

Tieteellisen kirjoittamisen opas

Julkaisun ja apurahahakemuksen laatiminen biotieteissä

Juhani Jänne, lääket.kir.tri

Bioteknologian professori, bioteknologian ja molekulaarisen lääketieteen
laitos, A.I. Virtanen-instituutti, Kuopion yliopisto

AIVI Academic Press

Kuopio 2005

AIVI Academic Press, Neulaniementie 2, 70210 Kuopio

Copyright © AIVI Academic Press 2005

ISBN 951-781-478-X

Painopaikka: Offsetpaino L. Tuovinen Ky, Kuopio

Sarjassa aikaisemmin ilmestynyt:

Juhani Jänne, *Illustrated Glossary of Biotechnology*, 32 sivua, AIVI Academic Press 2004 (ISBN 951-781-475-5)

Sisällysluettelo

Esipuhe	4
1. Tieteellisen julkaisun historiaa	5
2. IMRAD-formaatti tieteellisen julkaisun selkärankana	5
3. Tieteellinen kirjoittaminen ja tiedeyhteisö	6
4. Tieteellisen julkaisun laatiminen	7
4.1. Esivalmistelut	7
4.2. Otsake ja tekijät	8
4.3. Yhteenveto (“ <i>Summary, Abstract, Synopsis</i> ”)	12
4.4. Johdanto (“ <i>Introduction, Background</i> ”)	13
4.5. Materiaalit ja menetelmät (“ <i>Materials and Methods, Experimental Procedures</i> ”)	16
4.6. Tulokset (“ <i>Results</i> ”)	18
4.7. Pohdinta, keskustelu (“ <i>Discussion</i> ”)	23
4.8. Kirjallisuusviitteet (“ <i>References</i> ”)	27
5. Yleiskatsausartikkelin kirjoittaminen	28
6. Akateeminen väitöskirja	28
7. Posterit	29
8. Suullinen esitys	30
9. Käsikirjoituksen lähettäminen ja toimituksellinen kirjeenvaihto	30
9.1. Julkaisufoorumit	30
9.2. Tieteellisten lehtien toimitus	31
9.3. Saatekirjelmä (“ <i>Covering letter, cover letter</i> ”)	32
9.4. Hyväksymiskriteerit	33
9.5. Toimituksen kommentit	34
9.6. Vastine kritiikkiin	37
9.7. Elektroninen submitio	38
9.8. Julkaisu vai patentointi	38
10. Kielellisiä karikkoja ja käyttökelpoisia fraaseja	38
10.1. Väärinkäytettyjä sanoja	39
10.2. Yksikkö/monikko ja numerot	39
10.3. Substantiivit adjektiiveina ja adjektiivit substantiiveina	40

10.4. Lyhenteet	40
10.5. Brittienglanti versus amerikanenglanti	41
10.6. Kreikkalaiset aakkoset	41
10.7. Käyttökelpoisia fraaseja	42
11. Vinkkejä tilastolliseen käsittelyyn	44
11.1. Ennen tilastollisia analyysyjä	44
11.2. Hajonta: keskihajonta vai keskiarvon keskivirhe	45
11.3 Poikkeava arvo (“ <i>Outlier</i> ”)	45
11.4. Parametriset testit: <i>t</i> -testi	46
11.5. Ei-parametriset testit: Mann-Whitneyn testi	48
11.6. Ei-parametriset testit: Wilcoxonin järjestystesti (“ <i>Matched pairs test</i> ”)	49
11.7. Yksisuuntainen varianssianalyysi (“ <i>One-way analysis of variance</i> ”)	50
11.8. Varianssianalyysin <i>post hoc</i> -testejä	50
11.9. Ei-parametriset testit: Kruskal-Wallisin testi	52
11.10. Ei-parametriset testit: Friedmanin testi	52
11.11. Kaksisuuntainen varianssianalyysi (“ <i>Two-way analysis of variance</i> ”)	52
11.12. Lineaarinen regressio	54
11.13. Satunnaisuustaulukot (“ <i>Contingency tables</i> ”)	55
11.14. Eloonjäämis (“ <i>Survival</i> ”)-käyrät	56
11.15. Analyysimenetelmän valinta	57
12. Apurahahakemuksen laatiminen	58
12.1. Apurahahakemuksen tutkimussuunnitelman rakenne	58
12.2. Otsake	59
12.3. Yhteenvedo (“ <i>Abstract; Project Summary</i> ”)	59
12.4. Tutkimuksen tausta ja merkitys (“ <i>Background and significance</i> ”)	60
12.5. Tutkimuksen tavoitteet, lähestymistavat ja menetelmät (“ <i>Objectives, approaches and methods</i> ”)	60
12.6. Tekijät ja resurssit (“ <i>Research group and resources</i> ”)	61
12.7. Tulokset (“ <i>Results</i> ”)	61
12.8. Budjetti ja sen perustelut	62

12.9. Kirjallisuusviitteet	62
12.10. Ansioluettelon (“ <i>Curriculum vitae</i> ”) laatiminen	62
12.11. Apurahahakemuksen arviointi	64
12.12. Henkilökohtainen apuraha	66
12.13. Tieteellinen kirjoittaminen ja yhteiskunta	66
13. Tutkimuksen etiikkaa	67
13.1. Hyvän tieteellisen käytännön loukkaukset	68
13.2. Tieteellinen vilppi (“ <i>Scientific fraud</i> ”)	69
13.3. Menettelyohjeet vilppiepäilyssä	70
14. Tieteelliseen kirjoittamiseen liittyvää kirjallisuutta	71

ESIPUHE

Tämän kirjan tarkoituksena on toimia tieteellisen kirjoittamisen oppaana bio- ja lääketieteilijöille. Se poikkeaa muista alan harvoista teoksista sikäli, että sen lähestymistapa on äärimmäisen käytännöllinen. Julkaisun laatimista seurataan pilkkomalla autenttinen tieteellinen artikkeli osiinsa ja käymällä läpi kunkin artikkelin osion ominaispiirteitä mm. rakenteita ja verbien aikamuotoja. Kirja on tarkoitettu englanninkielisen tieteellisen artikkelin tai apurahahakemuksen kirjoittajalle ja siinä mm. pyritään poimimaan sanoja ja sanontoja, joiden käyttö saattaa tuottaa vaikeuksia muunkielisille. Julkaisun laatimisen yhteydessä on myös kuvattu se toimituksellinen prosessi kirjeenvaihtoineen, jonka artikkelin kirjoittaja joutuu käymään läpi lähettäessään käsikirjoituksen julkaistavaksi. Kirja sisältää myös vinkkejä tilastolliseen käsittelyyn yksinkertaisten esimerkkien muodossa. Kirjan viimeisessä osiossa käsitellään tieteelliseen tutkimukseen liittyviä eettisiä kysymyksiä ja väärinkäytöksiä.

Kirja on tarkoitettu lähinnä tieteellisessä jatkokoulutuksessa oleville opiskelijoille, jotka kirjoittavat ensimmäisiä tieteellisiä artikkeleitaan, mutta siitä saattaa olla apua myös vanhemmille tutkijoille, joista jotkut voivat ehkä pienoisenä yllätyksenäkin huomata, että tieteelliseen kirjoittamiseen kuuluu tiettyjä sääntöjä ja muotoseikkoja.

Kirja perustuu tekijän useiden vuosien aikana pitämiin luentoihin Kuopion yliopistossa, joiden perusteella näyttäisi siltä, että tämän kaltaisella oppaalla olisi oma tarpeensa.

Haluaisin lopuksi kiittää lukuisia kollegoita erittäin hyvistä ehdotuksista kirjan sisällön parantamiseksi. Erityiskiitokset saavat professori Leena Alhonen, dosentti, FT Riitta Keinänen sekä FT Anne Uimari. *American Society for Biochemistry and Molecular Biology* on ystävällisesti antanut luvan käyttää kirjassa esimerkkiartikkelia.

Kuopio, 2005

Juhani Jänne
(Juhani.Janne@uku.fi)

1. Tieteellisen julkaisun historiaa

Ensimmäinen tieteellinen julkaisusarja alkoi ilmestyä jo runsaat 300 vuotta sitten (*Philosophical Transaction*, Lontoo). Muodoltaan nämä ensimmäiset julkaisut muistuttivat hyvin vähän nykyaikaisia tieteellisiä artikkeleja. Ne olivat vapaamuotoisia ja kuvailevia muistuttaen lähinnä nykyisiä tapausselostuksia. Rakenteellisesti nykyaikainen julkaisu alkoi kehittyä 1900-luvun alussa, jolloin annettiin selkeät ohjeet tieteellisen artikkelin eri osioista, niiden sisällöstä ja järjestyksestä. Syntyi nk. *IMRAD-formaatti*.

2. IMRAD-formaatti tieteellisen julkaisun selkärankana

IMRAD-formaatti (IMRAD on lyhenne sanoista *Introduction, Methods, Results And Discussion* eli *Johdanto, Menetelmät, Tulokset ja Pohdinta*) siis kehittyi viimeisen 100 vuoden aikana ja sitä noudatetaan käytännöllisesti katsoen kaikissa tieteellisissä julkaisuissa. Vaikka suositus annettiin jo aivan 1900-luvun alussa, valtaosa tieteellisistä sarjoista otti sen käyttöön vasta 1970-luvulla, jolloin noin 80 % lääketieteellisestä lehdistä noudatti formaattia. On ilmeistä, että perustutkimuksen lehdet ottivat formaatin käyttöön selvästi aikaisemmin. Joukko nykyaikaisia tieteellisiä lehtiä noudattaa hieman poikkeavaa IRDAM-logiikkaa, jossa siis menetelmät kuvataan viimeisessä osiossa.

IMRAD-logiikka:

Mitä ongelmaa on tutkittu? Vastaus = Introduction

Miten ongelmaa tutkittiin? Vastaus = Methods

Mitkä olivat tulokset? Vastaus = Results

And

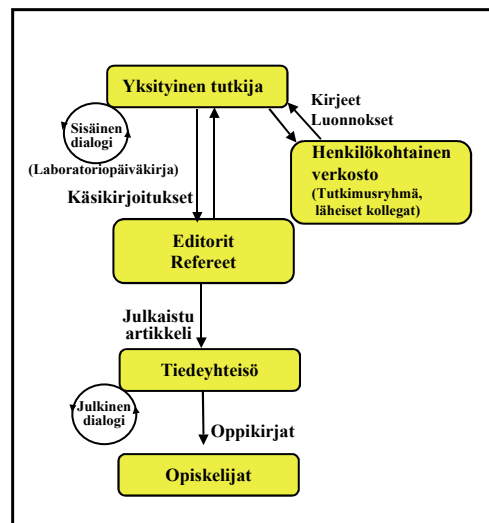
Mitä tulokset tarkoittavat? Vastaus = Discussion

IMRAD-formaatti antoi tieteelliselle kirjoittamiselle selvät säännöt, joihin sisältyvät jopa verbien aikamuodot kussakin osiossa. Formaatti ei ainoastaan helpota kirjoittamista, vaan se myös tekee lukemisen helpommaksi, koska tietyt asiat löytyvät tietyistä osioista. Samoin se helpottaa arviointityöskentelyä. Vaikka formaatista puut-

tuu yhteenvetoa (“Abstract”) osoittava lyhenne, yhteenvetokin noudattaa IMRAD-formaattia. Formaatin käyttö ei rajoitu vain primaariseen julkaisuun, sillä sitä käytetään myös postereissa, suullisissa esityksissä ja jopa lääketieteellisissä tapauselostuksissa.

3. Tieteellinen kirjoittaminen ja tiedeyhteisö

Yksityinen tutkija ja tieteellinen artikkeli kuuluvat verkostoon, jossa oleellisina toimijoina ovat tieteellisten julkaisusarjojen toimittajat eli editorit sekä arvioijat eli refereet. Parhaimmillaan tieteellinen julkaisu päättyy oppikirjamateriaaliksi oltuaan sitä ennen tiedeyhteisön arvioitavana (Kuva 1.).



Kuva 1. Yksityinen tutkija ja tieteen “sisäinen prosessi”.

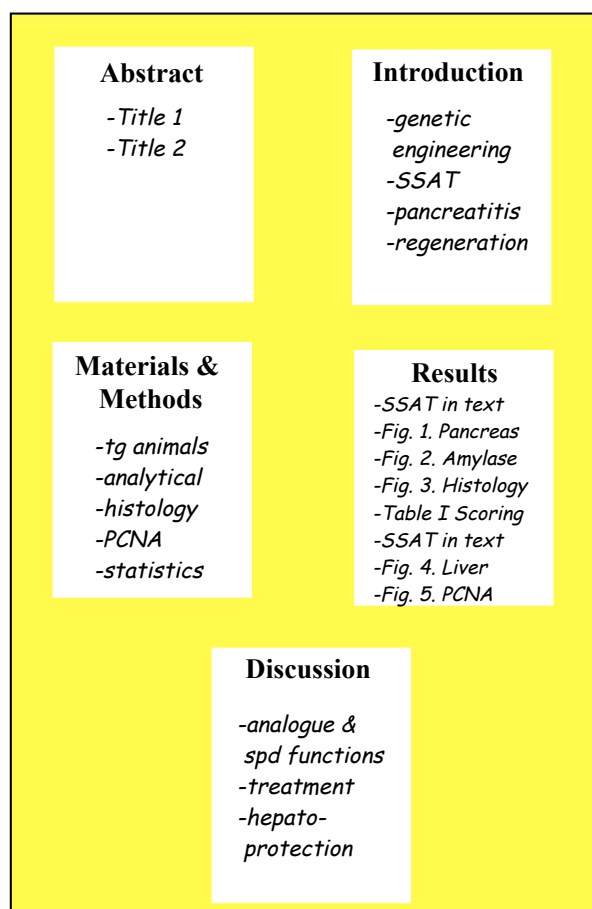
Kuinka tärkeää on julkaiseminen? Julkaisemisen merkitys voidaan kiteyttää siihen, että tieteellistä tutkimusta, olipa se miten käännteentekevää tahansa, ei ole olemassa ennen kuin se on julkaistu. Robert A. Day vertaa kirjassaan (luku 14) tieteellistä tutkimusta puun kaatumiseen metsässä. Syntyköö siitä ääntä? Oikea vastaus on ei, sillä ääni on enemmän kuin pelkät paineaallot, sen kuulemiseen tarvitaan kuulija. Tänä päivänä sanonta “Publish or perish”, “julkaise tai tuhoudu” on enemmän kuin ajankohtainen.

4. Tieteellisen julkaisun laatiminen

Periaatteessa tieteellisen julkaisun laatimiseen vaaditaan enemmän organisointikykyä kuin kirjallista lahjakkuutta, mutta jälkimmäinen ominaisuus ei varmasti ainkaan huononna lopputulosta.

4.1. Esivalmistelut

Huolellinen valmistautuminen kirjoittamiseen helpottaa suuresti koko prosessia. Esivalmisteluihin kuuluvat materiaalin järjesteleminen, kuten taulukkojen laatiminen, kuvien suunnittelu ja niiden lopullinen muoto sekä myös tilastolliset analyysit. Materiaali (kuvat ja taulukot) kannattaa asettaa siihen järjestykseen, jossa ne aiotaan esittää. Mukana voi olla myös taulukoitua materiaalia, jota ei esitetä kuvina tai taulukoina vaan vapaasti tekstissä. Ohessa esimerkki (Kuva 2) julkaisun rakenteen hahmottamisesta ennen kirjoittamisen aloittamista.



Kuva 2. Artikkelin sisällön hahmottaminen paperiarkeille ennen kirjoittamisen aloittamista

Valitun lehden kirjoitusohjeisiin on syytä tutustua erittäin tarkoin ja noudattaa niitä (viitteiden sijoittaminen tekstiin, otsakkeet ja alaotsakkeet jne.) jo ensimmäisestä käsikirjoitusluonnoksesta lähtien. Tässä suhteessa kopio tuoreesta lehdessä ilmestyneestä artikkelista auttaa paljon. Mikäli kysymyksessä on englanninkielinen lehti, on ehdottoman suositeltavaa kirjoittaa englanniksi alusta alkaen (katso myös britti- ja amerikanenglannin eroavaisuudet). Tulevaa kirjoittamista helpottaa myös artikkelin eri osioiden sisällön hahmottamista paperiarkeille (Kuva 2). Asiat, kuten otsake, voivat vielä “elää” tässä vaiheessa.

Kirjoitusta hahmoteltaessa kullekin kuvalle ja taulukolle annetaan kuvaileva nimi lauseen muodossa; artikkelin tärkein sisältö pitäisi selvittää lukemalla nämä lauseet. Tieteellinenkin julkaisu on kertomus. Siinä kerrotaan, miten havainnot liittyvät toisiinsa ja miten toinen koe vaikutti toisen tekemiseen.

4.2. Otsake ja tekijät

Otsakkeen on oltava mahdollisimman kuvaava (ei liian yleinen, mutta ei myöskään liian spesifinen) ja houkutteleva, sillä jopa tuhannet lukevat otsakkeen, mutta harvat, ei ehkä kukaan, koko julkaisua. Otsake ei ole kokonainen lause, vaan verbi on usein tarpeeton. Kannattaa käydä läpi sen lehden otsaketyyli, johon käsikirjoitus on tarkoitettu lähettää. Jotkut lehdet eivät esimerkiksi pidä “julistavista” otsakkeista: “*The cause of X is Y*”. Samoin tietyt lehdet eivät suosi kaksiosaisia otsakkeita, joiden haittapuolena on sekin, että artikkeliin kohdistuneissa siteerauksissa jälkimmäinen osa voi pudota pois. Otsake kannattaa hahmottaa jo ennen kirjoittamisen aloittamista, sillä se osiltaan määrää miten kokeelliset tulokset esitetään ja miten niitä pohditaan. Usein vaaditaan myös lyhyt otsake (“*Running title, Short title*”), joka sekin kannattaa miettiä jo tässä vaiheessa, sillä siihen on tiivistettävä kaikkein oleellisin otsakkeesta. Myös avainsanojen valinta on syytä tehdä tässä vaiheessa. Yleensä avainsanoiksi valitaan 5-6 keskeistä sanaa, jotka eivät esiinny otsakkeessa. Lehdet voivat vaatia avainsanat nk. MeSH (“*Medical Subject Headings*”)-termeinä, jotka saa PubMed-tiedostosta (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) (keksittyäsi avainsanan, klikkaa “*details*” ja saat sanan MeSH-terminä). Kirjallisuus vilisee otsakkeita, jotka esimerkiksi virheellisen sanajärjestyksen vuoksi ovat lähinnä humoristisia. Esimerkkinä on seuraava otsake, joka tarkoittaa, että virus on synnyttänyt hiiret: “*Mechanism of suppression of pneumonia in mice induced by virus*”. Samoin partisiippien virheellinen käyttö saa aikaan sekaannuksia, kuten tapahtuu seuraavassa esimerkissä, jossa bakteerit ai-

heuttavat utaretulehduksen kaasukromatografialla: “*Characterization of bacteria causing mastitis by gas-liquid chromatography*”.

Kysymykseen siitä, ketkä ovat oikeutettuja julkaisun tekijöiksi, ei ole olemassa yksiselitteistä vastausta. Jokaisella tekijällä tulisi olla selvä panos joko kokeiden suunnittelussa, niiden suorittamisessa tai artikkelin kirjoittamisessa. Oheista nk. Vancouverin ryhmän (“*International Committee of Medical Journal Editors*”) vuonna 2001 päivitettyä esitystä (<http://www.icmje.org/>) voidaan kuitenkin pitää varsin kattavana suosituksena siitä, kuka on oikeutettu julkaisun tekijäluetteloon.

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

Conditions 1, 2, and 3 must all be met.

Acquisition of funding, the collection of data, or general supervision of the research group, by themselves, do not justify authorship.

