angivelsen af "histo", "PCR" og "protein" vedrørende de enkelte muskler i patientjournalerne. Indklagede og de to medforfattere anfører således, at hvis der var tale om en lille biopsi, blev den alene frosset i flydende nitrogen enten i prøverøret mærket "PCR" eller "protein" med efterfølgende afkrydsning i det pågældende felt i patientjournalen. Dette forklarer de manglende afkrydsninger, minusser eller angivelsen af "No" i protein-feltet i patientjournalerne for så vidt angår forsøgsperson 3, 5 og 14.

Indklagede og de to medforfattere gør endvidere gældende, at forsøgsperson nr. 9 fik udtaget og analyseret biopsi fra soleus-musklen, og at den eneste biopsi, der ikke er inkluderet, er biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5.

Udvalget bemærker, at udvalget under afsnit 7.10 Artikel 7 har taget stilling til udeladelsen af data vedrørende biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5 og



ikke har fundet, at denne udeladelse er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Udvalget finder ikke grundlag for at tilsidesætte ovennævnte oplysninger fra Indklagede og de to medforfattere, om at der (bortset fra biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5) er overensstemmelse mellem de udtagne biopsier/udførte analyser og angivelsen af indgået materiale i artikel 10. Udvalget foretager sig således ikke yderligere vedrørende dette forhold, da udvalget som nævnt allerede har taget stilling til udeladelsen af data vedrørende biopsi fra soleus-musklen for forsøgsperson nr. 5.

I forhold til Klagers anbringende om, at forsøgspersonerne i de indsendte patientjournaler muligvis ikke er de forsøgspersoner, som er inddraget i artikel 10, finder udvalget ikke på det foreliggende grundlag holdepunkter for at konkludere, at forsøgspersonerne inddraget i artikel 10 ikke skulle være de samme som forsøgspersonerne i de indsendte patientjournaler.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

7.16.4 Vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 8 og 12

Udvalget finder, at der i artiklerne 8 og 12 optræder forsøgspersoner med identiske beskrivelser.

I artikel 8 er der 15 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 24.9 ± 4 years, height 180.9 ± 1 cm, weight 82.0 ± 8 kg, BMI 24.9 ± 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, er der ikke er nogen forskel mellem de to grupper for så vidt angår alder, vægt, højde og BMI.

I artikel 12 er der 8 forsøgspersoner med følgende gennemsnitsværdier for alder, højde vægt og BMI (body mass index):

Age 25 ± 4 years, weight 82.0 ± 8 kg, height 181 ± 1 cm, , BMI 25 ± 2 kg m⁻²

De 8 personer i artikel 12 er alle trænende.

Udvalget lægger på baggrund af ovenstående og Indklagedes oplysning om, at forfatterne pga. mangel på materiale inkluderede et tidligere forsøg i artiklen, til grund, at de 8 personer, der optræder i artikel 12, er de 8 trænende personer fra artikel 8, idet beskrivelserne for forsøgsgrupperne i de to artikler er identiske, bortset fra at værdierne vedrørende alder, højde og BMI i artikel 12 tilsyneladende er afrundede værdier af dem, der forekommer i artikel 8, og da antallet af trænende forsøgspersoner er det samme i de to artikler.

Udvalget konstaterer, at artikel 12 ikke indeholder oplysninger om materialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet har været anvendt i den tidligere artikel.



Udvalget konstaterer, at de 8 trænende forsøgspersoner i artikel 8 udførte en forsøgsprotokol, hvor de cyklede i 3 timer og derefter hvilede i 6 timer.