Viimeinen lause on mielenkiintoinen, sillä se selkeästi toteaa, että pelkkä rahoituksen hankkiminen, aineiston kerääminen tai tutkimusryhmän johtaminen ei sinänsä oikeuta artikkelin tekijäksi. Tätä ohjeen kohtaa ilmeisesti rikotaan kaikkein yleisimmin tekijäluetteloita laadittaessa. Huomattavaa on myös se, että kaikkien tekijöiden täytyy hyväksyä julkaistavaksi aiottu käsikirjoitus.

Toinen joskus pulmia herättävä kysymys on nimien järjestys tekijäluettelossa. Yleisimmän käytännön mukaan (ainakin biolääketieteellisissä lehdissä) ensimmäinen tekijä on se, joka on suorittanut valtaosan kokeista ja/tai keskeisimmin vaikuttanut julkaisun syntyyn. Jos kahden tekijän (tavallisimmin ensimmäisen ja toisen) osuus on yhtä keskeinen, se voidaan osoittaa esim. Tekijä A*, Tekijä B* ja alaviite: “**equal contribution*”. Viimeinen tekijä on yleensä tutkimusryhmän johtaja edellyttäen, että hän on oleellisesti vaikuttanut julkaisun syntyyn. Anglosaksisen käytännön mukaan tekijäluetteloa luetaan tärkeysjärjestyksessä molempiin suuntiin: ensimmäiset tekijät ovat yleensä nuorempia tutkijoita ja viimeiset tekijät vanhempia tutkijoita. Toisin sa-

noen tekijäluettelo tulkitaan tavallisesti siten, että tärkeimmät tekijät julkaisun kannalta ovat ensimmäinen ja viimeinen. Useimmiten talonpoikaisjärjen käyttö tekijäluettelo laadittaessa auttaa. Esimerkki: Tutkija A suunnittelee kokeen ja antaa sen laborantin tehtäväksi. a) Kokeet onnistuvat toivotulla tavalla: Tutkija A on ainoa tekijä ja laboranttia kiitetään “*Acknowledgment*”-osassa. b) Kokeet eivät onnistu toivotulla tavalla, ja laborantti ehdottaa muutosta koeolosuhteisiin. Nyt kokeet onnistuvat: Tutkija A on ensimmäinen tekijä ja laborantti toinen tekijä.

Kun käsikirjoitus lähetetään julkaistavaksi, sillä tulee aina olla vastaava tekijä (“*Corresponding author*”). Vastaava tekijä vastaa mahdollisiin toimituksellisiin kysymyksiin ja toimittaa tarvittaessa lisäinformaatiota. Usein vastaava tekijä voi yksin allekirjoittaa tekijänoikeussiirron lehdelle, joskin jotkut lehdet vaativat kaikkien tekijöiden allekirjoituksen. Vastaavan tekijän yhteystiedot ovat nk. otsakesivulla (“*Title page*”), jonka sisällön määräävät lehden kirjoitusohjeet. Ohessa esimerkki otsakesivusta.

A polyamine analogue prevents acute pancreatitis and restores early liver regeneration in transgenic rats with activated polyamine catabolism*

Tiina-Liisa Räsänen, Leena Alhonen, Riitta Sinervirta, Tuomo Keinänen, Karl-Heinz Herzig, Suvikki Suppola, Alex R. Khomutov[†], Jouko Vepsäläinen[‡], and Juhani Jänne[§]

From A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences, University of Kuopio, P.O. Box 1627, FIN-70211 Kuopio, Finland, [†]Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Vavilov St. 32, Moscow 117984, Russia and [‡]Department of Chemistry, University of Kuopio, P.O. Box 1627, FIN-70211 Kuopio, Finland

Corresponding author: Dr. Juhani Jänne
A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences
University of Kuopio
P.O. Box 1627
FIN-70211 Kuopio
Finland

Street address (for courier): Neulaniementie 2
FIN-70210 Kuopio
Finland

Phone: +358-17-163049
Fax: +358-17-163025
E-mail: Juhani.Janne@uku.fi

Huomaa, että yhteystiedoissa on myös katuosoite, sillä kuriiripostit eivät kykene toimittamaan lähetyksiä postilokeroihin. Näiden tietojen lisäksi, riippuen lehdestä, otsakesivu yleensä sisältää myös lyhyen otsakkeen ja avainsanat.

Ohessa esimerkki otsakkeesta. Tässä tapauksessa verbitön otsake olisi: “*Prevention of acute pancreatitis and restoration of early liver regeneration by a polyamine analogue in transgenic rats with activated polyamine catabolism*”. Päinvastoin kuin useimmat muut lehdet, *Journal of Biological Chemistry* sijoittaa rahoittajat ensimmäisen sivun alaviitteeseen (tavallisimmin kiitososassa), johon viittaa otsakkeen tähti. Kuten tässä tapauksessa, lehdillä saattaa olla oma “symbolihierarkiansa”.

The JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL 277, No. 42, Issue of October 18, pp. 39867-39872, 2002
© 2002 by the American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. Printed in U.S.A.

A Polyamine Analogue Prevents Acute Pancreatitis and Restores Early Liver Regeneration in Transgenic Rats with Activated Polyamine Catabolism*

Received for publication, June 17, 2002

Published, JBC Papers in Press, August 13, 2002, DOI 10.1074/jbc.M205967200

Tiina-Liisa Räsänen, Leena Alhonen, Riitta Sinervirta, Tuomo Keinänen, Karl-Heinz Herzig, Suvikki Suppola, Alex R. Khomutov‡, Jouko Vepsäläinen§, and Juhani Jänne¶

From the A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences and the §Department of Chemistry, University of Kuopio, P.O. Box 1627, FIN-70211 Kuopio, Finland and the ‡Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Vavilov Street 32, Moscow 117984, Russia

*This work was supported by grants from the Academy of Finland.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked “advertisement” in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

¶ To whom correspondence should be addressed. Tel.; 358-17-163049; Fax: 358-17-163025; E-mail: Juhani.Janne@uku.fi.

Koska lehti perii sivumaksun käsikirjoituksen painamisesta, alaviitteessä on huomautus tästä. Otsakkeesta käy myös ilmi hyväksymispäivämäärä ja se, milloin artikkeli ilmestyi elektronisena versiona.

4.3. Yhteenveto (“*Summary, Abstract, Synopsis*”)

Ensimmäinen luonnos yhteenvedosta kannattaa kirjoittaa heti otsakkeen keksimisen jälkeen, joskin sitä voidaan myöhemmin muuttaa. Jotta pystyisi kirjoittamaan yhteenvedon, on edellytyksenä tuloksiin tutustuminen ja niiden tärkeimmän annin nostaminen esiin. Yhteenvedossa tuloksia ei esitetä yksityiskohtaisesti, vaan ne esitetään mieluummin sanoin kuin numeroin. Yhteenvedossa ei yleensä ole viitteitä, mutta jos niitä välttämättä tarvitaan, ne kirjoitetaan kokonaisina (ei numeroituina yms. kuten tekstissä). Julkaisun omia tuloksia kuvatessa verbit ovat *menneessä aikamuodossa*. Abstrakti noudattaa periaatteessa IMRAD-formaattia eli se yleensä alkaa lyhyellä johdannolla (1-2 lausetta) ja päättyy pohdintaosioon. Näissä osioissa verbit ovat *kuluvassa aikamuodossa*. Yhteenveto ei koskaan saisi päättyä lauseeseen “tuloksia pohditaan” (“*Results will be discussed*”). Useimmat lehdet asettavat yhteenvedolle maksimipituuden, joka voi olla 100:sta 250:een sanaan (jälkimmäinen on suhteellisen yleinen). Toisaalta, jos yhteenvedon pystyy kirjoittamaan lyhyemmin, miksi käyttää maksimipituutta. Abstrakti ei missään tapauksessa saa sisältää tietoa tai johtopäätöksiä, joita ei ole varsinaisessa julkaisussa. Toisaalta, yhteenveto ei sisällä kaikkea, mitä varsinaisessa julkaisussa on. Jotkut lehdet muodollisesti “strukturoivat” yhteenvedon otsakkein: “*-Background, -Methods, -Results ja -Conclusions*”. Tämä muoto ei kuitenkaan ole kovin helppolukuinen. Ohessa esimerkki abstraktista.

Huomaa, että yhteenveto jakautuu selkeästi kolmeen osaan (erotettu symbolilla). Johdanto käsittää kaksi ensimmäistä lausetta ja kirjallisuusviitteen, joka on kirjoitettu kokonaisuudessaan. Tässä osassa verbit ovat *kuluvassa aikamuodossa*. Johdantoa seuraa tulososa, joka myös sisältää viittauksia käytettyihin menetelmiin. Tässä osassa verbit ovat *menneessä aikamuodossa*, kun selostetaan julkaisuun sisältyviä uusia tuloksia. Viimeinen osa abstraktista on keskustelu- ja/tai johtopäätösosio, jossa verbit ovat jälleen *kuluvassa aikamuodossa*.

Esimerkkiyhteenvedossa on yhteensä 215 sanaa, joten se selvästi alittaa lehden salliman maksimipituuden (250 sanaa). Vaikka yhteenvedon lyhentäminen määräpituuteen joissain tapauksissa tuntuu ylivoimaiselta, se yllättäen kuitenkin lähes aina onnistuu ilman, että sanomasta juurikaan joudutaan tinkimään.

Yhteenveto:

☛ We recently generated a transgenic rat model for acute pancreatitis, which **is** apparently caused by a massive depletion of pancreatic polyamines spermidine and spermine due to inducible activation of their catabolism (Alhonen, L., Parkkinen, J.J., Keinänen, T., Sinervirta, R., Herzig, K.H., and Jänne, J. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 8290-8295). When subjected to partial hepatectomy, these animals **show** a striking activation of polyamine catabolism at 24 h postoperatively with a profound decrease in hepatic spermidine and spermine pools and failure to initiate liver regeneration.

☛ Here we show that pancreatitis in this model **could** be totally prevented, as judged by histopathology and plasma α -amylase activity, by administration of 1-methylspermidine, a metabolically stable analogue of spermidine. Similarly, the analogue, given prior to partial hepatectomy, **restored** early liver regeneration, as indicated by a dramatic increase in the number of proliferating cell nuclear antigen-positive hepatocytes from about 1 % to more than 40 % in response to the drug. ☛ The present results **suggest** that the extremely high concentration of spermidine in the pancreas, in fact the highest in the mammalian body, **may** have a critical role in maintaining organ integrity. The failure to initiate liver regeneration in the absence of sufficient hepatic polyamine pools similarly **indicates** that polyamines **are** required for proper commencement of the regenerative process.

4.4. Johdanto (“Introduction, Background”)

Johdannon tarkoituksena ei ainoastaan ole esittää tutkimuksen taustaa, vaan osoittaa myös ne aukot olemassa olevassa tiedossa, joita tutkimuksella pyritään paikkaamaan. Johdanto pyrkii tavallaan esittämään motiivin sille, että tutkimus suoritettiin tai että se kannatti suorittaa. Johdanto ei ole kaiken kattava yleiskatsaus, vaan siinä pyritään siteeraamaan tutkimuksen kannalta keskeisiä artikkeleita, myös yleiskatsausartikkeleita. Johdanto-osan verbit ovat silloin, kun siteerataan jo julkaistuja tutkimuksia, *kuluvassa aikamuodossa*. Tämä on itse asiassa osa tieteen etiikkaa, jossa julkaistuja tutkimuksia pidetään tieteellisinä faktoina. Esimerkkeinä: “*Inhibitors of polyamine biosynthesis offer a meaningful target for cancer chemotherapy* [6], paitsi “*Marton et al. [7] showed that polyamines are ...*”. Aikamuotoja ei kuitenkaan tarvit-

se aivan orjallisesti noudattaa. Vaikka omatkin julkaistut tulokset käsitellään kuluvasa aikamuodossa, on kuitenkin usein luontevaa käyttää mennyttä aikamuotoa etenkin, jos lause aloitetaan tämän tapaisesti: “*We recently generated transgenic animals that were....*”. Vertaa myös esimerkkiabstraktin kahta ensimmäistä lausetta, jossa verbit voisivat yhtä hyvin olla menneessä aikamuodossa.

Johdanto-osa on yleensä selvästi lyhyempi kuin tulos- ja keskusteluosat (joskus vain 2-3 kappaletta).

Huomaa, että alla olevassa esimerkkijohdannossa verbit (lihavoitettu) ovat kuluvasa aikamuodossa, koska siinä viitataan jo julkaistuihin tutkimuksiin.

Johdanto:

The polyamines spermidine and spermine and their precursor putrescine **are** intimately associated with growth and differentiation of mammalian cells, yet their exact cellular functions have not been solved (1). In attempts to elucidate the physiological roles of the polyamines, we have generated a number of transgenic mouse and rat lines with genetically altered polyamine metabolism. The activation of polyamine biosynthesis through an overexpression of ornithine decarboxylase **brings about** many interesting phenotypic changes, such as male infertility (2,3), yet these studies are complicated by the fact that overexpression of ornithine decarboxylase only **expands** tissue putrescine pools as the diamine **is** not further converted to spermidine and spermine (4,5). Much more severe distortion of tissue polyamine pools has been achieved by activation of polyamine catabolism through an overexpression of spermidine/spermine *N*¹-acetyltransferase (SSAT)¹ in transgenic rodents. The latter enzyme **catalyzes** the rate-controlling reaction in the catabolism of spermidine and spermine. After being acetylated, spermidine **is** converted to putrescine and spermine to spermidine by the action of polyamine oxidase (6). Overexpression of SSAT in transgenic rodents **results in** profound changes in tissue polyamine pools, such as the massive accumulation of putrescine, appearance of *N*¹-acetylspermidine, and decrease in spermidine and/or spermine pools (7). The alterations in polyamine homeostasis **are** accompanied by bizarre phenotypic changes, such as the early and permanent loss of hair, extensive wrinkling of the skin upon aging, lack of subcutaneous fat (7), and reduced life span (5). We recently **generated** transgenic rats in which SSAT expression **is** driven by heavy metal-inducible mouse metallothionein I promoter (8).

Artikkelin ensimmäinen lyhennys (SSAT) esiintyy tässä osassa (yhteenvedossa lyhenteitä ei ollut, eikä suositellakaan) ja siihen liitetty yläindeksi viittaa lyhenneluetteloon ensimmäisen sivun alaviitteessä. Tekstissä esiintyy myös termi “*rate-controlling*”,

jota näkee käytettävän erittäin harvoin verrattuna vastaavaan termiin “*rate-limiting*”. Molemmat termit kuvaavat useista reaktioista koostuvan metabolisen tien reaktiota, jonka nopeus on kaikkein alhaisin. Näistä termeistä “*rate-controlling*” (nopeutta kontrolloiva) on parempi, sillä aineenvaihduntatie voi toimia täysin normaalisti esim. kontrolloivan reaktion aktiivisuudella, joka on vain puolet maksimaalisesta. Näin ollen termi “*rate-limiting*” (nopeutta rajoittava) edellyttää, että kyseinen reaktio rajoittaa kaikissa olosuhteissa koko metaboliatien nopeutta. Esimerkkijohdanto jatkuu.

The metallothionein promoter **directs** the expression of SSAT mainly into liver and pancreas in a heavy metal-inducible fashion. Exposure of the transgenic rats to nontoxic doses of zinc, **results** in an immense induction of SSAT activity in the pancreas, a profound depletion of pancreatic spermidine, and spermine pools and acute pancreatitis (8). The fact that pancreatitis **can** not be prevented by inhibition of polyamine oxidase, which generates hydrogen peroxide and a reactive aldehyde, **led** us to conclude that the organ inflammation **is** causally related to the profound depletion of spermidine and spermine (8). We subsequently **subjected** these transgenic rats to partial hepatectomy and found a striking stimulation of SSAT activity that was associated with a rapid depletion of hepatic spermidine pool at 24 h after the operation (9). Under these conditions, the transgenic rats **failed** to initiate liver regeneration, as judged by lack of proliferative activity and organ weight gain. The regeneration **was** restored only after spermidine concentration returned to the preoperative level, presumably due to enhanced ornithine decarboxylase activity (9).

☛ Using the transgenic rats with activated polyamine catabolism, we show here that zinc-induced pancreatitis **could** be prevented by a prior administration of 1-methylspermidine, a metabolically stable analogue of spermidine that **is** supposed to fulfill most of the putative cellular functions of spermidine. In a similar fashion, the analogue **alleviated** the proliferative block in the transgenic rats, which was in all likelihood **caused** by spermidine depletion during early liver regeneration.

☛ These experiments **appear** to indicate that spermidine **is** specifically involved in the maintenance of pancreatic integrity and in the initiation of rat liver regeneration.

Useimmat arvovaltaiset biolääketieteen lehdet ovat omaksuneet tavan, jonka mukaan johdannon viimeinen kappale on yhteenveto saavutetuista tuloksista. Se kirjoitetaan kuitenkin erilaisin sanakääntein ja lähestymistapa poikkeaa varsinaisesta yhteenvedosta. Tässä verbit ovat jälleen *menneessä aikamuodossa*. Tämä yhteenvedon osa voi päättyä johtopäätöksiin, jossa verbit ovat *kuluvassa aikamuodossa*. Umpimähkäi-

sesti valituista biolääketieteen lehtien artikkeleista noin kolme neljänestä noudatti tätä käytäntöä ja käytäntö näytti keskittyvän nimenomaan korkeatasoisiin lehtiin. Lopuissa neljänneksessä lehdistä johdanto päättyi esimerkiksi näin: “*We have studied here the relationship between X and Y*”. Koko artikkelia ajatellen johtopäätökset voidaan siis esittää ainakin kolmessa kohdassa: yhteenvedon lopussa, johdannon lopussa ja keskustelu- tai pohdintaosassa.

Esimerkkijohdannon loppuosassa verbit ovat jälleen pääsääntöisesti *kuluvassa aikamuodossa*, koska viittaukset tehdään omiin julkaistuihin tutkimuksiin, joskin useissa kohdin on makuasia käytetäänkö kuluva tai mennyttä aikamuotoa. Johdannon viimeinen kappale (☛) edustaa johdannon yhteenvedon osaa, jossa verbit ovat *menneessä aikamuodossa* selostettaessa saatuja tuloksia paitsi viimeisessä lauseessa (☛), joka taas edustaa johtopäätöksiä.

4.5. Materiaalit ja menetelmät (“*Materials and Methods, Experimental Procedures*”)

Keskeisintä tälle julkaisun osiolla on se, että menetelmistä annetaan tarpeeksi informaatiota, jotta kuka tahansa pätevä tutkija voi toistaa kokeet. Jos menetelmä on julkaistu jossain standardilehdessä, tarkkaa kuvausta ei tarvita, vaan kirjallisuusviite riittää. Toisaalta, jos menetelmä on julkaistu jossain varsin eksoottisessa lehdessä, esim. “*Tasmanian Journal of Gastrointestinal Diseases of the Mosquito*”, lienee kuvaus paikallaan. Menetelmien referoinnissa on usein häiritsevää se, että viitteet ikään kuin ketjutetaan eli viitataan menetelmän omaan modifikaatioon, jossa ei kuitenkaan kuvailla koko menetelmää, vaan edelleen viitataan alkuperäiseen menetelmään.

Menetelmäosio yleisesti alaotsikoidaan. Ensimmäinen alaotsikko käsittelee useimmiten biologista “materiaalia” (potilaat, eläimet, solut jne.). Seuraavina tulevat analyttiset menetelmät, käytetyt kemikaalit (mahdollisesti myös niiden synteesi) ja yleensä viimeisenä kuvaillaan tilastolliset menetelmät. Tavallisimpiin tilastollisiin menetelmiin (*t*-testi, varianssianalyysi jne.) ei anneta alkuperäisviitettä, mutta käytetty tilastopaketti mainitaan ja annetaan toimittajan osoite. Lauserakenteissa on oltava tarkkana, esimerkkinä varsin tuskallinen menetelmä: “*After standing in boiling water for an hour, we examined the flasks*” ja “liukoinen” menetelmä: “*The radioactivity was determined by the trichloroacetic acid-soluble method of Britten et al.*”. Tässä

osassa käsikirjoitusta kaikki verbit ovat *menneessä aikamuodossa*, paitsi “*The data are expressed as...*”

Materiaalit ja menetelmät-osio on yleensä käsikirjoituksen helpoin osa kirjoittaa ja houkuttelee aloittamaan kirjoittamisen nimenomaan tästä osiosta. Tämä ei ole kiellettyä, mutta suositeltavampaa on kuitenkin aloittaa yhteenvedosta.

Vaikka perustutkimuksen alaan kuuluva ja kliininen tieteellinen artikkeli noudattavat täsmälleen samoja rakennesääntöjä, suurin ero näiden välillä on nimenomaan menetelmäosio. Yleensä kliininen menetelmäkuvaus jaetaan kolmeen osaan, joista ensimmäinen on *tutkimusmalli* (“*Study design*”). Tämä osio sisältää mm. randomisointimenetelmän, tutkimuksen sokkouden (kaksoissokko, yksöissokko, avoin jne.), kontrollit (lumelääke, aktiivinen) sekä rinnakkaisryhmät tai vaihtovuoroinen (“*Cross-over*”) ja keskusten lukumäärän (yksi- tai monikeskus). Toinen osio kattaa *tutkimushenkilöt* (“*Subjects*”): terveet tai potilaat, joilla on tietty sairaus, sisäänotto- poissulkemiskriteerit, terveydentila, ikä, sukupuoli, etninen tausta, pituus, paino sekä eettiset kysymykset. Viimeksi mainittuihin kuuluvat potilaan/henkilön kirjallinen suostumus (“*Informed consent*”) sekä eettisen komitean (“*Institutional Review Board*”) suostumus. Kolmas osio on *hoidot*: lääkkeet ja annokset, valmiste- ja annostelumuodot ja mahdollisen lumelääkkeen (“*Placebo*”) koostumus. Lääkkeistä olisi pääsääntöisesti käytettävä geneerisiä nimiä antamalla kuitenkin lääkkeen tavaramerkki ja valmistaja, kun lääke mainitaan ensimmäisen kerran. Nämä kolme osiota voidaan kuitenkin yhdistää yhdeksi alaotsikoksi: “*Subjects and study design*”.

Oheisessa esimerkkitapauksessa Materiaaleista ja Menetelmistä eri menetelmät on alaotsikoitu. Verbit ovat kahta poikkeusta lukuun ottamatta *menneessä aikamuodossa*. Poikkeuksena, ymmärrettävistä syistä, ovat ilmaissut: “...*scorings are presented in Table I*” ja “*The data are expressed as...*”. Huomaa koe-eläintoimikunnan englanninkielinen nimi, “*Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)*”. Silloin, kun kokeessa on käytetty koe-eläimiä, on niiden käytön hyväksyminen aina ilmoitettava. Tilastollinen analyysimenetelmä (yksisuuntainen varianssianalyysi) on ilman alkuperäisviittausta, mutta kaupallinen ohjelmapaketti ja sen toimittaja on mainittu.

Materiaalit ja menetelmät:

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Generation of Transgenic Rats - The production of transgenic Wistar rats harboring the metallothionein-SSAT fusion gene (10) has been described earlier (8, 11). Partial hepatectomy **was** carried out according to the original method of Higgins and Anderson (12). The Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Kuopio and the Provincial Government **approved** the animal experiments.

Chemicals - 1-Methylspermidine **was** synthesized from 3-aminobutanol as described earlier (13) and administered in saline. Zinc **was** administered as zinc sulfate dissolved in distilled water.

Analytical Methods - Polyamines and their derivatives **were** determined with the aid of high-performance liquid chromatography as described by Hyvönen *et al.* (14). SSAT activity **was** assayed according to Bernacki *et al.* (15). α -Amylase activity **was** determined from heparinized plasma using an analyzer system Microlab 200 from Merck.

Histological Analyses of the Pancreatic Specimens - Formalin-fixed pancreatic specimens **were** embedded in paraffin, cut into 5- μ m-thick slices, and stained with hematoxylin/eosin. The stained section **were** coded and blindly **scored** by the participating gastroenterologist (Karl-Heinz Herzig) according to the method of Niederau *et al.* (16). The details of the histological scorings **are** presented in Table I.

Immunohistochemistry of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) - PCNA **was** detected from formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections as described in detail earlier (9).

Statistical Analysis - The data **are** expressed as means \pm S.D. One-way analysis of variance with Dunnett's *post hoc* test for multiple comparisons **was** used for the statistical analyses with the aid of a software package, GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

4.6. Tulokset (“Results”)

Lukijan kannalta keskeinen seikka tuloksissa on se, että illustratiivinen materiaali (kuvat ja taulukot selitysteksteineen) on mielekästä ilman viittauksia varsinaiseen tekstiin. Toisaalta myös varsinaisen tekstin tulisi olla ymmärrettävää ilman kuvia ja taulukoita. Kun tulososassa kuvataan omia tuloksia, verbit ovat aina *menneessä aikamuodossa*, paitsi “*Table 1 shows....*” tai “*Fig 1 depicts.....*”. Jos asia esitetään kuvana, sitä ei enää esitetä taulukkona ja päinvastoin. Kun käsikirjoitusta tarjotaan julkaistavaksi, jokseenkin kaikki lehdet vaativat, että kukin kuva on omalla sivullaan ja kuvatekstit (“*Legends to the figures*”) muodostavat oman osion, jossa kuvatekstit esitetään peräkkäin numerojärjestyksessä. Tämä tarkoittaa sitä, että käsikirjoitusvaiheessa kuvia ja kuvatekstejä ei yritetä sijoittaa tekstiin. Jotkut lehdet kylläkin pyytävät merkit-

semään tekstiin kuvien ja taulukoiden summittaiset paikat. Taulukot ovat samoin omilla sivuillaan otsakkeineen ja selostusteksteineen (jotka useissa tapauksissa ovat taulukon alaviitteenä). Joissakin tapauksissa (etenkin lyhyet artikkelit) tulososa ja pohdintaosa on yhdistetty (“*Results and Discussion*”). Tämä ei kuitenkaan ole lukijan kannalta paras mahdollinen ratkaisu, sillä se saattaa vaikeuttaa varsinaisten tulosten löytymistä. Tulososassa tulisi välttää pohdinnan luontoisia viittauksia, mutta ehdoton pohdintakielto vaativat vain harvat lehdet.

Keskeinen kysymys tuloksia esiteltäessä on, käytetäänkö kuvaa vai taulukkoa. Yksiselitteistä ohjetta ei ole olemassa, mutta tiettyjä suuntaviivoja voidaan antaa: Taulukkoa voidaan käytännössä käyttää aina, mutta kuvaa ei, sillä jos muuttujia on paljon, tulee kuvasta helposti lukukelvoton. Jos lukijalle halutaan antaa tarkat numeeriset arvot, silloin valitaan taulukko. Kuvaa käytetään yleensä silloin, kun aineistosta halutaan näyttää tietyt trendit ja muodot. Toisin sanoen, jos aineistossa on selvät trendit, käytetään kuvaa, mutta jos numerot vain “kököttävät” aineistossa ilman selviä trendejä, käytetään taulukkoa. Tuloksia esitettäessä päätetään, kuinka monen merkittävän (3-4) numeron tarkkuudella luvut annetaan ja noudatetaan sitä johdonmukaisesti.

Tulokset pyritään usein esittämään taulukoissa tai kuvissa, vaikka niiden luonnollinen esittämispaikka olisi tekstissä. Etenkin silloin, kun muuttujia on vähän, tulokset voidaan luontevasti esittää tekstissä, jolloin myös säästetään tilaa. Alla esimerkki epätoivoisesta yrityksestä taulukoida kaikki mahdolliset numerot.

Table 1. Sensitivity of wild-type and transgenic mice to hepatotoxins

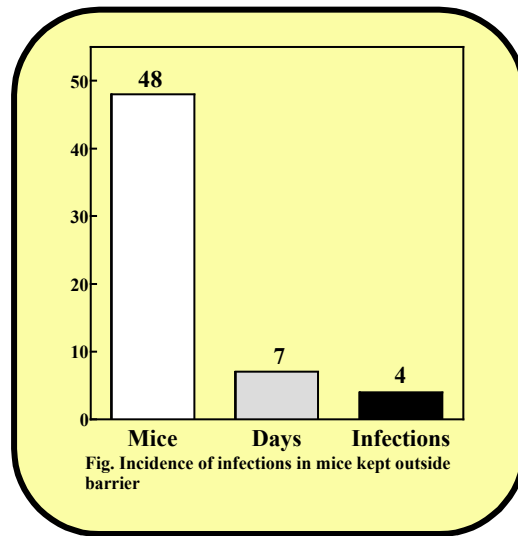
Wild type	Transgenic
5/35 (14) ^a	9/34 (26)

^aNumber of deaths/total (% within parenthesis). p = 0.24.

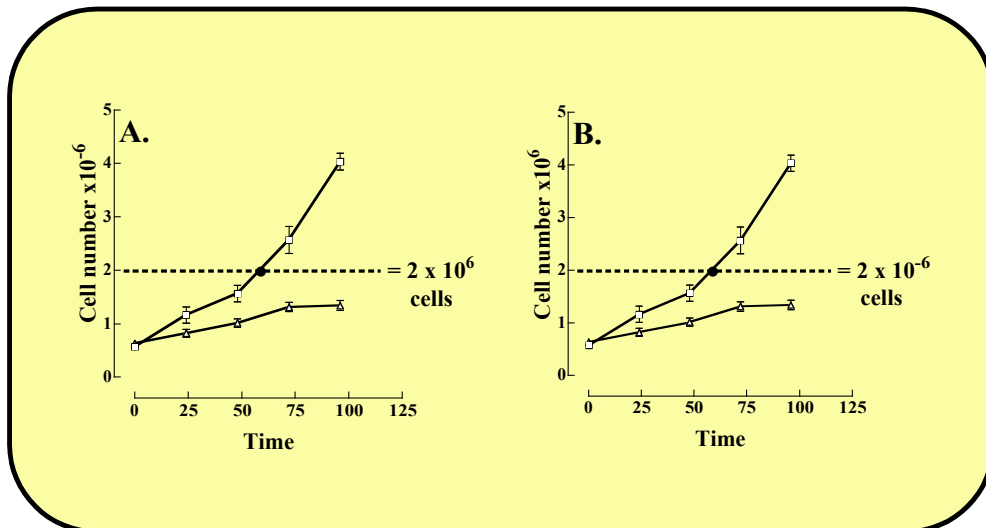
Esimerkkitapauksessa arvoja ei kannata taulukoida erikseen, etenkään, koska ero ei ole tilastollisesti merkitsevä (p = 0.24). Jos havainto välttämättä halutaan kirjata tuloksiin, voidaan se kuitata lauseella: “*The difference between the mortality rates – 15*

% (5/35) for wild-type and 26 % (9/34) for transgenic mice- was not statistically significant”.

Myös alla oleva esimerkkikuva on täysin tarpeeton. Se voidaan kuitata tekstissä esim. seuraavasti: “Among 48 mice, which were transferred out of barrier for an average of seven days, four acquired infection”.



Kuvien Y-akselin merkinnöissä on syytä olla tarkkana. Oheisessa esimerkissä seurataan solujen lisääntymistä ajan funktiona. Solujen määrä kunakin ajankohtana on il-

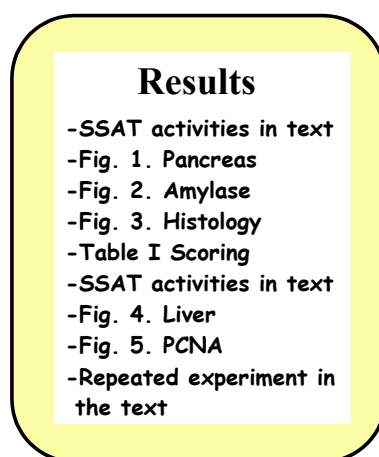


moitettu miljoonina, joten oikea eksponentti on (⁻⁶): Y-akselilla ilmoitettu solujen määrä on jaettu miljoonalla, eikä suinkaan kerrottu (⁶). Väärinkäsitykset tässä suhteessa saattavat pohjautua eräisiin jokapäiväisiin käytäntöihin, kuten esimerkiksi auton kierroslukumittareihin, joissa kierrokset esitetään 1-2 numerona ja ilmoitetaan,

että ne on kerrottu tuhannella (rpm x 1000), vaikka ne todellisuudessa on jaettu tuhannella.

Joissain lehdissä illustratiivisen materiaalin määrä on rajoitettu. Tällöin on mahdollisuus “paneloida” kuvia, jolloin samassa kuvassa voidaan esittää useita kuvia eri paneeleina. Esimerkkinä yllä A- ja B-paneelit, jotka muodostavat yhden kuvan.

Mikroskooppikuviin on parasta sijoittaa mittakaavajana, jolloin kuvan suurennos voidaan aina laskea sen avulla. Kuvahan saattaa seikkailla useissa eri ohjelmissa, jolloin sen koko voi suurestikin muuttua. Ennen tulososion kirjoittamista tulosten esittämistä järjestys kannattaa hahmotella paperiarkille oheisen esimerkin mukaisesti. Hahmotelman mukaan ensimmäiset tulokset (“*SSAT activities*”) on tarkoitus esittää pelkäs-



tään tekstissä (ei siis kuvana eikä taulukkona). Sitten seuraavat esitysjärjestyksessä kuvat ja taulukot, joiden välissä on jälleen tuloksia, jotka esitetään vain tekstissä. Viimeisenä on toistettu koe, joka kokonaisuudessaan esitetään tarkkoine numerotietoineen tekstissä.

Alla on autenttinen esimerkki tulososion alusta. Hahmotelman mukaan tulososa alkaa tuloksilla, joita ei ole taulukoitu vaan esitetään vapaasti tekstissä (☛). Huomaa, että verbit ovat kauttaaltaan *menneessä aikamuodossa* kuvailtaessa tuloksia, paitsi “*Fig. 1d depicts the accumulation...*”.

Seuraava esimerkki on tulososion loppu. Verbit ovat jälleen johdonmukaisesti *menneessä aikamuodossa*, kun kuvataan saatuja tuloksia. Poikkeuksena kuitenkin PCNA:n kuvaus, jossa verbi on *kuluvassa aikamuodossa*: “*PCNA is a convenient and commonly used...*”. “*PCNA expression is closely correlated correlated with the S-phase of the cell cycle (17)*”. Tämä siitä syystä, että jälkimmäisessä lauseessa viitataan jo julkaistuun työhön. Lisäksi, “*Fig. 5 shows...*” ja “*Fig. 5b depicts...*”.

Tulokset:

RESULTS

Depletion of Pancreatic Polyamines by Zinc- Administration of zinc (10 mg/kg) alone or with methylspermidine (50 mg/kg) **did** not influence SSAT activity in syngenic rats, whereas in transgenic rats, the enzyme activity **rose** from 36 ± 7.1 to 4270 ± 560 pmol/mg/10 min in response to zinc. Inclusion of the analogue with zinc only slightly **increased** SSAT activity over that achieved with zinc alone. ♦ The changes in pancreatic polyamine pools in response to zinc and methylspermidine **are** depicted in Fig. 1. Putrescine pools (Fig. 1a) **remained** very low regardless of the treatment in nontransgenic animals, whereas transgenic animals typically **showed** very high putrescine pools already without any treatments, indicative of constitutive activation of polyamine catabolism. The various treatments only marginally **altered** pancreatic putrescine pools (Fig. 1a). The pancreatic spermidine pool **remained** virtually unaltered after zinc alone or with the combination of the analogue in the syngenic animals (Fig. 1b) but **was** dramatically (by 90%) reduced in transgenic animals in response to zinc. Administration of methylspermidine **had** little effect on zinc-induced depletion of spermidine (Fig. 1b). Although zinc alone or in combination **appeared** to decrease the pancreatic spermine pool in syngenic animals, its effect in transgenic animals **was** much more striking as the spermine pool **was** decreased by more than 80% (Fig. 1c). Fig. 1d **depicts** the accumulation of the analogue in the pancreas after a single dose or two doses. As indicated in the figure, the analogue effectively **accumulated** in the pancreas, apparently with no further metabolism.

Tulososio päättyy toistetun kokeen kuvaamiseen (☛). Tieteellisessä tutkimuksessa periaatteessa jokainen koe on toistettava. Ylivoimaisesti useimmin toistettu koe kuitataan tekstissä esim. lauseella: “*The experiment was repeated essentially with the same results*”. Toisaalta, jos koe on kerran toistettu ja analysoitu, mikään ei estä sen tulosten esittämistä julkaisussa. Useimmiten näin tehdään numeroin tekstissä eikä tilaa vievien kuvien tai taulukoiden muodossa. Kuten esimerkistä ilmenee, numeeriset tulokset on annettu hajontoineen ja myös erojen tilastollinen merkitsevyys on ilmoitettu. Aivan viimeisenä lauseena (♦) on selkeä johtopäätös, jossa ensimmäinen verbi on kuluvaissa aikamuodossa: “*It thus appears that...*”.

Effect of Partial Hepatectomy and Methylspermidine on liver Weight Gain and Proliferative Activity- Fig. 5 shows liver weight gain (Fig. 5a) and the PCNA labeling index (Fig. 5b) at 24 h after partial hepatectomy without or with a prior injection of methylspermidine in syngenic and transgenic animals. The weight gain of the liver remnant **was** significantly increased in syngenic animals, but not in transgenic animals, at 24 h after the operation (Fig. 5a). Methylspermidine **had** no effect on the weight gain in non-transgenic animals but significantly **increased** the organ weight in transgenic animals (Fig. 5a). PCNA **was** used as an indicator of proliferative activity during liver regeneration. Immunohistochemical detection of PCNA **is** a convenient and commonly used method to grade proliferative activity in various tissues. PCNA expression **is** closely correlated with the S-phase of the cell cycle (17). Fig. 5b **depicts** the PCNA labeling index before partial hepatectomy and at 24 h postoperatively in syngenic and transgenic animals without or with methylspermidine treatment. In resting liver, only about 1% of the hepatocytes **were** PCNA-positive. In syngenic animals, the number of PCNA-positive cells **increased** sharply to over 30% at 24 h after the operation, whereas in transgenic animals, the number of positive cells **remained** at the low preoperative level at this time point (Fig. 5b). Administration of the analogue **did** not change the PCNA labeling index in syngenic livers but dramatically **increased** the number PCNA-positive cells in transgenic livers from about 1% to more than 40% (Fig. 5b). We **repeated** the experiment with other groups of syngenic and transgenic rats. In this experiment, PCNA-positive hepatocytes **accounted** for $0.5 \pm 0.1\%$ in resting syngenic liver. The number of positive cells **rose** to $10.7 \pm 3.5\%$ at 24 h postoperatively without the analogue ($p < 0.001$) and to $9.8 \pm 1.5\%$ with the analogue ($p < 0.001$). The corresponding figures for the transgenic animals **were** 0.20 ± 0.0 before the operation, $0.42 \pm 0.24\%$ at 24 h postoperatively without methylspermidine, and $25.9 \pm 4.9\%$ with methylspermidine ($p < 0.001$). It thus **appears** that the analogue completely **reversed** the proliferative block in transgenic livers.

4.7. Pohdinta, keskustelu (“Discussion”)

Pohdintaosan ehkä tärkein tehtävä on sovittaa saavutetut uudet tulokset jo ole-massa olevaan tietoon ja se on useimmissa tapauksissa julkaisun vaikein osa kirjoit-taa. Tässä osassa ei suinkaan esitetä yhteenvetoa kaikista saavutetuista tuloksista tai luetella muiden tuloksia, jos ne on jo esitetty johdanto-osassa. Jos johdannossa on

formuloitu kysymys, pohdintaosassa otetaan kantaa, kuinka hyvin omat tulokset vastaavat tähän kysymykseen.