Udvalget konstaterer endvidere, at det af den oprindelige metodebeskrivelse (dvs. inden erratum forelå) i artikel 12 fremgik, at de 8 trænende forsøgspersoner i artiklen udførte en forsøgsprotokol, hvorefter de cyklede 2 timer (120 min) efterfulgt af 6 timers hvile. Af det til artiklen udstedte erratum fremgår det ikke direkte, hvilken forsøgsprotokol de 8 trænende forsøgspersoner har fulgt, da disse personer nævnes som inkluderet på grund af mangel på materiale. Det fremgår dog intet sted i artiklen eller erratum, at disse 8 personer skulle have udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i erratum for de 10 trænende forsøgspersoner, hvilket er den samme protokol som den, der optrådte i den oprindelige metodebeskrivelse. På denne baggrund får læseren af artiklen den opfattelse, at de 8 trænende forsøgspersoner har udført samme forsøgsprotokol som de 10 trænende forsøgspersoner.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget finder på denne baggrund, at læseren er blevet forholdt væsentlige oplysninger vedrørende forsøgspersonerne i artikel 12 ved, at det ikke oplyses i artiklen, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra materialet i en tidligere publiceret artikel, og dermed fremgår det ikke af artiklen, at disse 8 personer har deltaget i en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit. Udvalget finder, at Indklagedes bemærkning om, at det er uden betydning for artiklens resultater om forsøgspersonerne har cyklet 2 eller 3 timer, ikke ændrer på denne vurdering, bl.a. da der foreligger artikler om betydningen af varigheden af træning for proteiners udtryk. Det afgørende er, at læseren ikke gives mulighed for at forholde sig til, hvilke konsekvenser det måtte have for fortolkningen af artiklens resultater, at der er forskel i forsøgsprotokollerne for de to grupper forsøgspersoner. Udvalget bemærker hertil, at det kan have væsentlig betydning for det videnskabelige arbejde, at forholdene under hvilke de pågældende forsøg er udført, beskrives korrekt og præcist. Udvalget finder på denne baggrund, at der foreligger et alvorligt brud på god videnskabelig praksis, idet læseren af artiklen vildledes til at tro, at de 8 personer i artiklen har fulgt samme forsøgsprotokol som de øvrige trænende forsøgspersoner i artiklen.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i artikel 8 og 12.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Det er udvalgets vurdering, at det alvorlige brud på god videnskabelig praksis består i manglende oplysninger om biopsimaterialets oprindelse i artikel 12, der medfører, at læseren forholdes oplysninger om, at der er forskel i forsøgsprotokollen for de to grupper forsøgspersoner i artikel 12. Udvalget finder ikke grundlag for at ændre denne vurdering på baggrund af Indklagedes oplysninger om et eventuelt erratum til det allerede udstedte erratum.

7.16.5 Sammenfattende vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler



Udvalget finder sammenfattende, at de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3, 4, 5 og 12 er udtryk for alvorlige brud på god videnskabelig praksis, jf. vurderingen under afsnit 7.16.1, 7.16.2 og 7.16.4.

Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er sædvanlig praksis, at der refereres til tidligere studier med samme biopsimateriale i sådanne tilfælde, som er omfattet af sagen. Indklagede har hertil anført, at forfatterne i hver artikel har givet en grundig beskrivelse af design og metode, hvilket efter Indklagedes opfattelse er tilstrækkeligt.

På denne baggrund lægger udvalget til grund, at Indklagede i artikel 3, 4, og 5 bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse, herunder at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier og har været anvendt i andre publikationer. Udvalget finder således, at Indklagede har handlet forsætligt i denne sammenhæng. Udvalget bemærker hertil, at Indklagede i sine bemærkninger til UVVU's brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis i artiklerne er valgt bevidst.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som co-director af artikel 12. Det fremgår endvidere af de oplysninger, som Indklagede er fremkommet med i sagen, at Indklagede har været involveret i udvælgelse af biopsimateriale til artikel 12, hvilket også afspejles ved, at det materiale, der inkluderes pga. manglende materiale, tidligere har været anvendt i en publikation, der har Indklagede som sidsteforfatter (artikel 8), og hvor Indklagede har haft betydelig indsigt i det studie, som ligger til grund for den pågældende artikel.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et ansvar for, at artikel 12 indeholder en retvisende beskrivelse af de inkluderede forsøgspersoner, herunder oplysninger om, at de personer, der er inddraget pga. manglende materiale, ikke har udført den forsøgsprotokol, som beskrives i artikel 12.

Udvalget finder således, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede ved en gennemlæsning af artikel 12 burde have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af artikel 3, 4, 5 og 12.

I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 3, 4, 5 og 12 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklernes budskab, idet læseren ikke gives de nødvendige forudsætninger for at vurdere artiklernes konklusioner pga. de manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse.

Udvalget finder ikke, at parternes bemærkninger til afgørelsesudkast af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende anvendelse af samme biopsimateriale i flere artikler.



Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Udvalget vurderer, at det i artikel 12 ikke kan anses for forsættligt men alene groft uagtsomt, at Indklagede ikke har reageret på de mangelfulde oplysninger i artiklen, hvorved læseren forholdes væsentlige oplysninger.
- Indklagede henviser til en tidligere afgørelse fra udvalget (afgørelse af 18. december 2013), hvor udvalget fandt, at Indklagede ikke havde handlet videnskabeligt uredeligt i forbindelse med mangler ved metodebeskrivelsen i artikel 12. Udvalget fandt i den pågældende sag, at Indklagede ikke havde handlet groft uagtsomt med henvisning til Indklagedes forklaring om, at manglerne var opstået ved en fejl i redigeringsprocessen. Udvalget bemærker hertil, at klageren i den pågældende sag ikke havde klaget over genanvendelse af forsøgsmateriale. I nærværende sag er det dog udvalgets opfattelse, at det må anses for groft uagtsomt, at Indklagede ikke reagerede på det forhold, at den manglende henvisning til biopsimaterialets oprindelse medfører, at læseren ikke oplyses om, at forskellige forsøgsprotokoller har ligget til grund for de to forsøgsgrupper. Udvalget har i den forbindelse lagt særligt vægt på Indklagedes kendskab til begge forsøgsgrupper, og at der ikke på samme måde blot er tale om en fejl i redigeringsprocessen.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

7.17 Det genanvendte og/eller manipulerede billedmateriale

Klager har gjort gældende, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er anvendt samme figurer som illustration for noget forskelligt. Det drejer sig om figur 1H i artikel 1, figurerne 2A og 2G i artikel 3, figurerne 3D og 3F i artikel 4 og figur 3D i artikel 5.

Udvalget har i en anden afgørelse angående dette kritikpunkt, jf. afgørelse af 18. december 2013, konstateret, at der i artikel 1, 3, 4 og 5 er sket genbrug af figurer, således at samme figur er anvendt til illustration af noget forskelligt i artiklerne, og at denne genanvendelse er søgt sløret ved brug af billedmanipulation, hvilket side-stilles med 'uoplyst konstruktion af data eller substitution med fiktive data', jf. UVVU-bekendtgørelsens § 2, nr. 1.

Udvalget finder således med henvisning til den anden afgørelse, at genbruget af figurer i artikel 1, 3, 4 og 5 udgør et alvorligt brud på god videnskabelig praksis.

Indklagede har anført, at IHC-undersøgelsen i forbindelse med figurerne i artikel 1, 3, 4 og 5 er foretaget af Medforfatter 1, og at Indklagede indbragte disse artikler for UVVU, da Indklagede blev opmærksom på, at der muligvis var noget galt med figurerne.

Udvalget bemærker, at Indklagede er anført som sidsteforfatter af artikel 1, 3, 4 og 5. Med henvisning til afsnit 7.3 finder udvalget, at Indklagede har været ledende forfatter af artikel 1, 3, 4 og 5 og således har haft et særligt ansvar for artiklernes samlede indhold, herunder et ansvar for at have læst det færdige manuskript grundigt igennem inden indsendelse til et tidsskrift.

På denne baggrund finder udvalget, at Indklagede har et særligt ansvar for det samlede indhold i artiklerne.



Udvalget finder, at Indklagede ikke umiddelbart ud fra den gennemlæsning, der følger af Indklagedes særlige ansvar som ledende forfatter, kunne eller burde have indset, at billedmaterialet i artikel 1, 3, 4 og 5 havde været anvendt i en tidligere artikel. Udvalget har ved denne vurdering tillagt det vægt, at billedmaterialet er blevet manipuleret (roteret, ændret i farve og kontrast, mv.).

Udvalget finder dog, at det individuelle billedmateriale i hver enkelt artikel må vurderes særskilt for at klarlægge, om Indklagede ud fra en gennemlæsning af den enkelte artikel burde have opdaget, at der var sket billedmanipulation.

7.17.1 Billedmaterialet i artikel 1

Udvalget bemærker, at figur 1 i artiklen viser 8 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6 ved IHC, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Figur 1 fra artikel 1:

Figur 1 fra [ARTIKEL 1]

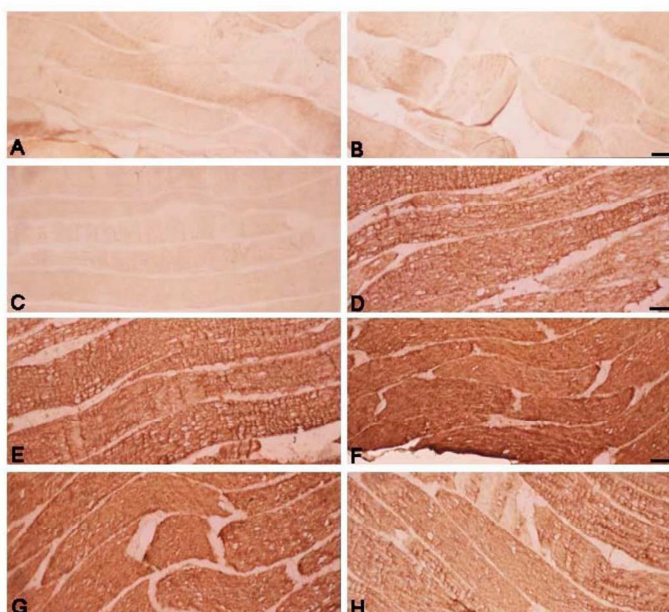
IL-6 immunostainings of human muscle biopsies