Kun keskustellaan jo julkaistuista tuloksista, myös omista, käytetään *kuluvaa aikamuotoa*, mutta kun viitataan tulososan omiin tuloksiin, käytetään *mennyttoa*. Kuten oheisesta esimerkistä käy ilmi, voivat molemmat aikamuodot esiintyä samassa virkkeessä. “*Spermidine serves as a precursor of hypusine [8], but our own present results did not indicate that growth inhibition was mediated through hypusine depletion (Table 1)*”. Ensimmäinen lause siis viittaa julkaistuun tosiasiaan ja jälkimmäinen lause tulososan taulukkoon.

Pohdintaosa on harvemmin alaotsikoitu, vaikka tällaistaakin rakennetta esiintyy.

Ohessa on jälleen esimerkki pohdintaosan alusta. Huomaa, että verbien aikamuodot noudattavat tiukasti viittausten lähdettä eli jo julkaistuja tuloksia tai omia uusia tuloksia. Tekstissä viitataan myös omiin julkaisemattomiin tuloksiin (alaviitteet 2 ja 3), jolloin käytetään mieluummin *mennyttoa*. Julkaisemattomat tulokset eivät koskaan esiinny viitteinä kirjallisuusluettelossa, vaan ne esitetään kuten tässä, alaviitteinä tai sulkeissa tekstissä, esim. (“*Our own unpublished results*”). Jotkut lehdet vaativat (kuten esimerkkiartikkelissa) sen, että myös omilla julkaisemattomilla havainnoilla on tarkat tekijäluettelonsa (katso alaviitteet pohdintaosan lopussa). Joissain tapauksissa voidaan myös viitata henkilökohtaisiin tiedonantoihin, joita ei ole julkaistu (esim. “*A. Khomutov, personal communication*”). On kuitenkin olemassa mahdollisuus, että lehti tällaisissa tapauksissa vaatii viittaukseen kirjallisen suostumuksen asianomaiselta henkilöltä.

Pohdintaosa alkaa tavallaan tuloksista vedettävällä johtopäätöksellä, jota sitten pyritään tukemaan kirjallisuuden ja omien tulosten avulla. Pohdinta jatkuu tarjoamalla tai sulkemalla pois erilaisia mekanistisia mahdollisuuksia, joiden avulla omia tuloksia suhteutetaan jo olemassa olevaan tietoon. Aivan esimerkkiosan lopussa pyritään tietty mekanismi sulkemaan pois epäsuorasti viittaamalla sekä kirjallisuuteen että omiin tuoreisiin tuloksiin. Siinä viitataan siihen mahdollisuuteen, että akuutti haimatulehdus voisi johtua tietyn yhdisteen pitoisuuden alenemisesta, mutta toisaalta kirjallisuuden mukaan alenemisprosessi on niin hidas, ettei se selitä nopeasti kehittyvää haimatulehdusta.

Pohdinta:

DISCUSSION

The present results strongly **support** the notion that spermidine, and possibly also spermine, **plays** a critical role in the maintenance of pancreatic integrity. In the present transgenic model of pancreatitis, profound spermidine and spermine depletion **was** achieved by the inducible activation of their catabolism. Under the condition of intense activation of polyamine catabolism, depleted pancreatic polyamine pools **could** be replenished by natural polyamines as they would be rapidly degraded without any net tissue accumulation.² We therefore **tested** 1-methylspermidine as a substitute for spermidine. Methylspermidine **is** reported to be metabolically stable as it **is** not a substrate for SSAT and **serves** only as a poor substrate for spermine synthase (18). Moreover, it **appears** to fulfill many of the putative functions of spermidine, such as promoting the conversion of right-handed B-DNA to left-handed Z-DNA (18, 19), serving as the substrate for deoxyhypusine (integral part of eukaryotic initiation factor 5A) and reversing cytostasis caused by inhibitors of polyamine biosynthesis (18, 20). We also **found** that this analogue **was** not an inhibitor of SSAT but **induced** the enzyme in transgenic animals.³ The fact that methylspermidine **prevented** zinc-induced pancreatitis in transgenic rats **proves** that the profound depletion of the pancreatic polyamines **was** causally related to the development of the organ inflammation and not, for instance, oxidative stress created by polyamine oxidase with its reaction products hydrogen peroxide and aminoaldehyde. The process in which the polyamines **are** required to maintain pancreatic integrity **is** not known. It **is** tempting to speculate that spermidine **acts** through its specific function to serve as precursor for hypusine and the initiation factor 5A (21), especially as intense protein synthesis **is** continuously going on in the pancreas. However, reduction of hypusine content in the absence of sufficient spermidine pool **appears** to be a slow process in which a 50% decrease in hypusine level **takes** nearly a week (22), yet the pancreatitis in the present model **developed** just in 24 h.

Huomaa, että esimerkin viimeisessä virkkeessä esiintyvät sekä kuluva että mennyt aikamuoto riippuen viittauksen lähteestä. Pohdintaosan jatkossa (esimerkki ohessa) siirrytään haimatulehduksesta käsittelemään otsikon toista pääaihetta eli maksan regeneraatiota. Pohdintaosan lopussa pyritään esittämään laajempia johtopäätöksiä haimatulehduksen yleisistä mekanismeista ja saatujen tulosten mahdollisesta liittymisestä niihin. Pohdintaosan viimeinen lause tähtää selkeästi tulevaisuuteen ja analogien

käyttöön jopa lääkekehityksessä. Huomaa myös, että lähes kaikki verbit ovat *kuluvasa aikamuodossa* pohdinnan tässä osassa. Viittaukset julkaisemattomiin tuloksiin ovat sivun alaviitteinä. Huomaa, että lehti vaatii tarkat tekijäluettelot myös julkaisemattomista tuloksista.

As in the case of pancreatitis, methylspermidine **appears** to cover the requirement for spermidine also in rat liver regeneration. The striking induction of the SSAT transgene and profound depletion of hepatic spermidine pool at 24 h after partial hepatectomy **led** to a dramatic block of proliferation, which was, however, equally dramatically **reversed** by the administration of methylspermidine. Many of the experimental findings, such as the early expansion of spermidine pool in regenerating normal liver and the extremely close correlation between spermidine concentration and hepatic proliferative activity (9), **seem** to indicate that spermidine **is** specifically required for the initiation of rat liver regeneration. This view **is** likewise supported by our earlier findings indicating that the maintenance of normal or near normal hepatic spermidine pool in the transgenic animals apparently **occurs** at the cost of spermine, the pool of which **is** reduced by 90% (9). In any event, to our understanding, the present experiments **represent** for the first time a situation in which polyamine depletion has been successfully corrected *in vivo*.

It **is** highly likely that the use of polyamine analogues or compounds alike **is** not limited to the prevention of pancreatitis in this specific transgenic model as our preliminary experiments have indicated that an activation of polyamine catabolism **is** also involved in other experimental models of pancreatitis. Similarly, the present approach **may** have use in hepatoprotection in case of liver damage.

Acknowledgments- We thank Tuula Reponen, Aune Heikkinen, and Sisko Juutinen for skillful technical assistance.

²T.-L. Räsänen, L. Alhonen, R. Sinervirta, T. Keinänen, and J. Jänne, unpublished results.

³T.-L. Räsänen, L. Alhonen, R. Sinervirta, T. Keinänen, K.-H. Herzig, S. Suppola, A. R. Khomutov, J. Vepsäläinen, and J. Jänne, unpublished results

Välittömästi pohdintaosan jälkeen tulee kiitososa ("*Acknowledgments*"), jossa kiitetään vain teknisestä avusta. Ohessa esimerkki ehkä tavallisemmasta kiitososasta, jossa luetellaan myös rahoituslähteet.

Acknowledgments

We thank Ms. Tuula Reponen, Aune Heikkinen and Sisko Juutinen for their skillful technical assistance and Dr. Carl W. Porter for the synthesis of DENSMP. This work was supported by grants from the Academy of Finland and from National Institutes of Health Grant CA-76428.

4.8. Kirjallisuusviitteet (“References”)

Kirjallisuusviitteissä noudatetaan pilkulleen lehden käyttämää tyyliä ja lyhenteitä. Tässä vaiheessa kannattaa tutustua kirjoitusohjeisiin tai tuoreeseen lehteen, johon käsikirjoitus on tarkoitus lähettää. Pääsääntönä on, ettei yksisanaisen lehden (“*Science*”) nimeä lyhennetä olipa se miten pitkä tahansa (“*Biomedicine, Gastroenterology*”). Kirjallisuusluettelossa viitataan vain jo painettuihin tai painettavaksi hyväksytyihin (“*in press*”) julkaisuihin. Kuten aiemmin mainittiin, julkaisemattomiin tuloksiin viitataan tekstissä sulkeissa tai alaviitteinä. Lehdestä riippuen painettuihin kongressiabstrakteihin viitataan joko sulkeissa tai ne voidaan myös sisällyttää viiteluetteloon. Jotkut lehdet rajoittavat viitteiden määrän esim. 40:een. Kirjallisuusviitteissä on usein virheitä, jotka ovat merkkejä huolimattomuudesta. Pääsääntöisesti ei pitäisi viitata artikkeleihin, joita ei ole itse lukenut. Erään analyysin mukaan väärät siteeraukset ovat usein identtisiä, mikä viittaa siihen, että virheellinen viite on kopioitu jonkun toisen artikkelista lukematta alkuperäisartikkelia. Samainen analyysi päättyi johtopäätökseen, että vain 50% siteeratuista artikkeleista on luettu.

Alla autenttinen esimerkki virheellisistä siteerauksista. Esimerkkeinä ovat suh-

Alkuperäisartikkeli	Siteeraukset
JÄNNE, J. <i>J. Biol. Chem.</i> 246 1725 1971	464
JÄNNE, J. <i>J. Biol. Chem.</i> 246 <u>1726</u> 1971	<u>17</u>
Kirjan luku	
JÄNNE, J. <i>Adv. Enzyme Regul.</i> 24 125 1985	16
JÄNNE, J. <i>Adv. Enzyme Regul.</i> 24 125 <u>1986</u>	<u>28</u>

teellisen helposti saatava alkuperäisartikkeli ja yleiskatsausartikkeli, joka muodostaa kirjan luvun. Kirja on luonnollisesti vaikeammin saatavissa kuin alkuperäisartikkeli. Huomaa, että molemmissa tapauksissa virheelliset siteeraukset (virhe alleviivattu) ovat identtisiä. Alkuperäisartikkeliin kohdistuvia virheellisiä siteerauksia on vain noin 4% viittausten kokonaismäärästä, mutta yleiskatsaukseen kohdistuneita virheellisiä siteerauksia lähes kaksi kertaa enemmän kuin virheettömiä viittauksia. Se, että molemmissa tapauksissa virheelliset siteeraukset ovat tarkalleen samanlaisia, viittaa vahvasti siihen, että ne ovat peräisin samasta lähteestä. Toisin sanoen virheelliset sitee-

raajat eivät ole lukeneet alkuperäisartikkeliä, vaan virheellinen viite on poimittu jonkun toisen kirjallisuusluettelosta.

5. Yleiskatsausartikkelin kirjoittaminen

Yleiskatsausartikkeli poikkeaa oleellisesti alkuperäisjulkaisusta, eikä se noudata IMRAD-formaattia. Siitä puuttuvat primaarisen julkaisun Materiaalit ja menetelmät- sekä Tulokset, joita korvaavat laajat Johdanto- ja Pohdintaosiot. Parhaimmillaan yleiskatsausartikkeli ei ole pelkkä aikaisemmin julkaistujen töiden kokoelma tai luettelo, vaan siinä otetaan kriittisesti kantaa aikaisemmin julkaistuihin tuloksiin ja tehdään mahdollisuuksien mukaan uusia synteesejä vanhoista tuloksista. Verrattuna alkuperäisjulkaisuun, yleiskatsausartikkeli on kirjoitettava huomattavasti laajemmalle lukijakunnalle, jolloin yksityiskohtaisesta tiedosta on tingittävä. Käytännössä artikkelin kirjoittaminen kannattaa aloittaa sisällysluettelon hahmottamisella ja viitattavien alkuperäisjulkaisujen kokoamisella ja lukemisella. Jo alkuvaiheessa kannattaa miettiä, millaista kuva- ja taulukkomateriaalia artikkeliin sisällytetään. Tavallisimmin yleiskatsausartikkeli kirjoitetaan jonkin lehden pyynnöstä, mutta mikään ei estä myöskään tarjoamasta sellaista lehdelle. Viimeksi mainitussa tapauksessa ehkä paras tapa on lähestyä lehden yleiskatsausartikkelitoimittajaa (*“Review’s Editor”*), jollainen lähes kaikilla valtalehdillä on, ja toimittaa hänelle suunnitellun artikkelin tiivistelmä ja mahdollisesti perustelut artikkelin tarpeellisuudesta. Yleiskatsausartikkelit ovat yleensä huomattavasti enemmän siteerattuja kuin alkuperäisartikkelit.

6. Akateeminen väitöskirja

Akateeminen väitöskirja on periaatteessa tieteellinen artikkeli, joskin se voi kattaa useampia aiheita ja useampia lähestymistapoja aiheeseen kuin alkuperäisartikkeli. *Monografiaväitöskirja* noudattaa täysin IMRAD-formaattia, mutta johdanto-osa (tai kirjallisuuskatsaus) on tavallista laajempi, sillä väittelijän on osoitettava perehtyneisyytensä alan kirjallisuuteen. *Osajulkaisuväitöskirja* sijoittuu jonnekin julkaisun ja yleiskatsausartikkelin välimaastoon, mutta noudattaa periaatteessa IMRAD-formaattia. Tässäkin väitöskirjamuodossa johdanto on kattavampi, mutta toisaalta sekä menetelmä- että tulokset osiot suppeampia kuin tavallisessa julkaisussa, sillä niitä ly-

hentävät viittaukset yksittäisiin osajulkaisuihin. Abstraktin suhteen kannattaa olla huolellinen, sillä ne yleensä päätyvät kansainväliseen levitykseen (*“Dissertation abstracts”*). Jostain syystä on muodostunut tapa, että johdannon tai kirjallisuuskatsauksen jälkeen tulee erillinen osio, jossa luetellaan tutkimuksen tavoitteet (*“The aims of this study...”*). Tämä osio on lähes poikkeuksetta laadittu jälkikäteen saatujen tulosten perusteella. Tällainen osio ei kuitenkaan kuulu alkuperäisjulkaisuun eikä yleiskatsausartikkeliinkaan, vaan pikemminkin apurahahakemukseen.

Osajulkaisuväitöskirjassa on tiettyjä seikkoja, joihin sekä esitarkastajat että vastaväittäjä kiinnittävät huomiota väitöskirjaa arvioidessaan: (i) Muodostavatko osajulkaisut loogisen kokonaisuuden, (ii) mikä on väittelijän osuus koko tutkimuskokonaisuudessa (mm. tekijöiden järjestys osajulkaisuissa), (iii) mikä on osajulkaisujen taso ja julkaisufoorumit, (iv) onko kehitetty kokonaan uusia menetelmiä ja käytettyjen menetelmien vaativuus (*“state-of-the-art methods”*), (v) mikä on saatujen tulosten merkitys ko. tieteenalalla ja onko saavutettu tieteellisiä läpimurtoja, (vi) onko pohdinta “kypsää” ja (vii) ja millainen on väitöskirjan kieliasu. Näiden lisäksi vastaväittäjä ottaa kantaa väittelijän “puolustautumiseen” itse väitöstilaisuudessa.

7. Posterit

Posterit ovat eräänlainen “graafinen esitelmä”, jossa posterin esittäjä on asettanut tutkimustuloksensa “näytteille”. Nykyisestä yleisyydestään huolimatta, posteritraditio ei ole kovin vanha. Posteriesitykset kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa yleistyivät laajemmin vasta 1970-luvulla. Posteritkin noudattaa IMRAD-formaattia, joskin sen sisältöön vaikuttavat keskeisesti myös graafiset näkökohdat ja pyrkimys yksinkertaisuuteen. Johdanto-osio on hyvin lyhyt, kuitenkin selkeästi sisältäen työn tarkoituksen. Samoin menetelmäosio on vain 1-2 lausetta, joissa kuvataan lähinnä lähestymistavat, eikä niinkään yksityiskohtaisia menetelmiä. Tulosoosio, joka ei normaalissa julkaisussa ole kovin laaja, on posterin pääasia. Pohdinta-osio on sekin hyvin pelkistetty ja se usein korvataan kokonaan johtopäätöksillä (*“Conclusions”*), jotka voivat olla lyhyitä numeroituja lauseita. Kirjallisuusviitteiden määrä pidetään minimissä. Valtaosa huonoista postereista on huonoja siksi, että tekijä yrittää esittää liian paljon asioita. Yhtenä posterin onnistumisen merkinä on se, että posterin esittäjä ei joudu selittämään posterin sisältöä, vaan vastaa vain tieteellisiin kysymyksiin.

8. Suullinen esitys

On aina muistettava, että kuulijat ovat heterogeenisempiä kuin kirjoitetun julkaisun lukijat ja, että heidän täytyy omaksua esityksen sisältö joskus hyvinkin lyhyessä ajassa. Näistä johtuen suullinen esitys tapahtuu yleisemmällä tasolla kuin kirjoitettu julkaisu. Koko esityksen voisi kiteyttää esim. näin: “Aloita: mikä on ongelma, lopeta: mikä oli ratkaisu”. Keskeistä suullisen esityksen onnistumiselle on kuvamateriaalin suunnittelu ja käyttö esityksen aikana. Ylenpalttinen kikkailu kuvanteko-ohjelmien suomilla mahdollisuuksilla saattaa hämärtää kuvan sanoman. Jos kuvan sanoma ei mene perille noin viidessä sekunnissa, kuva on huono. Kuvamateriaali on syytä mitoittaa käytettävän ajan mukaan, esimerkiksi yksi kuva kutakin esitelmän kahta minuuttia kohden. Kirjoitetusta julkaisusta suullinen esitys eroaa ratkaisevasti siinä, että menetelmiä ei juuri kuvata. Helppo tapa harjoitella englannin ääntämistä on mennä Merriam-Webster-sanakirjasivuille (<http://www.m-w.com./dictionary.htm>), jossa sanojen merkityksen lisäksi on mahdollista kuulla sanan autenttinen ääntäminen.

9. Käsikirjoituksen lähettäminen ja toimituksellinen kirjeenvaihto

9.1. Julkaisufoorumit

Kun käsikirjoitus on valmis, on valittava lehti, johon se lähetetään. Pääsääntöisesti kannattaa tähdätä mahdollisimman näkyvään julkaisufoorumiin. Toisaalta alan erikoislehti puoltaa paikkaansa sikäli, että se luultavasti tavoittaa asiantuntevamman lukijakunnan kuin yleislehti. Lisäksi yleislehtien haittana on se, että niissä on yleensä varsin tiukat tilarajoitukset eli kaikkia tuloksia ei mahdollisesti voida esittää. Tieteellisille lehdille on laskettu nk. vaikuttavuustekijä (*“Impact factor”*), joka perustuu lehden artikkeleihin kohdistuneisiin siteerauksiin. Käytännössä vaikuttavuustekijä lasketaan kahden vuoden ajalta siten, että lehden artikkeleihin kohdistuneet siteeraukset jaetaan samana aikana ilmestyneiden artikkelien määrällä. Lehden vaikuttavuustekijän käyttöä yksittäisten tieteellisten julkaisujen laadun mittarina on perustellusti kritisoitu, sillä esimerkiksi vain noin kuudesosa lehden kaikista artikkeleista määrää vaikuttavuustekijän. Ilmeisesti paras yksittäisen julkaisun laadun mittari on siihen spesifisesti kohdistuneiden siteerausten määrä. Kaikesta huolimatta lehtien vaikuttavuustekijä on tullut jäädäkseen ja sillä on selkeä merkitys päätettäessä julkaisufoorumista. Suomi lienee ainoa maa maailmassa, missä tieteellisten lehtien vaikuttavuustekijät on otettu

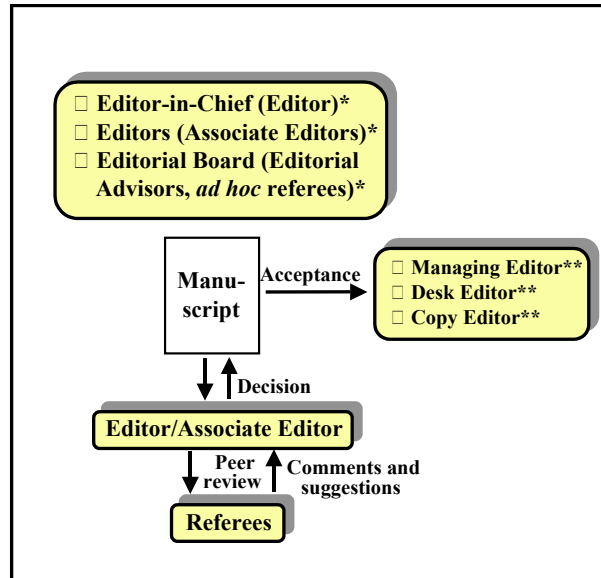
lainsäädäntöön. Niillä on merkitystä jaettaessa valtion erityisrahoitusta yliopistosairaaloille. Alla eräiden lehtien vaikuttavuustekijöitä vuodelta 2003.

New Engl. J. Med.	34.833	PNAS	10.272
Nature	30.979	Blood	10.120
Science	29.781	Cancer Res.	8.649
Cell	26.626	Diabetes	8.298
Nat. Genet.	26.494	Mol. Cell. Biol.	8.142
Nat. Biotechnol.	17.721	FASEB J.	7.127
Genes & Develop.	17.013	Nucleic Acids Res.	6.575
J. Exp. Med.	15.302	J. Biol. Chem.	6.482
J. Clin. Invest.	14.307	Mol. Endocrin.	5.708
Neuron	14.109	Gene Ther.	5.293
Gastroenterology	12.718	Int. J. Cancer	4.375
Circulation	11.164	Biochem. J.	4.101
EMBO J.	10.456	Biochemistry	3.922

Täydellinen lista on saatavissa: <http://isi2.isiknowledge.com/portal.cgi>.

9.2. Tieteellisten lehtien toimitus

Tieteellisten lehtien toimitus koostuu osittain luottamushenkilöistä ja osittain palkatusta henkilökunnasta. Edellisiin kuuluvat yleensä päätoimittaja (*“Editor-in-Chief”*), toimittajat (*“Editors”*) sekä toimituskunta (*“Editorial Board”*). Jälkimmäisiin kuuluvat tekniset toimittajat (*“Managing Editor, Desk Editor, Copy Editor”*). Julkaisu- ja hyväksymisen suhteen keskeisimmässä osassa ovat kuitenkin vertaisarvioinnin (*“Peer review”*) suorittavat arvioijat, jotka voivat olla toimituskunnan jäseniä, pysyviä toimituksellisia neuvonantajia (*“Editorial advisors”*) tai nk. *ad hoc* arvioijia (*“Referees, Reviewers”*). Viimeksi mainitut ovat anonyymejä alan asiantuntijoita, jotka eivät tee päätöksiä käsikirjoituksen julkaisukelpoisuudesta. Varsinaiset päätökset tekevät toimittajat, joiden ratkaisut kuitenkin perustuvat keskeisesti arvioijien kommentteihin ja suosituksiin. Toimittajan päätös on helppo, jos molemmat refereet ovat samaa mieltä. Ristiriitatilanteessa toimittajan on tehtävä päätös annettujen kommenttien perusteella tai haettava kolmas mielipide. Kuvassa 3 on esitetty käsikirjoituksen ja toimituksen väliset suhteet.



Kuva 3. Käsikirjoitus ja lehden toimitus.
*Luottamushenkilö; **palkattu

Vertaisarviointi eli “*Peer review*” on keskeisessä asemassa päätettäessä käsikirjoituksen hyväksymisestä. Merriam-Webster-sanakirja määrittää “*Peer review*’n” seuraavasti: “*A process by which something proposed (as for research or publication) is evaluated by a group of experts in the appropriate field*”.

9.3. Saatekirjelmä (*Covering letter, cover letter*)

Kun käsikirjoitus lähetetään, sen mukana seuraa aina saatekirjelmä. Saatekirjelmässä kannattaa noudattaa mahdollisimman yksinkertaista formaattia. Jotkut lehdet vaativat muodollisen lausuman siitä, että käsikirjoitusta ei ole julkaistu aiemmin eikä sitä ole lähetetty muualle julkaistavaksi (“*This manuscript has not been published before nor it is under consideration for publication elsewhere*”). Saatekirjelmän lopussa on yleensä lyhyt perustelu siitä, miksi käsikirjoitus kannattaa julkaista eli mitä uutta tietoa se tarjoaa. Lähes kaikki lehdet pyytävät nimeämään mahdollisia arvioijia, joskaan lehti ei välttämättä noudata ehdotuksia. Saatekirjelmässä voi myös esittää henkilöitä, jotka eivät sovi refereeksi (esim. konfliktitilanne). Näitä toivomuksia lehdet pääsääntöisesti noudattavat. Alla esimerkki saatekirjelmästä. Kirjelmässä esitetään, ettei tiettyä henkilöä (nimi on kuvitteellinen) kutsuttaisi arvioijaksi.

Editorial Office
Journal of Biological Chemistry

April 12, 2002

Dear Sirs:

The enclosed manuscript entitled "Targeted disruption of spermidine/spermine N¹-acetyltransferase in mouse embryonic stem cells" by K. Niiranen, M. Pietilä, T.J. Pirttilä, A. Järvinen, M. Halmekytö, V.-P. Korhonen, T.A. Keinänen, L. Alhonen and myself is respectfully submitted for publication in the Journal of Biological Chemistry.

We would appreciate that Dr. James E. Smith is not consulted as a reviewer.

The manuscript provides novel information on the role of SSAT in polyamine homeostasis and sensitivity to polyamine analogues.

Yours sincerely,

Juhani Jänne, M.D., Ph.D.
Professor of Biotechnology

Eräillä lehdillä on käytäntö, joka mahdollistaa tavallaan etukäteistiedustelun artikkelin sopivuudesta lehteen. Tällöin toimitukseen lähetetään artikkelin abstrakti ja saatekirjelmä. Käytäntö ei kuitenkaan ole suositeltava, sillä päätös (usein kielteinen) tehdään "viran puolesta" lehden toimituksessa mahdollisesti konsultoimatta varsinaisia toimittajia. Mieluummin kannattaa lähettää koko käsikirjoitus, jolloin vastaava toimittaja tekee päätöksen arvioijille lähettämisestä. Jotkut lehdet (hyvin harvat) haluavat tehdä vertaisarvioinnin "kaksoissokosti" eli arvioijille menevästä käsikirjoituksesta poistetaan kaikki tiedot tekijöistä ja suorituspaikoista. Lehdestä riippuen, vain noin 5% käsikirjoituksista hyväksytään sellaisenaan ("*as it stands*"), joten on varauduttava kritiikkiin.

9.4. Hyväksymiskriteerit

Yleisesti voidaan sanoa, että mitä tasokkaampi lehti sitä vaikeampi on saada käsikirjoitusta hyväksytyksi. Useissa tapauksissa käsikirjoituksen matka pysähtyy jo toimitukseen ilman, että sitä lähetetään arvioijille. Tänä päivänä on erittäin vaikeaa saada hyväksytyksi mihinkään lehteen käsikirjoitusta, jossa vain kuvataan tietty ilmiö

(“*Effect of something on something*”) ilman mitään mekanistisia näkökohtia. Jos joku tapahtuma on kuvattu esim. hiiressä, saman tapahtumisen kuvaamisella rotassa, tai jopa soluviljelmissä, ei juurikaan ole uutuusarvoa.

Käsikirjoitusten hylkäysprosentti on hyvissä lehdissä yli 50%. Tavallisin syy hylkäämiseen on vähäinen tiedon lisääntyminen ko. alalla (“*Insufficient contribution to the field*”). Lisäkokeiden tarve on myös lähes automaattinen hylkäyskriteeri. Silloin, kun käsikirjoitus on lähetetty johonkin yleislehteen (*Nature, Science, PNAS*), yleinen hylkäysperuste on käsikirjoituksen sopiminen paremmin johonkin erikoislehteen (“*Suits better for a specialized journal*”). Useimmiten hylkäämispäätös edellyttää lehden vaihtamista, ottamalla kuitenkin ensin huomioon saadut kommentit. Silloin, kun käsikirjoitus hyväksytään ehdollisesti, kannattaa heti selvittää, tarvitaanko lisäkokeita, vai selvittääkö pelkästään muutoseikkojen korjauksella ja mahdollisesti lyhentämällä tekstiä. Kritiikkiin voidaan reagoida myös vasta-argumenteilla, jos ei ole samaa mieltä kuin arvioijat.

9.5. Toimituksen kommentit

Alla autenttinen esimerkki toimituksen kommentteista äskeisessä saatekirjelmässä mainitusta käsikirjoituksesta. Kuten kirjeestä käy ilmi, kysymyksessä on käsikirjoituksen ehdollinen hyväksyminen eikä uusia kokeita vaadita. Kirjeen lopussa tyypillisesti kehoitetaan myös lyhentämään käsikirjoitusta, mikä on lähes automaattinen vaatimus useimmissa lehdissä. Kirjeessä on myös vaatimus luetella kaikki muutokset, jotka käsikirjoituksen uuteen versioon on tehty. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että vastinekirjeessä kritiikkiin vastataan kohta kohdalta (katso myös esimerkki vastinekirjeestä myöhemmin). Toimittajan kirjeen liitteenä ovat arvioijan kommentit, jotka on tarkoitettu välitettäväksi käsikirjoituksen tekijöille. Useimmissa lehdissä arvioija ottaa kantaa myös käsikirjoituksen julkaisuprioriteettiin tai siihen mikä on käsikirjoituksen ”laatuluokka”, joita tietoja ei välitetä tekijöille. Kaiken kaikkiaan arviointiprosessi kestää viikkoja, joskus jopa kuukausia. Jos käsikirjoituksen arviointiaika venyy suhteettoman pitkäksi, on parasta kysyä toimitukselta käsikirjoituksen tilannetta, mikä usein nopeuttaa prosessia.

Dr. Juhani Jänne
A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences
University of Kuopio
P.O. Box 1627
Kuopio, FIN-70211, Finland

May 2, 2002

Dear Dr. Jänne:

Your manuscript entitled "Targeted disruption of spermidine/spermine N¹-acetyltransferase in mouse embryonic stem cells" has been reviewed by the Editorial Board. The Reviewing Editor who evaluated the manuscript found that you have created an interesting and novel model system for studying polyamine homeostasis. The results clearly challenge some of the "conventional wisdom" and their publication should be of considerable interest. As you will be note from the accompanying comments, the Reviewing Editor suggests a drastic revision of your Discussion section with a better focus on your novel findings and the way in which they contradict or change previous hypotheses on the subject. When you return to the Journal with a revised manuscript, please provide me a detailed listing of changes made from the original. In addition, in an attempt to stem the growth of the Journal we are asking all authors of potentially acceptable manuscripts to shorten them as much as possible but at least 10%.

Yours sincerely,

For the Editorial Board

Seuraavassa myös toimitukselliseen kirjeenvaihtoon kuuluvat anonyymien arvioijan ("Reviewing Editor") käsikirjoituksen tekijöille tarkoitetut kommentit. Tyypillisesti kommentit alkavat yleisellä osalla, jossa lähinnä muutamalla lauseella kerrotaan, mitä tuloksia käsikirjoitus sisältää ja miten tulokset on tulkittu. Sitten seuraa yksityiskohtaisia kommentteja ja ehdotuksia (lähinnä käsikirjoituksen kondensoimiseksi). Viimeisenä kehoitetaan vielä tarkistamaan käsikirjoituksen kieliasu. Kysymyksessä on selkeästi "hyvänlaatuinen" kritiikki, joka ei edellytä esim. lisäkokeiden suorittamista, vaan kohdistuu lähinnä muotoseikkoihin.

Kun annettuun kritiikkiin ja kommentteihin vastataan kohta kohdalta asiallisesti, lopputuloksena pitäisi olla artikkelin lopullinen hyväksyminen. Erittäin huono toimi-

Comments for authors:

The present studies deal with a mouse embryonic stem cell line in which the SSAT gene was disrupted. Since it is X-linked a single knock-out results in a null phenotype for ES cells with the XY karyotype.

The characterization of the various cell lines is thorough and the interpretation of most of experiments is very clear:

- 1) The knockout was achieved and the mutant ES cells did not have any SSAT protein or activity. One could suggest that Figures 1 and 2, and Figures 3 and 4 may be combined into single figure (A and B).
- 2) The data showing the differential growth inhibition of wt and mutant cells by DENSPM are also clear. One may consider omitting Figure 7 since the results can be stated convincingly in the text.
- 3) The authors suggest that the analogue can replace the natural polyamines (p. 9). Why is it only toxic to wild-type cells?
- 4) Revise the Discussion section drastically and focus the discussion on the novel experimental findings.
- 5) The paper could also benefit from another check on the use of English.

tuksellinen tapa, jota kuitenkin valitettavasti esiintyy, on se, että vielä sen jälkeen, kun alkuperäisiin kommentteihin on vastattu tyydyttävästi, arvioija tuo esiin uutta ennen esiintymätöntä kritiikkiä. Tällaisissa tapauksissa on syytä ottaa yhteyttä vastaavaan toimittajaan. Kun käsikirjoitus on lopullisesti hyväksytty, yhteyttä alkaa pitää *Managing/Desk Editor*, joka mm huolehtii kieliasun viimeistelystä (etenkin brittiläisissä lehdissä) ja muista teknisistä seikoista. Käsikirjoituksessa saattaa olla lukuisia kyselyjä ja selvityspyyntöjä, joihin on syytä huolellisesti vastata. Saatuaan lopullisen version käsikirjoituksen kirjoittaja voi äärimmäisimmillään päätyä jopa seuraavaan johtopäätökseen, etenkin jos käsikirjoituksen teksti on oleellisesti muuttunut: “*Somebody has murdered my prose!*”.

9.6. Vastine kritiikkiin

Alla jälleen autenttista kirjeenvaihtoa, jossa kohta kohdalta käsitellään esitettyjä kommentteja. Huomaa, että kirjeen sävy on varsin kohtelias ja siinä myös kiitetään rakentavasta kritiikistä.

Vastine kritiikkiin:

Associate Editor
Journal of Biological Chemistry

May 7, 2002

Re.: Manuscript M2:03599 (Niiranen et al.)

Dear Sir:

Thank you for your editorial letter of May 2, 2002 and the accompanying extremely thorough and sound criticism provided by the Reviewing Editor. We now enclose a revised manuscript, in which we have addressed the concerns of the Reviewer to our best understanding.

The comments of the Reviewer (in order of their appearance) have been dealt as follows:

1. The original Figures 1 and 2 have been combined (new Figure 1A and B) as well as Figures 3 and 4 (new Figure 2A and B).
2. The original Fig. 7 has been omitted and the data presented in the text.
3. The description of Fig. 3 (old Fig. 5) (page 9) is modified to indicate that the analogue “could replace the natural polyamines from their intracellular binding sites” that would be the major reason for polyamine depletion, not the induction of SSAT. The discussion concerning the mechanisms of analogue cytotoxicity has also been modified (page 12) to offer a third possibility, in which analogues exert their cytotoxicity independently both of SSAT and polyamine depletion.
4. The discussion has been focused and condensed as required.
5. The linguistic mistakes have been corrected.

Due to changes made, we believe that the manuscript is now condensed by more than 10%. While hoping that the manuscript now is acceptable for publication, we thank again for the sound and very constructive criticism provided in your editorial letter.

Korjaukset tyydyttivät lehteä ja käsikirjoitus hyväksyttiin välittömästi.

Seuraavana teknisenä vaiheena tulee oikovedosten lukeminen ja korjaaminen, joista kokonaan vastaa kirjoittaja. Tässä vaiheessa tilataan myös eripainokset.

9.7. Elektroninen submittio

Lähes kaikki valtalehdet tarjoavat mahdollisuuden lähettää käsikirjoitus elektronisesti ("*Electronic submission*"). Tapa on siinä määrin yleistymässä, että se lyhyen ajan kuluessa lopettanee paperikopioiden postituksen ja on jo tehnytkin näin joissakin lehdissä. Elektroninen submittio lyhentää useissa tapauksissa dramaattisesti käsikirjoitusten käsittelyaikoja. Parhaassa tapauksessa käsikirjoitus voidaan hyväksyä jo muutamassa päivässä (näin tapahtuu kuitenkin äärimmäisen harvoin, sillä eniten aikaa vievä vaihe hyväksymisprosessissa on edelleen vertaisarviointi). Lehdillä tai lehtiryhmillä on kullakin omat systeeminsä, jotka eivät kuitenkaan olennaisesti eroa toisistaan. Kaikki kommunikaatio tapahtuu sähköpostin kautta, mikä edellyttää käyttäjätunnusta ja salasanaa. Useimmat lehdet haluavat varsinaisen tekstin ja kuvamateriaalin yhtenä PDF-tiedostona ja yleensä saatekirjeen eri tiedostona. Usein PDF-tiedosto luodaan osana submittioprosessia. Valtaosa lehdistä hyväksyy grafiikkaa vain TIFF- tai EPS-tiedostoina, joten käytetyn grafiikkaohjelman (tai tilastopakettin) täytyy mahdollistaa tallentamisen näissä muodoissa. PowerPoint-tiedostojen käyttö yleistyneenä lähiaikoina.

9.8. Julkaisu vai patentointi

Euroopassa tulosten julkaiseminen on patentoinnin este. Julkistaminen ei koske ainoastaan primaarista julkaisua, vaan se käsittää myös mm. suullisen esitelmän, abstraktin jne. Yhdysvaltoihin (ja Kanadaan) patenttihakemus voidaan jättää vielä ennen kuin 12 kk on kulunut julkistamisesta, Japanissa tämä aika on 6 kk. Patentointi on kallista ja patenttiasiakirjojen laatiminen kannattaa aina jättää ammattihenkilöiden tehtäväksi. Patentointikuluihin voi hakea avustusta mm. Keksintösäätiöltä.

10. Kielellisiä karikkoja ja käyttökelpoisia fraaseja

Tähän on kerätty joukko englanninkielisiä sanoja ja sanontoja, jotka näyttävät usein tuottavan vaikeuksia vieraskielisille, sekä käyttökelpoisia kirjallisuudesta poimittuja fraaseja.