A+B: Resting
subjects

C-H:

Time points
0; 3h, 4.5h;
6h; 9h and 24h

3 h of bicycling
(0-3h)



Med figurteksten:

“Figure 1. IL-6 expression in skeletal muscle tissue of resting subjects (A–C) and exercising subjects (D–H). A, B) Resting subjects at 1/2 h (A) and 6 h (B) show no significant IL-6 immunostaining. C) Before exercise began, IL-6 expression was generally absent in the muscle tissue. D) By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed significantly increased IL-6 immunoreactivity. E–G) By 4.5 (E), 6 (F), and 9 h (G), the IL-6 expression was still significantly increased relative to that of resting muscle tissue. H) By 24 h, the IL-6 levels had



decreased but was still clearly higher than those of resting muscle tissue. Scale bars: A–H) 50 μ m.”

Udvalget konstaterer, at farvningen af snittene i det væsentlige fremstår som strukturelle gengivelser uden de karakteristika, der normalt lægges til grund for specifik farvning af et givet antigen. Udvalget finder endvidere, at figurens udsnit A-C fremstår svagere farvet end udsnittene D-H, der er ensartet mørkere i farveintensitet.

Udvalget bemærker, at udsnit A angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter en halv time og udsnit B angives som visende IL-6-udtrykket hos hvilende individer efter seks timer.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i udsnittene, at udsnit A og B udgør to halvdele af et billede, hvor den ene halvdel er roteret 180 grader i forhold til den anden. Udvalget finder på denne baggrund, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Udvalget bemærker, at udsnittene C-H angiveligt viser udsnit af biopsier udtaget sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget finder efter en nærmere analyse af strukturerne i de enkelte udsnit, at udsnit E og D må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit E's overkant er en fortsættelse af strukturerne i overkanten af D (udsnit E er roteret 180° i forhold til udsnit D). Udvalget finder endvidere, at udsnit G og F tilsvarende må stamme fra samme snit, idet strukturerne i udsnit G's overkant er en fortsættelse af strukturerne i udsnit F's overkant (udsnit G er roteret 180° i forhold til udsnit F). Udvalget finder, at dette betyder, at udsnittene ikke som angivet kan stamme fra biopsier sv.t. forskellige tidspunkter.

Udvalget er af den opfattelse, at identifikation af de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed. Udvalget finder, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over arten af farvereaktion og dens beskrivelse i figurteksten og over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er roteret 180°, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmaterialet, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

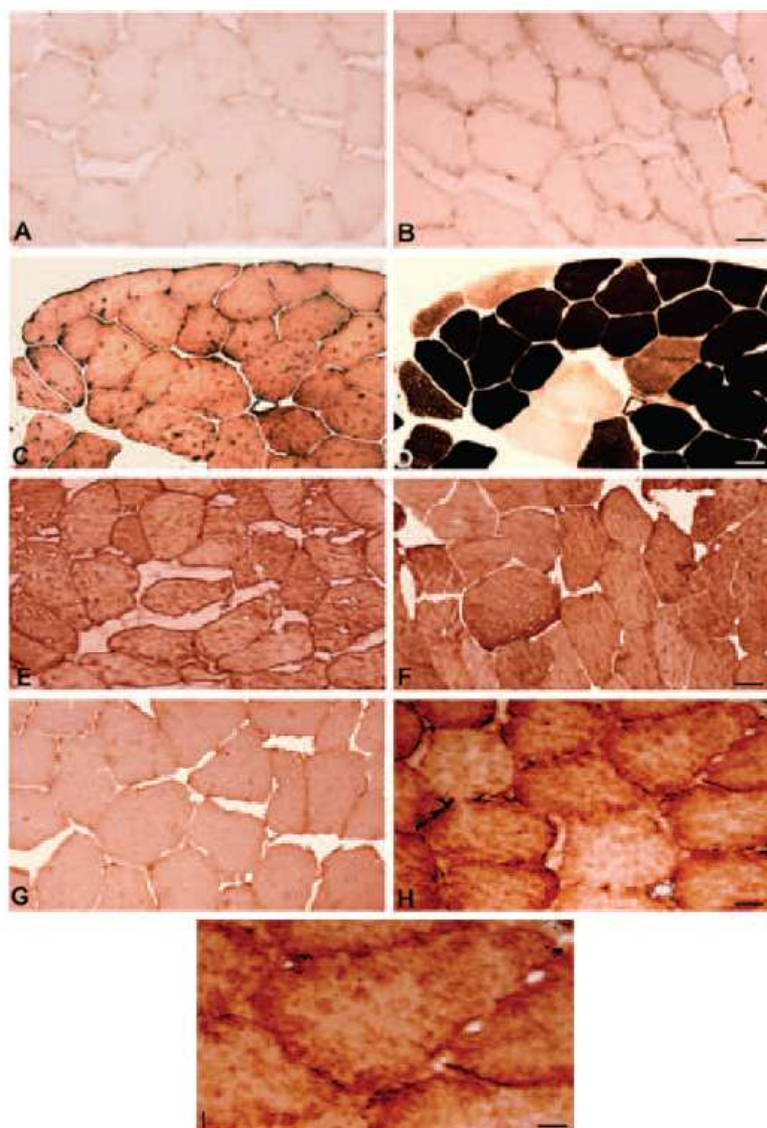
Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende artikel 1.