10.1. Väärinkäytettyjä sanoja

“Which/that”, molempia käytetään mikä/mitkä muodossa. Niiden erona on kuitenkin se, että “which” kuvaa ja “that” määrittää. Esimerkkilauseita: “Mice, which are transgenic, also have shorter tails” ja “Mice that are transgenic also have shorter tails”. Huomaa lauseiden ero: Ensimmäinen lause tarkoittaa, että kaikki hiiret ovat siirtogeenisia, jälkimmäinen sitä, että ainoastaan osa on transgeenisia. Hyvänä sääntönä on se, että silloin, kun lause voidaan ajatella erotettavaksi pilkulla, tulee “which”. Samoin sanat “while/whereas” tuottavat usein vaikeuksia. “While”-sanaan liittyy aina ajallinen sidonnaisuus (samaa aikaan kun). Esimerkkinä väärä käyttö: “A started the experiment while B finished it”. On selvää, ettei kaksi eri henkilöä voi aloittaa ja lopettaa samaa koetta yhtä aikaa. Esimerkkinä oikea käyttö: “Nero fiddled while Rome burned”. “Needless to say”, miksi sitten sanoa. “Remarkable” ei tarkoita samaa kuin “marked”. Edellinen on selvästi “mahtavampi” termi. Käytettäessä “employ”-sanaa “use”-sanon synonyyminä on muistettava, että “employ” yleensä edellyttää palkan maksua. “Parameter”, käytetään mieluummin “variable”. “Relatively”, käytetään vain kun verrataan. “Filled symbols”, ei “solid symbols”. “Quite” is quite unnecessary. “Varying”, käytetään usein kun tarkoitetaan “various”. “Before” on usein parempi kuin “prior to” (joskin amerikkalaiset suosivat jälkimmäistä). “In the present communication” voidaan hyvin korvata yhdellä sanalla “Here”. “As can be seen from Fig. 1, growth was more rapid”, korvaa lyhyemmällä aktiivisilla sanonnoilla: “Growth was more rapid (Fig. 1)” tai “Fig. 1 shows that growth was more rapid”. “Significant”, vältetään käyttöä, jos ei tarkoiteta tilastollista merkitystä (“marked” usein sopiva). “From the standpoint of”, korvaa “According to”. “In comparison with”, ei “In comparison to”. “Commence”, parempi “begin, start” (tosin amerikkalaiset käyttävät edellistä). “Considerable amount of” tarkoittaa “much”. “Created the possibility” korvaa “Made possible”, “Enabled (a person)”, “Allowed (an action)”. “Murine” ei tarkoita pelkästään hiirtä vaan myös rottaa.

10.2. Yksikkö/monikko ja numerot

“About 10 g was added” eikä “About 10 g were added”, koska lisätään yksi yksikkö (10 g). Jos lisättäisiin gramman annoksina, ilmaisu olisi: “About 10 g were added”. Muista, että latinasta peräisin olevat a-päätteiset sanat (“data, media”) ovat monikollisia: “Data are expressed”.

Numerot 1-9 kirjoitetaan yleensä sanoina, 10 ja siitä ylöspäin numeroina. “*Three experiments*” ja “*13 experiments*”. Poikkeuksena, kun numeroa seuraa yksikkö, “*3 ml*” ja “*13 ml*”. Lausetta ei aloiteta numerolla: “*Reagent A (3 ml) was added*”. Kun luku kirjoitetaan sanana, sitä välittömästi seuraavaa yksikköä ei lyhennetä: “*Three milliliters of reagent A was added*”.

10.3. Substantiivit adjektiiveina ja adjektiivit substantiiveina

Huono esimerkki useiden substantiivien perättäisestä käytöstä adjektiiveina: “*Rat liver xanthine oxidase activity*”. “*Hepatic disease*” on parempi kuin “*Liver disease*” ja “*Administration of drug*” on parempi kuin “*Drug administration*”. Latinaperäisiä “*in vitro*, *in vivo*, *in excess* ja *de novo*” ei käytetä adjektiiveina. “*Tests in vivo*” eikä “*In vivo tests*”. Sana “*supernatant*” on tavallisesti adjektiivi; ei siis “*100,000 x g supernatant*” vaan mieluummin “*100,000 x g supernatant fraction*”. Luonnollinen genotyyppi on “*wild type*”, mutta adjektiivina käytettäessä “*wild-type mice*”.

10.4. Lyhenteet

Lyhenteitä ei koskaan käytetä otsakkeessa ja niitä vältetään käyttämästä myös yhteenvedossa. Sana kirjoitetaan ensin kokonaan ja lyhenne esitetään suluisa: “*Ornithine decarboxylase (ODC)*”. Useissa lehdissä on sääntö, että sana tai fraasi lyhennetään vasta, kun se esiintyy tekstissä viisi kertaa tai useammin. Lehdissä on yleensä kirjoitusohjeissa “virallinen” lyhenneluettelo, jonka lyhenteitä (DNA, RNA, ATP jne.) voidaan käyttää suoraan kirjoittamatta ensin koko sanaa. Lyhenteiden käyttöä voidaan välttää käyttämällä pronomineja (“*it*, *they*, *them*”) tai korvaavia ilmaisuja (“*the inhibitor*, *the substrate*, *the drug*”). Lyhenne “*i.e.*” tarkoittaa “*that is*”, kun taas “*e.g.*” tarkoittaa “*for example*”.

Mittayksiköt lyhennetään, kun niitä käytetään numeroarvojen kanssa (“*4 mg was added*”), ja lyhenne on sama sekä yksikössä että monikossa. Mittayksiköitä ei lyhennetä silloin, kun niitä käytetään ilman numeroarvoja: “*Specific activity is expressed as nanomoles of GTP incorporated per milligram of protein per minute*”.

Huomaa epämääräisen artikkelin käyttö: “*a Master of Science degree*”, mutta “*an M.Sc. degree*”. Jälkimmäisessä tapauksessa lyhenne luetaan “*em ess*” eli sana alkaa vokaalilla. Oppiarvojen lyhenteissä amerikanenglannissa käytetään yleensä pisteitä, esim. “*M.Sc., M.D., Ph.D.*”, kun taas brittienglannissa ne kirjoitetaan ilman pisteitä, “*MSc, MD, PhD*”.

Organismien geneeriset nimet kirjoitetaan ensin kokonaan: “*Staphylococcus aureus*” ja sen jälkeen lyhennetään “*S. aureus*”.

10.5. Brittienglanti versus amerikanenglanti

Eri kielialueilla kirjoittaminen eroaa jonkin verran useiden sanojen kohdalla. Pääsääntönä on se, että amerikanenglanti on hieman yksinkertaisempaa. Kun brittienglannissa on “-ou-“ amerikanenglannissa riittää “-o-“: “*tumour*” vs. “*tumor*”, “*behaviour*” vs. “*behavior*”. Samoin brittienglannin “-ae-“ on useimmiten amerikanenglannissa “-e-“: “*anaemia*” vs. “*anemia*”, “*anaesthesia*” vs. “*anesthesia*”. Kun brittienglannissa on “-ll-“ niin amerikanenglannissa riittää “-l-“, kuten “*labelled*” vs. “*labeled*” ja “*signalling*” vs. “*signaling*”. Viimeksi mainitut ovat tyypillisesti sanoja, jotka pyrittäessä kirjoittamaan amerikanenglantia kirjoitetaan väärin. Tyypillinen ero on myös “-re-“ ja “-er-“ päätteiden käyttö, joista edellinen edustaa brittienglantia, “*centre*” vs. “*center*”, “*litre*” vs. “*liter*”. Brittienglannissa verbit kirjoitetaan aina “-ys-“ muodossa, kun taas amerikanenglannissa “-yz-“ muodossa. Esimerkkejä “*analyse, catalyse, dialyse*” vs. “*analyze, catalyze, dialyze*”.

Kirjoitettaessa tietyllä variaatiolla, pyritään johdonmukaisuuteen. Väärä kirjoitustapa ei kuitenkaan ole kuolemansynti, sillä etenkin brittilehden tekninen toimittaja taatusti korjaa virheet.

10.6. Kreikkalaiset aakkoset

Koska kreikkalaisia aakkosia käytetään toistuvasti tieteellisessä kirjoittamisessa, niiden taulukoiminen auttaa suuresti oikean symbolin löytämisestä. Oheisessa taulukossa ovat kreikkalaiset aakkoset, niiden ääntäminen kirjoitettuna ja niitä vastaava latinalainen aakkonen. Tuttuja esimerkkejä kreikkalaisista aakkosista ovat: “ α -adrenergic, α -sheet, PPAR α DNA polymerase α , DNA polymerase β NF- κ B, κ -casein, λ -phage, λ M, λ -factor, λ -square”.

Kreikkalaiset aakkoset:

α	alpha	a	ν	nu	n
β	beta	b	ξ	xi	x
γ	gamma	g,n	ο	omicron	o
δ	delta	d	π	pi	p
ε	epsilon	e	ρ	rho	r,rh
ζ	zeta	z	σ	sigma	s
η	eta	ê	τ	tau	t
θ	theta	th	υ	upsilon	y,u
ι	iota	i	φ	phi	ph
κ	kappa	k	χ	chi	ch
λ	lambda	l	ψ	psi	ps
μ	mu	m	ω	omega	ô

10.7. Käyttökelpoisia fraaseja

Tieteellinen kirjallisuus vilisee käyttökelpoisia fraaseja, joilla voi elävöittää tekstiään ja ennen muuta välttää käyttämästä toistuvasti samoja sanontoja. Seuraavassa joukko esimerkkejä, jotka olen poiminut kirjallisuudesta kymmenien vuosien aikana. Kapselisynteesin geenit: “*The genes governing capsule synthesis...*”. Yleisesti tiedetään: “*It is now common knowledge that ...*”. Ovat nykyisin kohdistuneet: “*...are currently focused on...*”. Yhteensopiva; “*Is compatible with life*”. Huolimatta suurista ponnistuksista: “*Despite the expenditure of a great deal of effort...*”. Tietomme ovat vähäiset: “*Our knowledge of this crucial subject is still in its infancy...*”. Metodiset rajoitukset: “*The limitations inherent in the experimental method employed...*”. Syytä varovaisuuteen tulkinnassa: “*There is reason for caution in interpretation...*”. Kasvava epäluulo: “*There is growing suspicion that...*”. Vaikeus voidaan välttää: “*This difficulty can be circumvented by...*”. Perusteettomat päätelmät: “*Unwarranted mechanistic implications...*”. Tietoisuus tapahtumista: “*Awareness of the events...*”. Ei ole mitään varmuutta: “*There is no assurance that replacing Mg⁺⁺ by polyamine can...*”. Tulokset ovat parhaimmillaankin viitteellisiä: “*The result should be considered suggestive, at best, since the group studied was small*”. Jotain tarvitaan ennen ryhtymistä: “*A more global view of the subject should be obtained before embarking on such an undertaking*”. Pitävien todisteiden puute: “*Lack of categorical proof*”. Ei ole todistettu: “*...is unproven on present evidence*”. Johtopäätösten luotettavuus on hyvin ky-

seenalainen: “*The validity of these conclusions is in serious doubt due to two main factors...*”. Kriittiset rajoitukset: “*But within such critical limitations, these studies did indicate that...*”. Suora syy-yhteys: “*A direct cause-effect sequence...*”. Loogisesti perusteltu: “*It is based on reasonable logic*”. Hyvä syy epäillä: “*There is good reason to suspect that...*”. Kliinisesti relevantit annokset: “*...occurs in clinically relevant dosage ranges...*”. Samalla lailla: “*In analogous fashion*”. Ristiriitainen mekanismi: “*The mechanism involved remains the subject of controversy*”. Ei ole välittömästi ilmeistä: “*It is not immediately apparent how this would lead...*”. Epäselvä: “*...is still a matter of debate*”. Huono suunnittelu: “*Suffering greatly from poor design*”. Yhteenvedossa vain tärkeimmät ominaisuudet: “*...only to summarize salient features...*”. Pohdinta rajoittuu: “*...and confine discussion to their possible functions*”. Sallikaa minun palata alkuun: “*Let me refer back to the beginning of this review*”. Emme ole missään tapauksessa varmoja: “*We are by no means certain that...*”. Erot minimoitiin tai poistettiin: “*Differences were minimized or abolished*”. Kysymys voidaan esittää: “*The question can be posed only as to...*”. Ristiriitaiset tulokset varjostavat: “*...remains clouded by reports of conflicting data*”. Toivottavasti tämä katsaus antaa kuvan: “*It is hoped that this overview depicts the status of our current knowledge*”. Vastaukset kysymyksiin vasta kun tiedämme: “*The answers to these and other questions may come only after we have much better perspective about how membrane transport occurs at molecular level*”. Tiedon puutetta ei tule ottaa negatiivisena asiana vaan haasteena: “*This lack of knowledge should not be looked upon negatively but seen instead as a challenge*”. Vaikkakaan tulokset eivät ole niin täydellisiä kuin toivoisi: “*...although data are not as complete as one might wish*”. Tuomittu epäonnistumaan: “*...would appear to be doomed to failure*”. Paha tilanne muuttuu mittaamattomasti huonommaksi: “*...appear to make a bad situation immeasurably worse*”. Asia, jota ei spesifisesti käsitellä: “*A matter not specifically addressed in this review is the question as to what extent...*”. Kahden entsyymin yhteisvaikutuksella: “*Through the concerted action of two enzymes*”. Ei odotettavissa merkittävää edistystä: “*Lack of significant progress would be the expected outcome*”. Tukee päätelmää: “*Has lent credence to the view*”. Kolme johtopäätöstä kokeesta: “*Three other conclusions derived from this experiment*”. Todisteiden laadullinen pitävyys vaihtelee: “*The stringency of the evidence varies in quality*”. Odotettavissa ei ole kaiken kattavaa esitystä: “*The reader should not expect and encyclopedic coverage of the entire literature, but a treatise of selected topics*”. Saadut todisteet yhä alustavia: “*The accumu-*

lated evidence is still tentative”. Pian sen jälkeen: “...*followed not long thereafter*”. Yleiskatsaus keskittyy transgeenisillä hiirillä tehtyihin kokeisiin: “*In this review particular attention will be devoted to recent transgenic mouse experiments that...*”. Viimeinen esimerkki, jossa metodiset rypyt silitetään pois, lähenee jo hyvän tyyli-tajun rajoja: “*Once the wrinkles in the technique have been ironed out, researchers...*”.

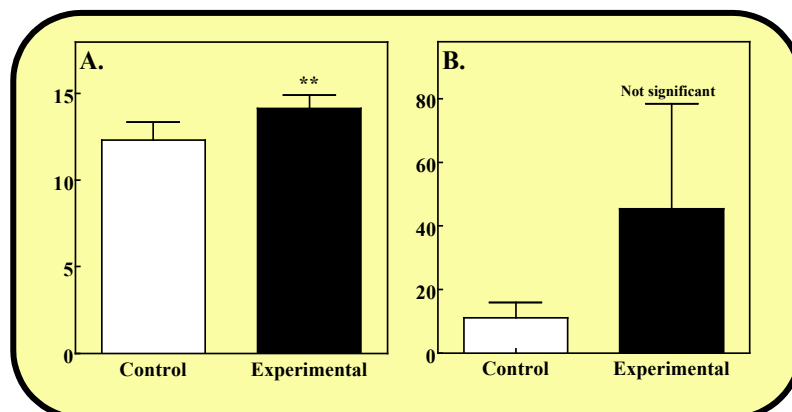
11. Vinkkejä tilastolliseen käsittelyyn

Tieteellistä julkaisua laadittaessa tulosten tilastollisella analyysillä on keskeinen merkitys ja erojen tilastolliset merkitsevyydet saattavat olla kynnyskysymys käsikirjoituksen hyväksymisen kannalta. Tämän osion tarkoituksena ei ole varsinaisen tilastotieteen ja sen peruskäsitteiden käsitteleminen, vaan pyrkimys antaa käytännön vinkkejä analyysien helpottamiseksi. Tänä päivänä tilastollisten analyysien suorittaminen on varsin helppoa, sillä saatavilla on suuri joukko ohjelmapaketteja. Niiden avulla analyysien suorittaminen käy vaivattomasti sellaisiltakin henkilöiltä, joilla on minimaalinen tilastotieteen asiantuntemus. On kuitenkin joukko perusasioita, jotka tulee ymmärtää analyysiä suoritettaessa ja ennen muuta niiden tuloksia tulkittaessa. Esimerkkeihin olen valinnut GraphPad Prism-nimisen ohjelmapaketin (versio 4.0) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, U.S.A.), joka on erittäin käyttäjäystävällinen ja jonka graafiset ominaisuudet ovat erinomaiset. Testeistä olen valinnut vain ne, joita itse olen tarvinnut tutkijaurani aikana.

11.1. Ennen tilastollisia analyysejä

Keskeistä analyysien ja tulosten tulkinnassa on se, että *tilastollinen merkitsevyys ei suinkaan ole sama kuin biologinen tai lääketieteellinen merkittävyys*. Vaikka esim. koeryhmien välinen ero on tilastollisesti erittäin merkitsevä, se ei automaattisesti tarkoita sitä, että ero olisi biologisesti tai kliinisesti merkityksellinen. Esimerkkinä hoidon tuloksena syntynyt tilastollisesti merkitsevä muutaman elohopeamillimetrin lasku verenpaineessa. Valitettavasti tilastollista merkitsevyyttä usein korostetaan, eikä pysähdytä pohtimaan, onko saadulla erolla minkäänlaista käytännön merkitystä. Mitalin toinen puoli on toisaalta se, että vaikka ero olisi kuinka suuri ilman, että se on tilastollisesti merkitsevä, siihen on vaikea vedota ja tuloksen julkaisemisessa on odotettavissa vaikeuksia. Oheinen esimerkki valaiskoon asiaa: Tapauksessa A ryhmien värinen

ero on minimaalisen pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä. Tapauksessa B ryhmien välinen ero on moninkertainen, mutta ei tilastollisesti merkitsevä. Kumpaan eron merkitykseen uskoa? Itse uskoisin tapaukseen B ja lähtisin suurentamaan otosta.



11.2. Hajonta: Keskihajonta vai keskiarvon keskivirhe?

Keskihajonta (“*Standard deviation*”; S.D.) kuvaa hajontaa eli kuinka paljon arvot eroavat toisistaan. S.D.:n muutosta ei periaatteessa voida ennakoida, kun otos suurenee (joskin se yleensä pienenee). Jos hajonta johtuu biologisesta muuntelusta, on luontevaa käyttää S.D.:tä. Keskiarvon keskivirhe (“*Standard error of the mean*”; S.E.M.) kuvaa sitä, kuinka lähellä ollaan populaation todellista keskiarvoa. S.E.M. pienenee, kun otos suurenee. S.E.M.:ä käytetään silloin, kun biologista muuntelua ei ole (esim. sarja entsyymimääryksiä, joissa hajonta syntyy menetelmällisistä epätarkkuuksista). Osa tutkijoista käyttää mieluummin S.E.M.:ä, koska se on aina pienempi kuin S.D. (S.E.M. on S.D. jaettuna havaintojen lukumäärän neliöjuurella). Vallalla on usein se käsitys, että samassa julkaisussa hajonnat pitäisi ilmoittaa samalla lailla (joko S.D. tai S.E.M.). Tämä ei välttämättä kuitenkaan pidä paikkaansa, vaan hajonnan laadun määrää se, onko kysymyksessä biologinen tai menetelmällisistä epätarkkuuksista johtuva hajonta. Hajontaa ei voida laskea, jos arvoja on vähemmän kuin kolme.

11.3. Poikkeava arvo (“*outlier*”)

Joskus aineiston jokin arvo poikkeaa huomattavasti muista. Syy tähän saattaa olla syöttövirhe aineistoa työstettäessä tai poikkeavan arvon kanssa näyttäisi olevan kokeellisia ongelmia (koeputki tai koe-eläin näytti kummalliselta). Jos tilanne on tämä, arvo voidaan suoraan poistaa aineistosta. Kolmantena mahdollisuutena on, että poikkeava arvo on peräisin kokonaan eri jakaumasta. Esimerkkinä voisi olla sairas eläin

terveiden joukossa. Tilastollisesti on mahdollista selvittää, onko poikkeava arvo peräisin eri jakaumasta ja näin poistaa se "laillisesti". Arvo standardisoidaan jakamalla poikkeavan arvon ja keskiarvon erotus S.D.:llä, jolloin saadaan Z-arvo. Tätä nimitetään Grubbsin testiksi. Viiden prosentin virheriskillä normaalijakaumasta poikkeava arvo on $1.96 \times S.D.$ eli jos $Z > 1.96$, poikkeava arvo tulee toisesta populaatiosta (todennäköisyydellä $p < 0.05$). Kuten oheisesta Z-aulukosta näkyy, kriittinen Z-arvo on kuitenkin pienempi, jos otos (N) on pieni.

Taulukkoa käytetään laskemalla Z:n arvo, ja jos tämä arvo ylittää taulukkoarvon (tietyllä N:llä), niin poikkeava arvo on peräisin eri populaatiosta tilastollisella todennäköisyydellä $p < 0.05$.

Z = taulukko

N	Z
3	1.15
4	1.48
5	1.71
6	1.89
7	2.02
8	2.13
9	2.21
10	2.29
11	2.34
12	2.41
13	2.46
14	2.51
15	2.55
16	2.59
17	2.62
18	2.65
19	2.68
20	2.71
30	2.91
50	3.13
100	3.38

Esimerkki

- **Hiirien rasvaprosentti oli: 2.12, 1.80, 2.09, 2.28, 2.47 ja 4.1**
- **Ryhmän keskiarvo \pm S.D.: 2.48 \pm 0.83 (N=6)**
- **Onko 4.1 "outlier"?**

$$Z = \frac{[2.48 - 4.1]}{0.83} = 1.95$$

- **Taulukossa raja-arvo Z:lle (N=6) on 1.89 eli kyseessä on "outlier"**

11.4. Parametriset testit: *t*-testi

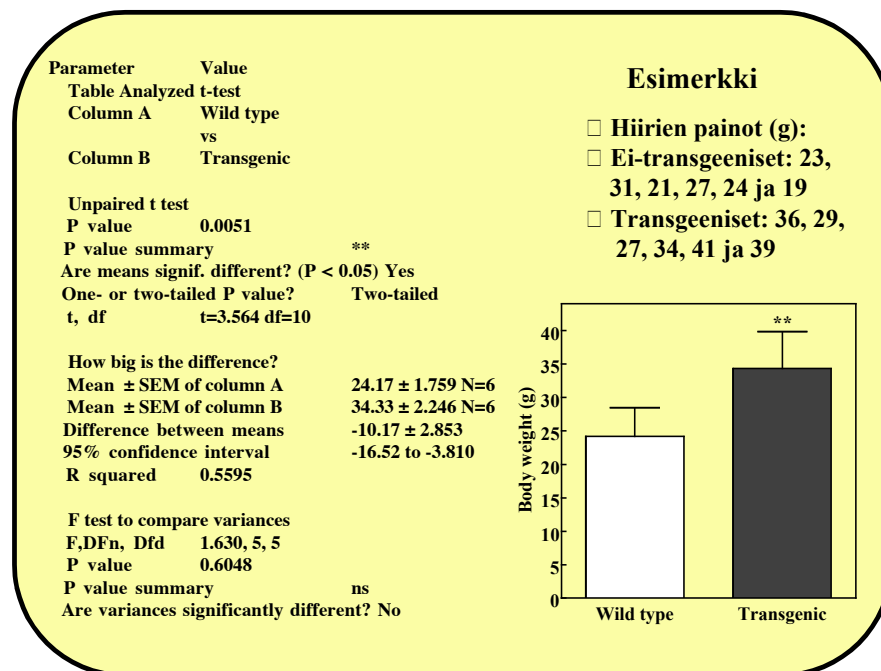
t-Testi on saanut nimensä englantilaisen tilastotieteilijän mukaan, joka kirjoitti salanimellä "Student" ("*Student's test*"). *t*-Testi on varmasti yleisin kahden keskiarvon vertaamiseen käytetty tilastollinen testi. Periaatteessa testissä pyritään selvittämään, poikkeako kahden keskiarvon erotus nolasta. Eron merkitsevyyteen vaikuttaa keskiarvojen erotusten suuruuden lisäksi myös ryhmien keskihajonnat.

Parittainen ("*paired*") *t*-testi: Parittaista *t*-testiä käytetään silloin, kun muuttuja määritetään ennen ja jälkeen jonkin intervention (samalla henkilöllä tai eläimellä). Esimer-

kiksi muuttuja määritetään ennen hoitoa ja hoidon jälkeen. Parittaista testiä käytetään myös silloin, kun koehenkilöt otetaan kokeeseen pareittain: sama ikä, etninen tausta, sairauden vakavuus. Tällöin toinen pareista saa hoitoa, toinen ei. Samoin testiä käytetään, kun esim. laboratoriokoe toistetaan useita kertoja niin, että mukana on sekä kontrolli että koesarja.

Riippumaton (ei-parittainen; “unpaired”) t-testi: Riippumatonta *t*-testiä käytetään silloin, kun verrataan kahta toisistaan riippumatonta ryhmää. Esimerkiksi kaksi eläinryhmää, joista toiseen kohdistuu toimenpide, toisen toimiessa kontrollina.

t-Testi on joko yksisuuntainen (“one-tailed”) tai kaksisuuntainen (“two-tailed”). Yksisuuntaista testiä, joka käyttää vain jakautuman toista lieveyttä, voidaan käyttää vain silloin, kun perustellusti (aikaisempi tieto) tiedetään, että toisen ryhmän keskiarvo on suurempi tai pienempi. Tämä testi antaa kaksisuuntaiseen verrattuna puolet pienemmän *p*:n arvon. Yleensä kuitenkin aina joudutaan käyttämään kaksisuuntaista testiä, joka käyttää jakauman molempia liepeitä. Alla esimerkki *t*-testin (riippumaton) suorittamisesta.



t-Testi on parametrinen testi ja edellyttää, että kumpikin ryhmä noudattaa normaalijakaumaa eli niiden varianssit ($S.D.^2$) eivät eroa merkitsevästi toisistaan. Oheisessa esimerkissä ohjelma, kuten yleensä muutkin ohjelmat, automaattisesti vertaa ryhmien variansseja ja ilmoittaa, onko niiden välillä tilastollisesti merkitsevä ero (*F*-arvo). Tässä esimerkissä varianssit eivät eroa merkitsevästi toisistaan. Tiettyjen mer-

kitsevyysrajojen antaminen p-arvoille (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ja *** $p < 0.001$) juontaa juurensa aikaan, jolloin tietokoneita ei ollut. Mikään ei kuitenkaan estä antamasta p:n tarkkaa arvoa, joka esimerkissä on 0.0051. Jos ryhmien varianssien ero on merkitsevä tai jos aineisto on luokiteltu, on käytettävä ei-parametrisiä testejä, jotka kuitenkin ovat tehottomampia kuin parametriset testit (suuremmat p:n arvot). Ennen ei-parametristen testien käyttöä voidaan yrittää transformoida aineisto (esim. resiprokaalinen tai logaritminen), jolloin mahdollisesti päästään normaalijakaumaan.

11.5. Ei-parametriset testit: Mann-Whitney-testi

Parametrisiä t -testejä ei siis voida käyttää, jos ryhmien varianssit eroavat merkitsevästi toisistaan tai, jos aineisto on luokiteltu. Ohessa esimerkki. Kuten huomataan,

Esimerkki		t-testi	
<input type="checkbox"/> Verrataan kahta ryhmää (A ja B)		Unpaired test	
<input type="checkbox"/> Suoritetaan t -testi		P value	0.0261
		P value summary	*
		Are means signif. different	Yes
		One-or two-tailed P value	Two-tailed
		t, df	t=2.724 df=8
		F test to compare variances	
		F, DFn, Dfd	21.43, 4,4
		P value	0.0058
		P value summary	**
		Are variances significantly different	Yes

Ryhmä A, arvo	33	24	9	32	6
Ryhmä B, arvo	1	8	7	4	5

varianssien välillä on merkitsevä ero, joka siis sulkee pois parametrisen t -testin käy-

Esimerkki		Mann-Whitney-testi	
<input checked="" type="checkbox"/> Testi suorittaa aineiston luokituksen		P value	0.0317
		P value summary	*
		Are medians significantly different (p<0.05)	Yes
		One-or two-tailed P value	Two-tailed
		Sum of ranks in column A,B	38,17

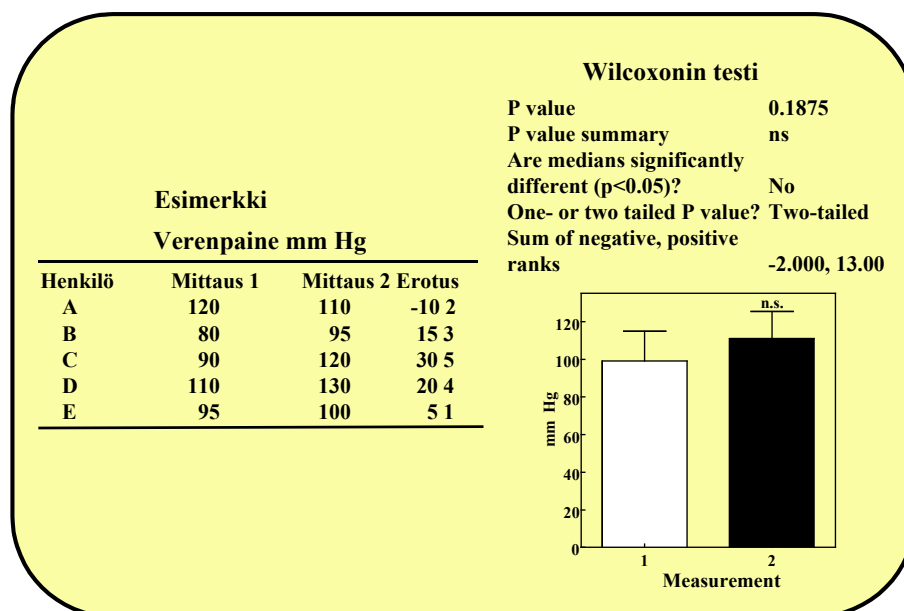
Ryhmä A, arvo	33	24	9	32	6	<input type="checkbox"/>
Ryhmä A, järjestys	10	8	7	9	4	38
Ryhmä B, arvo	1	8	7	4	5	
Ryhmä B, järjestys	1	6	5	2	3	17

The bar chart displays the sum of ranks for two groups. The y-axis represents the sum of ranks, ranging from 0 to 30. Group A (white bar) has a sum of ranks of 38, and Group B (black bar) has a sum of ranks of 17. Error bars are shown for both groups, and an asterisk (*) above the Group B bar indicates a statistically significant difference between the medians.

tön. Koska esimerkissämme ryhmät ovat toisistaan riippumattomia, ei-parametrinen testi on *Mann-Whitney-testi*, joka luokittelee aineiston. Testi laskee molempien ryhmien järjestyslukujen summan ja mitä suurempi summien ero on, sitä pienempi p:n arvo. Testiä voidaan siis käyttää vain kahdelle toisistaan riippumattomalle ryhmälle. Testiä ei voida käyttää kovin pienille ryhmille, sillä jos kokonaisotos on alle seitsemän, testi antaa aina $p > 0.05$ riippumatta ryhmien järjestyslukusummien eron suuruudesta. Vaikka ei-parametriset testit ovat tehottomampia kuin parametriset testit (p:n arvot suurempia), niiden hyvänä puolena on, että ne eivät ole herkkiä poikkeaville arvoille (“*outliers*”), koska käsittelyssä ei käytetä absoluuttisia arvoja, vaan järjestyslukuja. Näin ollen poikkeavia arvoja ei tarvitse poistaa. Vaikka oheisessa esimerkissä aineisto on luokiteltu, luokittelua ei tarvitse tehdä varsinaisessa analyysissä, sillä testi tekee sen automaattisesti. Testille syötetään absoluuttiset arvot. Huomattakoon, että p:n arvo on tässä huomattavasti suurempi kuin äskeisessä *t*-testissä.

11.6. Ei-parametriset testit: Wilcoxonin järjestystesti (“*Matched pairs test*”)

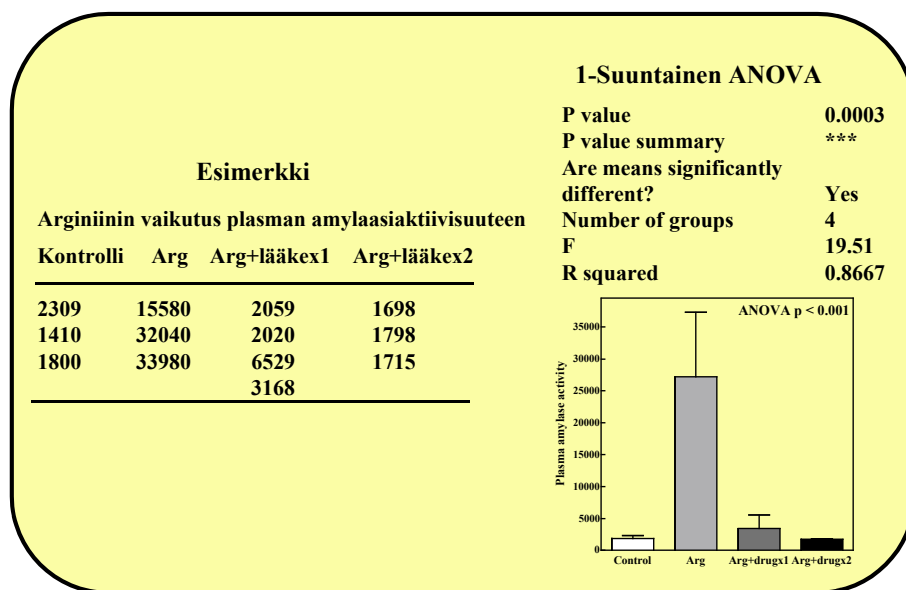
Tämä testi vastaa parittaista *t*-testiä. Testi laskee kunkin parin erotuksen ja järjestää absoluuttiset erotukset pienimmästä suurimpaan ja laskee järjestysluvut yhteen. Mitä suurempi ero järjestyslukusummien välillä on, sitä pienempi on p:n arvo.



Lopuksi testi laskee onko ryhmien mediaanien välillä tilastollisesti merkitsevä ero.

11.7. Yksisuuntainen varianssianalyysi (“One-way analysis of variance”)

t-Testiä voidaan käyttää vain kahden ryhmän vertaamiseen. Jos ryhmiä on kolme tai enemmän, *t*-testiä ei voida käyttää vertaamalla esim. kontrolliryhmää erikseen kuhunkin koeryhmään, vaan on käytettävä varianssianalyysiä (“one-way ANOVA”). ANOVA on parametrisen testi, joka edellyttää normaalijakaumaa. Jos ryhmiä on kolme tai enemmän, ANOVA ilmoittaa vain sen, onko ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero, mutta ei vertaa yksittäisiä ryhmiä toisiinsa. Ryhmien tulee olla toisistaan riippumattomia. Ryhmiä voidaan verrata toisiinsa käyttämällä erilaisia *post hoc*-testejä.



Oheisessa esimerkissä ANOVA löytää tilastollisesti merkitsevän eron ryhmien välillä, mutta ei vertaa yksityisiä ryhmiä.

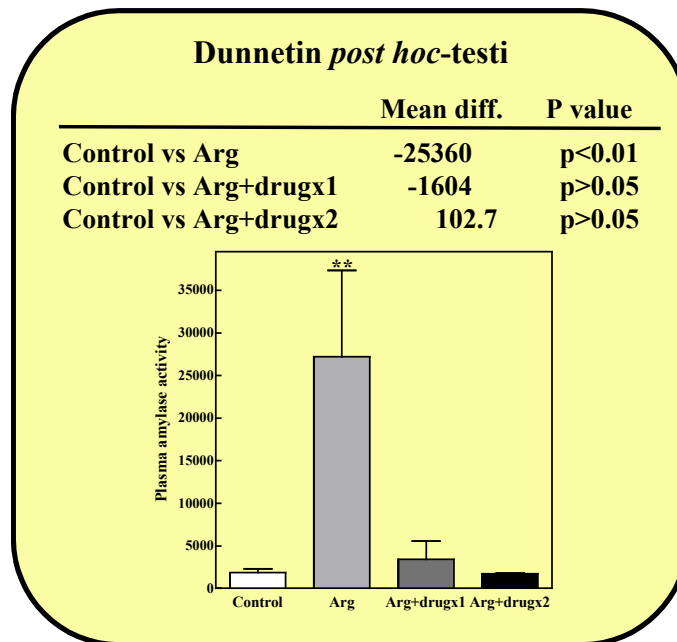
11.8. Varianssianalyysin *post hoc*-testejä

Post hoc-testejä voidaan käyttää vain siinä tapauksessa, että ANOVA löytää aineistosta yleisen tilastollisen merkitsevyyden. Kaikki *post hoc*-testit ovat *t*-testin muunnelmia.

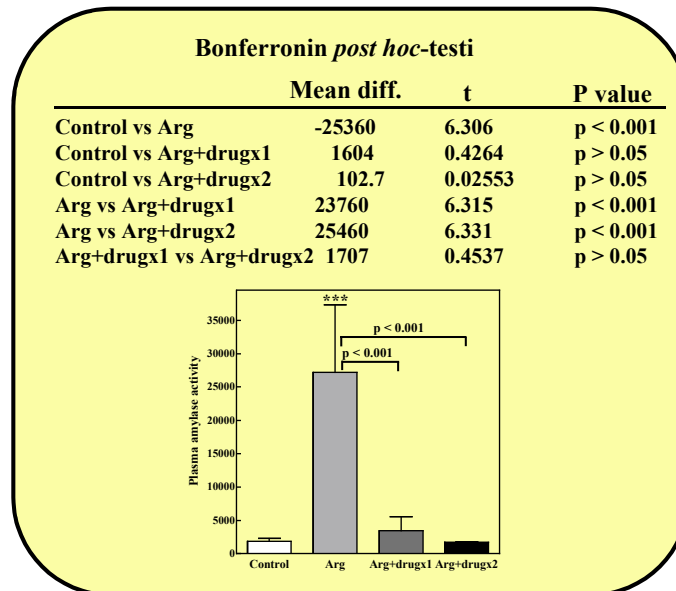
Dunnettin testi. Testi vertaa kontrolliryhmää (tai mitä tahansa ryhmää) toisiin ryhmiin.

Bonferronin testi. Tämä testi vertaa joko valittuja ryhmäpareja tai kaikkia ryhmiä keskenään. Testin selvänä haittapuolena on se, että se on liian konservatiivinen

(korkeat p-arvot). Tästä ei kuitenkaan ole haittaa, jos ryhmiä on vain muutamia, mutta



jos ryhmiä on runsaasti tulee ongelmia. Testiä ei pääsääntöisesti kannata käyttää jos vertailtavia ryhmiä on enemmän kuin viisi. Jos merkitsevyysraja on asetettu $p < 0.05$,



Bonferronin testi jakaa sen vertailujen määrällä. Jos vertailuja on esim. 10, merkitsevyysraja alenee tällöin $p < 0.005$. Oheisessa Bonferronin *post hoc*-testissä kaikkia ryhmiä verrataan keskenään ja, kuten esimerkistä näkyy, molemmat hoitoryhmät eroavat erittäin merkitsevästi hoitamattomasta ryhmästä (Arg).

Tukeyn ja Newman-Keulsin testit. Nämä testit ovat lähes samanlaiset, joskin Newman-Keulsin testi antaa alemmat p:n arvot eikä tuota luotettavuusvälejä, joten jos näistä kahdesta on valittava, niin suositus on Tukeyn testi.

11.9. Ei-parametriset testit: Kruskal-Wallis testit

Kruskal-Wallis testit käytetään kolmen tai useamman toisistaan riippumattoman ryhmän vertaamiseen silloin, kun kysymyksessä on luokiteltu materiaali tai ANOVAa ei voida käyttää, koska jakaumat poikkeavat normaalijakaumasta. Testi antaa kullekin arvolle järjestyslusun siten, että pienin arvo on yksi ja suurin N, joka on kaikkien ryhmien havaintojen kokonaismäärä. Ryhmien järjestysluvat summataan, ja mitä suurempi ero on, sitä pienempi on p:n arvo. Testiä kutsutaan myös "*Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks*".

11.10. Ei-parametriset testit: Friedmanin testi

Testiä käytetään vertaamaan kolmea tai useampaa parittaista ryhmää silloin, kun aineisto on luokiteltu. Testin periaate on sama kuin Kruskal-Wallis testissä eli annetaan järjestysluvat kullekin parittaiselle havainnolle, ja ryhmien järjestysluvat summataan.