7.17.2 Billedmaterialet i artikel 3

Udvalget bemærker, at figur 2 i artiklen viser 9 udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, hvoraf de 8 angiveligt er farvet for IL-8 ved IHC. Udsnittene A, B, C, D, E, F og G stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 4, 5, 6, 9 og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 2 fra artikel 3:

Figur 2 fra [ARTIKEL 3]



Styrelsen for Forskning og
Innovation

Med figurteksten:

“Figure 2. IL-8 Immunohistochemical expression in skeletal muscle tissue before and after 3 h of bicycle exercise



A, before the exercise began IL-8 expression was almost absent in the muscle tissue. B, By 3 h, when the exercise had just ended, the muscle tissue showed a comparable IL-8 expression relative to the level seen before exercise. C, by 4.5 h after exercise, the IL-8 expression was significantly increased in the skeletal muscle tissue, which showed a high level of IL-8 both in general in the cytoplasm and related to the cell membranes, as well as in vessels in the muscle. D, ATPase-stained section. This is the neighbouring section to that seen in C. By comparing C and D, it is seen that both muscle fibre types express IL-8 after exercise. E and F, IL-8 expression was still very high, and peaked at 6 (E) and 9 h (F) following the bicycle exercise. G, after 24h, the levels of IL-8 protein had decreased again, and the staining appeared homogeneous and mildly increased in the fibres. H and I, higher magnification of skeletal muscle tissue at 9 h following exercise. As shown, IL-8 protein is mainly expressed in the cytoplasm, and it is also expressed in the membranes, including the nuclei. We also detected intermittently vascular IL-8 expression in the vessel endothelium of the muscle tissue. Scale bars; A-G, 50 µm; H, 29 µm; I, 14 µm.”

Styrelsen for Forskning og
Innovation

Ved en sammenligning af udsnit A (før træning) og G (24 timer efter træning) konstaterer udvalget, at der foreligger udtalte sammenfald af strukturelle elementer, der indebærer, at de to udsnit efter udvalgets opfattelse må stamme fra samme snit. Udvalget finder derfor, at udsnittene ikke kan repræsentere forskellige tidspunkter, som det angives i artiklen.

Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder dog ikke, at den af Indklagede udviste adfærd kan anses som grov uagtsomhed, idet de manipulerede billeder i den pågældende artikel er ændret i farvetone og rykket en smule, hvilket slører tydeligheden af den foretagne manipulation. Selvom Indklagede således som ledende forfatter af artiklen burde have opdaget og reageret på det manipulerede billedmaterialet, kan dette ikke karakteriseres som groft uagtsomt, da figuren ikke med tilstrækkelig tydelighed fremstår som manipuleret.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

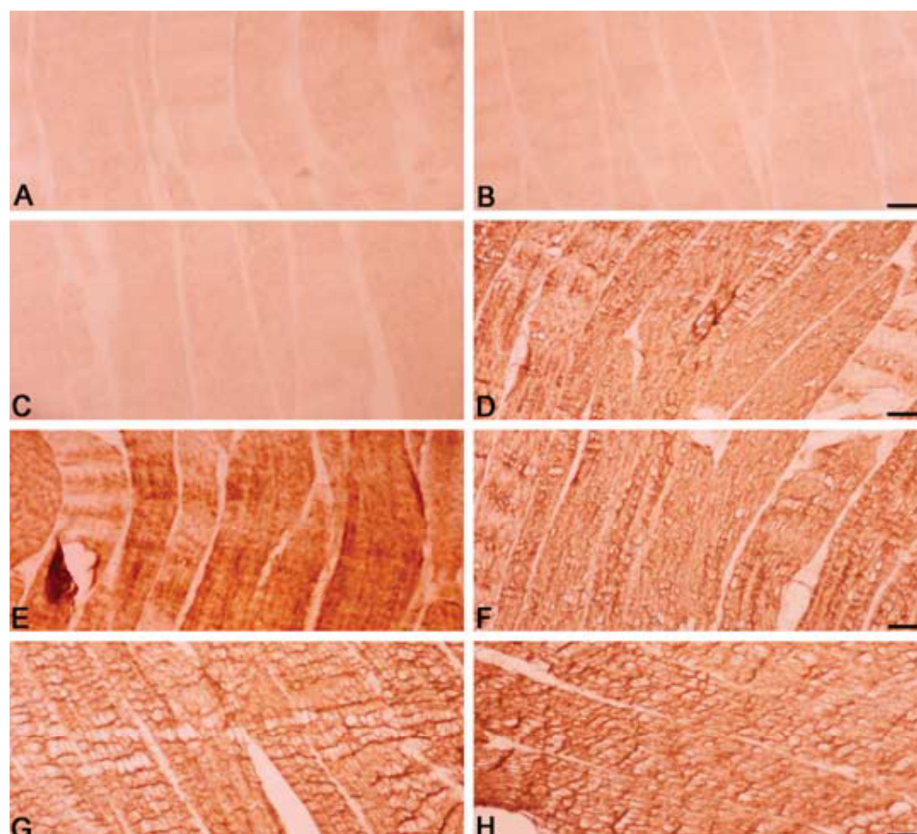
Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende artikel 3.

7.17.3 Billedmaterialet i artikel 4

Udvalget bemærker, at figur 3 viser udsnit af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet ved IHC for den oksidative stress-markør NIT2 svarende til forskellige tidspunkter efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 4:

Figur 3 fra [ARTIKEL 4]



Styrelsen for Forskning og
Innovation

Med figurteksten:

“Figure 3. Immunoreactivity for oxidative stress marker NIT2 in muscle tissue of resting (A and B) and exercising (C–H) subjects

A and B, resting subjects at 0 h (A) and 6 h (B) show no signs of oxidative stress as NIT2 staining is absent. C, before exercise began, NIT2 immunoreactivity was generally absent in skeletal muscles. D, by 3 h when the exercise had just ended, the muscle tissue showed notably increased NIT2 immunostaining. E, by 4.5 h the NIT2 immunoreactivity peaked. F–H, by 6 h (F), 9 h (G), and 24 h (H), NIT2 levels in skeletal muscle decreased relative to those seen by 4.5 h. However, the NIT2 staining was still clearly increased when compared with resting muscle. Scale bars, 50 μ m.”

Udsnittene D og F repræsenterer muskulaturen henholdsvis 3 og 6 timer efter træning. Ved nærmere inspektion af de to udsnit finder udvalget, at vævsstrukturerne i underkanten af udsnit D fortsætter i overkanten af udsnit F, hvilket indebærer, at de to udsnit stammer fra samme vævssnit og dermed ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter, som det er angivet i artiklen. Udvalget finder endvidere, at udsnittene A, B og C udgør dele af samme billede og således ikke kan repræsentere muskulaturen sv.t. forskellige tidspunkter som angivet i artiklen.



Udvalget er af den opfattelse, at de strukturelle sammenfald i udsnittene kræver en vis opmærksomhed for at kunne identificeres. Udvalget finder dog, at Indklagede, der var ledende forfatter i forbindelse med artiklen og dermed havde et særligt ansvar for projektet, burde have undret sig over de udtalte strukturelle sammenfald i udsnittene. Indklagede burde således efter udvalgets opfattelse have underlagt de pågældende snit yderligere undersøgelse i mikroskopet, hvilket ville have medført, at billedernes sande baggrund var blevet afsløret.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede ved en gennemlæsning af artiklen burde have opdaget og reageret på billedmanipulationen. Udvalget bemærker hertil, at særligt figur 3D og F i artikel 4 ganske tydeligt fremstår som ét snit delt i to (taget fra artikel 1), og at figur 3A, B og C i artikel 4 har fuldstændig identisk farvetone og viser ensartede strukturer. Indklagede har således efter udvalgets opfattelse ikke udvist den fornødne omhu, der kræves af den ledende forfatter i forbindelse med gennemlæsning og redigering af endelige manuskripter inden disse sendes ind til tidsskrifter.

Udvalget finder derfor, at Indklagede har handlet groft uagtsomt, idet udvalget ved denne vurdering har lagt vægt på, at Indklagede er underlagt en særlig ansvarsvurdering som den ledende forfatter af artiklen, og da figuren ganske tydeligt fremstår som manipuleret, jf. ovenfor.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved udarbejdelse og rapportering af denne artikel.

I henhold til UVVU-bekendtgørelsen § 15, stk. 2 skal udvalgets vurdering indeholde en udtalelse om graden af den konstaterede videnskabelige uredelighed og dennes betydning for det videnskabelige budskab i det pågældende videnskabelige produkt. Udvalget finder, at den konstaterede videnskabelige uredelighed i artikel 4 er af alvorlig karakter og har væsentlig betydning for artiklens budskab, idet den manipulerede figur er af afgørende betydning for artiklens resultater, der således bliver misvisende pga. manipulationen.

Udvalget finder ikke, at der ved høringen over udkast til afgørelse af 9. maj 2014 efter genoptagelse af sagen er fremkommet oplysninger, der giver anledning til, at udvalget ændrer ovenstående vurdering vedrørende artikel 4.

Udvalget har følgende supplerende bemærkninger hertil:

- Det er udvalgets opfattelse, at Indklagede har afgivet et videnskabeligt produkt indeholdende et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i form af billedmanipulation, og at dette alvorlige brud på god videnskabelig praksis er foretaget groft uagtsomt af Indklagede under hensyn til hendes rolle som ledende forfatter af den pågældende artikel.

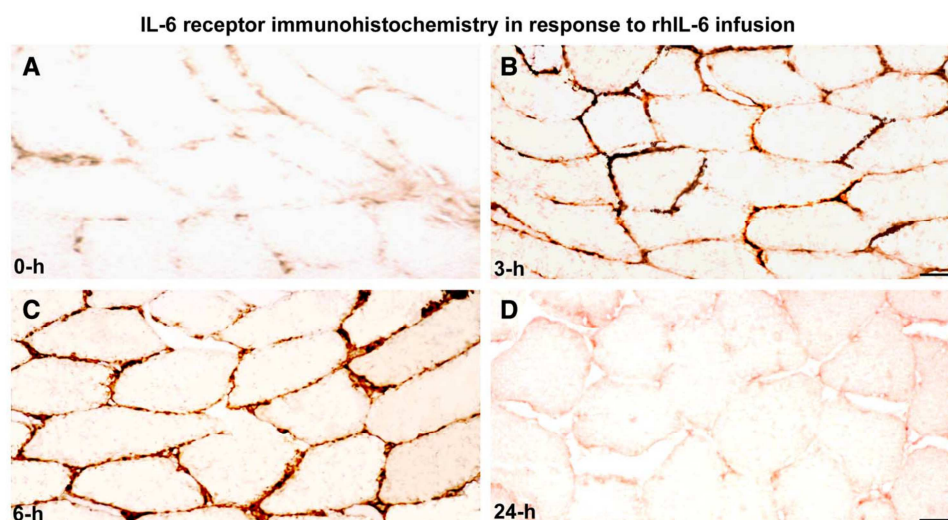
7.17.4 Billedmaterialet i artikel 5

Udvalget bemærker, at figur 3 i artiklen viser udsnit fra biopsier af tværstribet muskulatur, angiveligt farvet for IL-6-receptorer ved IHC. Udsnittene A, B, C, og D

stammer angiveligt fra tidspunkterne 0, 3, 6, og 24 timer efter træning, jf. nedenstående gengivelse af figuren fra artiklen.

Figur 3 fra artikel 5:

Figur 3 fra [ARTIKEL 5]



Styrelsen for Forskning og
Innovation

Med figurteksten:

“Figure 3. IL-6 receptor protein following rhIL-6 infusion (n=6+6). Protein staining of the IL-6 receptor increases in response to an rhIL-6 infusion with staining being located to the muscle fiber membranes. The staining is most pronounced at 3 and 6 h and has returned to prelevels at the 24-h time-point. **A)** 0 h; **B)** 3 h; **C)** 6 h; and **D)** 24 h. Scale bars (**A–D**): 30 μ m.”

Udvalget bemærker, at der i modsætning til figurene i artikel 1, 3 og 4 tilsyneladende ikke foreligger manipulation inden for samme figur i artikel 5.

Udvalget finder på denne baggrund, at Indklagede som ledende forfatter af artiklen ikke burde have opdaget billedmanipulationen i artikel 5, da dette ville kræve en sammenligning med figur 2 i artikel 3.

Udvalget finder således ikke grundlag for at fastslå, at Indklagede i forbindelse med gennemlæsning og redigering af denne artikel har handlet groft uagtsomt.

Udvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at Indklagede ikke har handlet videnskabeligt uredeligt i relation til billedmanipulationen i denne artikel.

8 Sammenfatning

Udvalget finder sammenfattende, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt ved følgende forhold:



1. Manglende oplysninger i artikel 4 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra de samme forsøgspersoner, som indgår i artikel 1 og en anden artikel med Indklagede som forfatter, hvorfra resultater sammenholdes og inddrages i den videnskabelige diskussion i artikel 4 og 5 til understøttelse af artiklernes konklusioner. Læseren forholdes derved væsentlige oplysninger om resultaternes indbyrdes sammenhæng, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst forvredet fortolkning af egne resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 4. Se nærmere afsnit 7.16.1 og 7.16.2.
2. Manglende oplysninger i artikel 3 og 5 om, at biopsimaterialet stammer fra tidligere studier med flere forsøgspersoner end det antal, der indgår i artikel 3 og 5, da læseren herved forholdes oplysninger om, at der i artikel 3 og 5 er sket en uoplyst selektion af forsøgspersoner, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst selektiv eller skjult kassation af egne uønskede resultater, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 2. Se nærmere afsnit 7.16.1. og 7.16.2
3. Manglende oplysninger i artikel 12 om, at de 8 trænende forsøgspersoner stammer fra en tidligere artikel (artikel 8) og således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artikel 12's metodeafsnit, hvilket er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1. Se nærmere afsnit 7.16.4.
4. Manipulation af billedmateriale i artikel 4. Billedmanipulationen er udtryk for et alvorligt brud på god videnskabelig praksis i lighed med uoplyst konstruktion af data, jf. UVVU-bekendtgørelsen § 2, nr. 1. Se nærmere afsnit 7.17.3.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 1 vedrørende manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 4 og 5 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel. Udvalget lægger således til grund, at Indklagede bevidst har undladt at oplyse om forsøgsmaterialets oprindelse. Udvalget bemærker, at Indklagede i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis i de pågældende artikler er valgt bevidst.

Udvalget finder endvidere, at Indklagede i forbindelse med punkt 2 vedrørende manglende oplysninger om forsøgsmaterialets oprindelse i artikel 3 og 5 har handlet forsætligt, idet Indklagede har anført, at Indklagede er af den opfattelse, at det ikke er påkrævet, at sådanne oplysninger eksplicit gives i en artikel, og idet Indklagede i sine bemærkninger til udvalgets brev af 3. februar 2014 vedrørende genoptagelse af sagen til fornyet behandling anfører, at den anvendte praksis er valgt bevidst.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 3 vedrørende manglende oplysninger om oprindelsen af 8 forsøgspersoner i artikel 12, og at disse forsøgspersoner således har udført en anden forsøgsprotokol end den, der beskrives i artiklens metodeafsnit, har handlet groft uagtsomt, idet Indklagede var co-director af artiklen og havde særligt kendskab til de pågældende forsøgspersoner, som også



indgik i studiet fra artikel 8. Indklagede burde således ved en gennemlæsning af artiklen have reageret på de mangelfulde oplysninger, hvis Indklagede havde udvist den fornødne omhu ved udarbejdelse og redigering af artiklen, som må forventes under hensyn til den rolle, som Indklagede har haft i forbindelse med artiklens tilblivelse.

Udvalget finder, at Indklagede i forbindelse med punkt 4 i relation til det manipulerede billedmateriale i artikel 4 har handlet groft uagtsomt, da Indklagede som ledende forfatter af denne artikel burde have opdaget og reageret på den tydelige manipulation.

Udvalget finder sammenfattende, at Indklagede har handlet videnskabeligt uredeligt under sin deltagelse i udarbejdelsen af artikel 3, 4, 5 og 12, jf. § 2 i UVVU-bekendtgørelsen.

Styrelsen for Forskning og
Innovation

9 Klagevejledning

Denne afgørelse kan ikke påklages til anden administrativ myndighed, jf. § 34 i lovbekendtgørelse nr. 365 af 10. april 2014 om forskningsrådgivning m.v.

Med venlig hilsen

Henrik Gunst Andersen
Formand
Udvalgene vedr. Videnskabelig Uredelighed