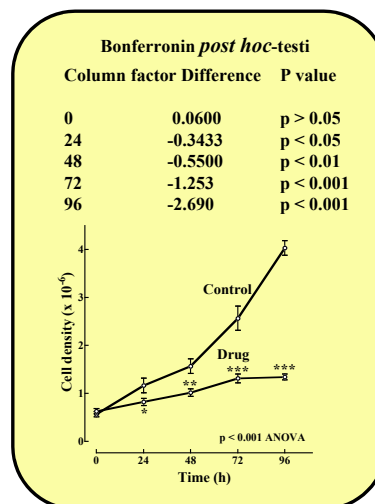
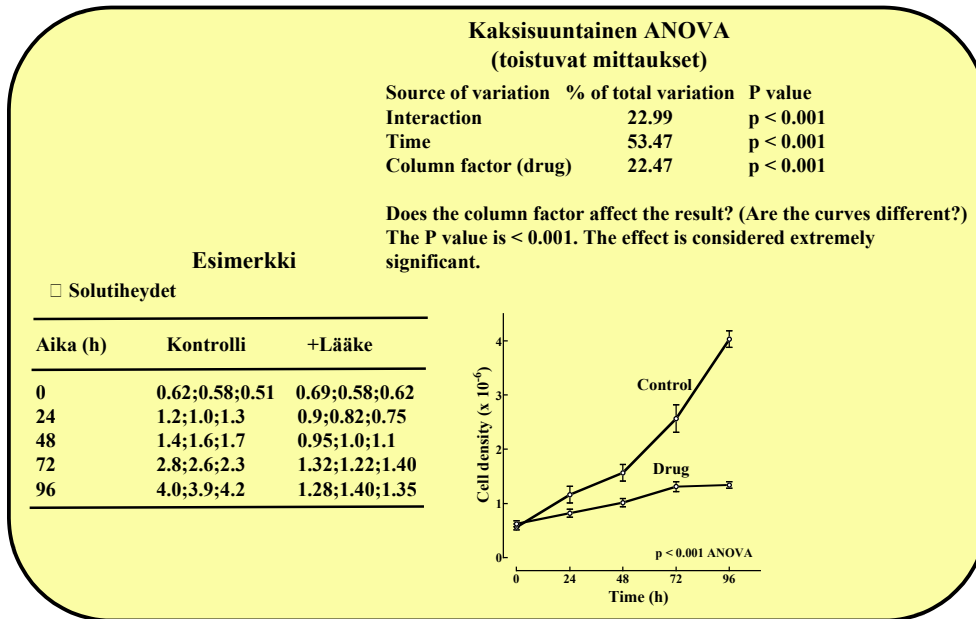
11.11. Kaksisuuntainen varianssianalyysi ("*Two-way analysis of variance*")

Testi selvittää, miten tiettyyn vasteeseen vaikuttaa kaksi eri tekijää eli ryhmät ovat samanaikaisesti luokiteltu kahden eri tekijän mukaan (yksisuuntaisessa ANOVA:ssa on vain yksi tekijä). Esimerkkinä voisi olla kolmen eri lääkkeen vaikutus eri sukupuolta oleviin henkilöihin. Testi vastaa kolmeen kysymykseen: (i) Ovatko keskimääräiset vasteet samat kaikilla lääkkeillä, (ii) ovatko vasteet samat miehillä ja naisilla ja (iii) onko tekijöillä interaktio: onko miesten ja naisten välinen ero sama kaikilla lääkkeillä?

Niin kutsuttu toistuvien mittausten ("*repeated measures*") kaksisuuntainen ANOVA on kätevä testi silloin, kun seurataan ajan funktiona esim. jonkin lääkkeen vaikutusta. Tällöin mittauksia tehdään toistuvasti, esimerkiksi solujen kasvu ajan funktiona ± lääke. Testi selvittää, onko käyrien välillä tilastollisesti merkitsevä ero. Käyriä voidaan myös verrata laskemalla käyrien alle jäävät alueet ("*Area under the curve; AUC*") ja vertaamalla niitä. Toinen käyttöalue on, kun henkilöt rekrytoidaan yhteensopivina ("*matched*") pareina (ikä, diagnoosi jne.). Testi sopii myös sellaiseen

tilanteeseen, jossa laboratoriotestit toistetaan useita kertoja eri käsittelyillä (tai kontrolli ja käsittelyt). Tavallisen ANOVAn ja toistuvien mittausten ANOVAn ero on sama kuin riippumattoman ja parittaisen *t*-testin ero eli jälkimmäinen on tehokkaampi (antaa pienemmät p:n arvot).

Oheisessa esimerkissä seurataan solujen kasvua 4 vuorokauden ajan ± lääke, jonka sytotoksisuutta tutkitaan. Näytteet on otettu kunakin ajankohtana kolmena rinnakkaisena.



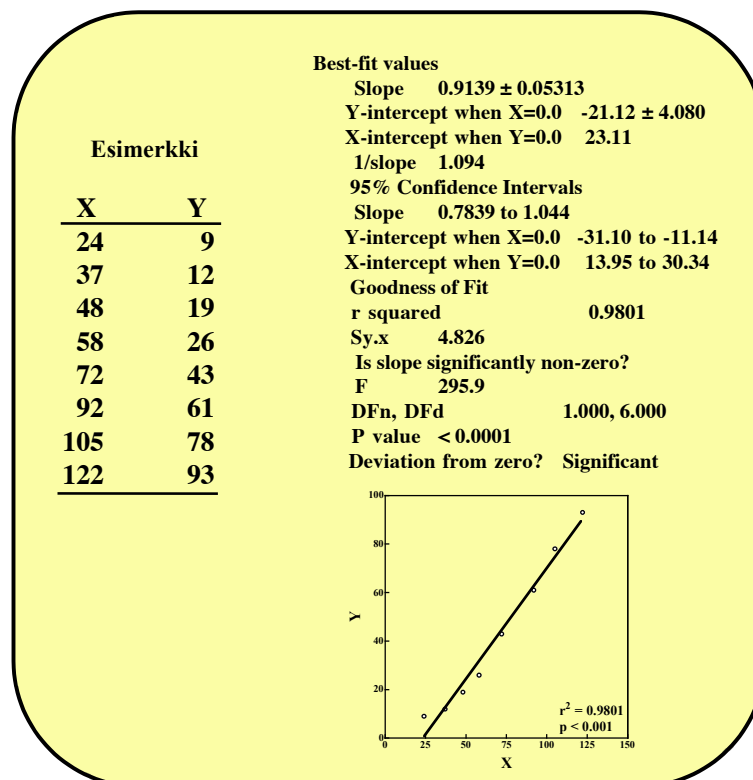
Yksityisten aikapisteen erojen merkittävyys voitaisiin laskea riippumattomalla

t-testillä, mutta se voidaan laskea myös Bonferronin *post hoc*-testillä, kuten oheisesta esimerkistä ilmenee.

Esimerkin mukaisesti kaikkien muiden paitsi ensimmäisen aikapisteiden välillä on tilastollisesti merkitsevä ero.

11.12. Lineaarinen regressio

Linearisella regressiolla analysoidaan kahden muuttujan (X ja Y) välistä riippuvuutta. Testi etsii parhaiten sopivan suoran linjan havaintopisteiden välille. Suoran kulun määräävät kulmakerroin ja Y-tai X-akselin leikkauspiste. Suoraa voidaan käyttää myös standardisuorana, jonka avulla voidaan määrittää uusia arvoja X:lle tai Y:lle. Ei-lineaarinen aineisto voidaan joissain tapauksissa transformoida lineaariseksi. Tutuja esimerkkejä ovat Lineweaver-Burk-transformaatio entsyymikinetiikassa (reakti nopeus versus $1/[S]$) ja Scatchard-transformaatio ligandien sitoutumisessa (sitoutunut/vapaa ligandi versus sitoutunut). Lineaarisen regressioanalyysin laskema r^2 -arvo



ilmoittaa, kuinka hyvin suora “istuu” pisteiden väliin. r^2 -Arvo on dimensioton luku, joka on välillä 0 (suora on horisontaalinen) ja 1 (kaikki pisteet suoralla). Parhaassa sopivuudessa pisteiden etäisyyksien neliöt suorasta minimoidaan. P-arvo lasketaan F-testillä, joka ottaa huomioon r^2 -arvon ja pisteiden lukumäärän.

Kummallisen nimensä regressioanalyysi on saanut sen ensimmäisistä sovelluksista, joissa mitattiin isien ja heidän poikiensa pituuksia. Tuloksena oli se havainto, että pitkillä isillä oli yleensä itseään lyhyempiä poikia. Tästä nimi “regressio” eli taantuma.

Kuten analyysistä huomataan, X- ja Y-arvojen välillä on erittäin merkitsevä riippuvuus.

11.13. Satunnaisuustaulukot (“Contingency tables”)

Taulukossa verrataan kategorisia muuttujia. Esimerkkejä, sairas vs. terve, elossa vs. kuollut, valtimo auki vs. valtimo tukossa. Kokeen tulos ei välttämättä ole aivan teoreettisen jakauman mukainen, ja tällöin pyritään vastaamaan siihen kysymykseen, onko odotetun jakauman ja kokeessa saadun jakauman erotus suurempi kuin, mitä

Esimerkki			Fischer’s exact test	
□ Lääkkeen vaikutus			P value	0.0182
			P value summary	*
			One- or two-sided	Two-sided
Ryhmä	Kuolleet	Elossa	Chi-square	
Syngeeniset	18	12	Chi-square, df	6.787, 1
Transgeeniset	8	22	P value	0.0092
			P value summary	**
			One- or two-sided	Two-sided
			Chi-square with Yate’s correction	
			Chi-square, df	5.498, 1
			P value	0.0190
			P value summary	*
			One- or two-sided	Two-sided

sattumanvarainen vaihtelu voi saada aikaan. Testinä käytetään χ^2 -testiä (“Chi-square”) ja sen muunnoksia. Yksinkertaisin on nelikenttätesti (“2 x 2 Contingency table”). Siinä on kaksi eri muuttujaa, jotka määrittävät rivit ja sarakkeet. Tällainen kenttäaineisto on mahdollista analysoida χ^2 -testillä, johon voidaan soveltaa Yatesin jatkuvuuskorjausta (“Yate’s continuity correction”) tai Fisherin eksakti-testillä. Jälkimmäinen antaa tarkan p:n arvon ja on aina suositeltava paitsi, jos otos on erittäin suuri (tuhansia). Yllä esimerkki nelikenttätestistä.

Kuten nähdään, ryhmien välillä on kuolleisuudessa tilastollisesti merkitsevä ero. Fischerin testi antaa kaikkein suurimman p:n arvon tässä suhteellisen pienessä aineistossa ja χ^2 -testi kaikkein pienimmän.

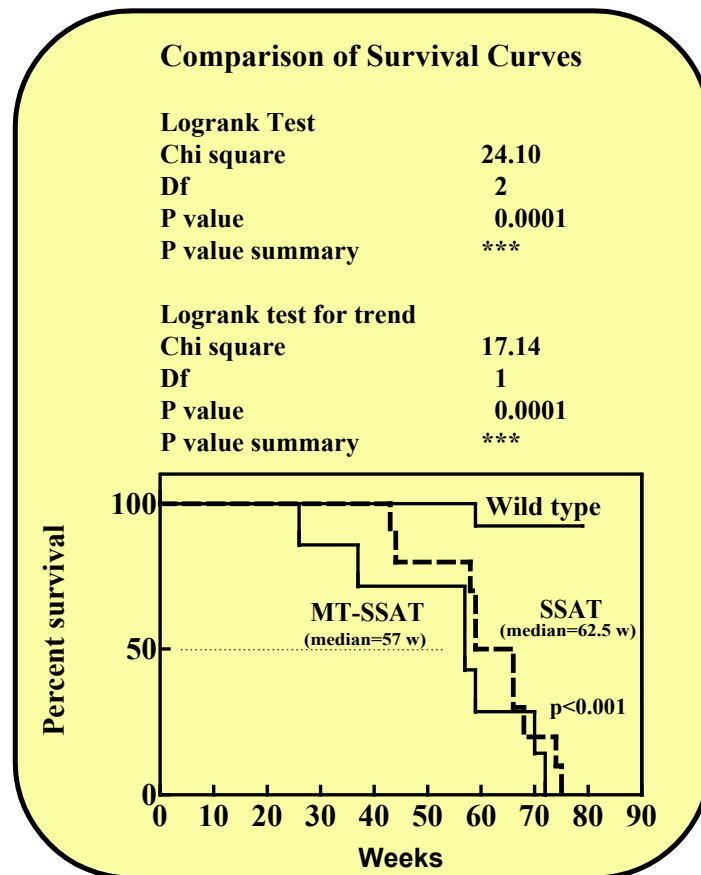
11.14. Eloonjäämis (“*survival*”)-käyrät

Monissa kokeissa lopputapahtumana on kuolema tai joku muu vain kerran esiintyvä tapahtuma (siirräntäisten hylkiminen, verisuonen tukkeutuminen jne.). Lopputapahtuman ei suinkaan tarvitse olla negatiivinen (esim. munuaisten toiminnan palautuminen). Eloonjäämiskäyrillä (Kaplan-Meier) tarkoitetaan lopputapahtumien esiintymistä ajan funktiona. GraphPad Prism-ohjelmassa aineisto syötetään siten, että X on se aika, jolloin lopputapahtuma esiintyy, ja itse lopputapahtuma on Y=1. Jos kohde poistuu aineistosta silloin Y=0. Esimerkiksi, jos eloonjäämiskokeessa tarkkailu lopetetaan tietyn ajan kuluttua, kaikki vielä elossa olevat saavat merkinnän Y=0 viimeisen tarkkailuaikapisteen kohdalle. Alla esimerkki aineiston syötöstä.

X Week	Y1 WT	Y2 MT-SSAT	Y3 SSAT
59	1		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
79	0		
26		1	
37		1	
57		1	
57		1	
59		1	
70		1	
72		1	
43			1
44			1
58			1
59			1
59			1
66			1
66			1
68			1
74			1
75			1

Tarkkailuaika oli 79 viikkoa. Kahdestatoista kontrollihiirestä (WT) yksi kuoli viikolla 59 ja loput olivat elossa, kun tarkkailu lopetettiin. Kaikki hiiret molemmissa

transgeeniryhmissä (MT-SSAT ja SSAT) kuolivat jo ennen tarkkailuajan loppua. Kahden tai useamman käyrän vertaamiseen käytetään logrank-testiä, jossa analyysi odotetut ja havaitut arvot χ^2 -taulukon ja vertaa havaittujen kuolleiden määrää ryhmissä odotettuun kuolleiden määrään sekä määrittää p:n arvon. Jos ryhmiä on kolme tai enemmän, testi määrittää p:n arvon trendille. Ohessa testin suorittaminen syötetylle aineistolle.

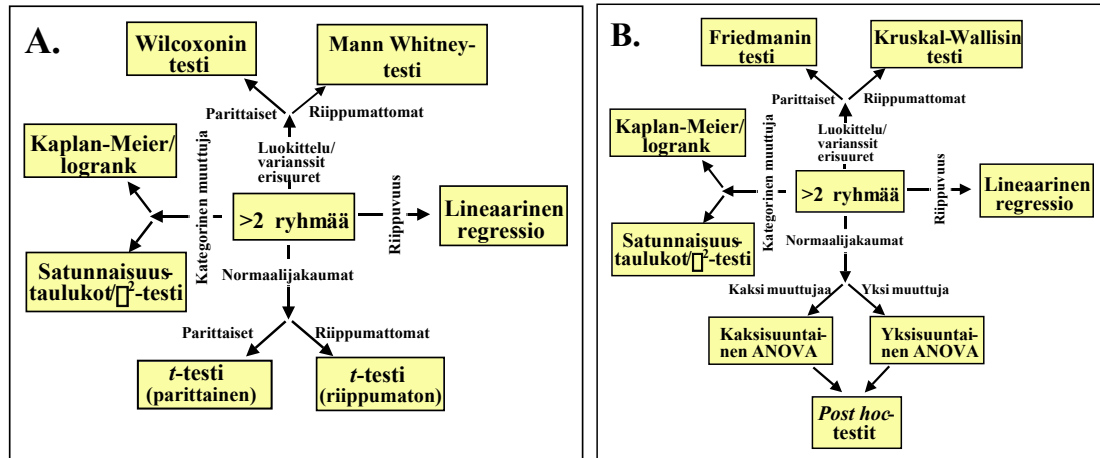


Testi siis löytää erittäin merkitsevän trendin kolmen koeryhmän välillä.

11.15. Analyysimenetelmän valinta

Kuva 4 antaa vihjeitä analyysimenetelmän valinnasta silloin, kun kysymyksessä on kaksi (A) tai useampia (B) vertailtavia ryhmiä. Ensimmäisessä vaiheessa on selvitettävä, voidaanko ryhmiä verrata parametrisillä testeillä eli ovatko ryhmien varianssit samat vai eroavatko ne merkitsevästi tai onko kysymyksessä luokiteltu aineisto. Jos kysymyksessä on kategorinen muuttuja, testeinä tulevat kysymykseen Kaplan-Meierin eloonjäämiskäyrät tai satunnaisuustaulukot (esim. nelikenttätesti). Toisaalta, jos ryhmien välille haetaan riippuvuutta, testinä on lineaarinen regressio. Normaalijakaumaa

noudattavat kaksi ryhmää analysoidaan *t*-testeillä (parittainen tai riippumaton) ja vastaavat kolme tai useampaa ryhmää varianssianalyyseillä (ANOVA). Silloin, kun luokittelevia muuttujia on yksi, käytetään yksisuuntaista ANOVAa ja silloin, kun muuttujia on kaksi, kaksisuuntaista.



Kuva 4. Analyysimenetelmien valinta analysoitaessa kahta (A) ja kolmea tai useampaa (B) koeryhmää.

12. Apurahahakemuksen laatiminen

Yksi tieteellisen tutkimuksen suurimmista haasteista on luultavasti hyvän apurahahakemuksen laatiminen, sillä siinä yhdistyvät aikaisemmat ja nykyiset tutkimukset sekä uudet hypoteesit. Apurahahakemukseen sisältyvät lähes kaikki tieteellisen tutkimuksen keskeiset piirteet: luova käsitteellistäminen, yksityiskohtainen suunnittelu, aineiston analyysit, tulosten synteesi ja jopa budjetin laatiminen. Vaikka apurahahakemuksella ja julkaisulla on paljon yhteistä, ne eroavat toisistaan siinä mielessä, että jälkimmäinen pyrkii *myymään saavutettuja tuloksia*, kun taas edellinen pyrkii *myymään uusia tutkimusideoita*. Tämä seikka vaikuttaa merkittävästi apurahahakemuksen laatimiseen, sillä sen keskeisen sanoman tulisi olla uskottavuus siihen, että hakija kykenee toteuttamaan suunnitelmansa.

12.1. Apurahahakemuksen tutkimussuunnitelman rakenne

Apurahahakemuksen kaikkein keskeisin osa on tutkimussuunnitelma. Lähes kaikki suomalaiset merkittävät rahoittajat käyttävät hyvin samanlaista formaattia tutkimussuunnitelmalle. Se on pitkälle kopioitu Yhdysvaltain kansallisen terveystieteiden viraston (NIH) vastaavasta. Tutkimussuunnitelmaan sisältyvät yleensä seuraavat komponentit:

1. Yhteenveto (abstrakti, hankkeen tiivistelmä)
2. Tutkimuksen tausta ja merkitys
3. Tutkimuksen tavoitteet, lähestymistavat ja menetelmät
4. Tekijät ja resurssit
5. Tulokset
6. Budjetti ja sen perustelut
7. Kirjallisuusviitteet

Tutkimussuunnitelman pituus on yleensä rajattu noin kymmeneen sivuun, josta jotkut rahoittajat pitävät niin tiukasti kiinni, että repivät tutkimussuunnitelman ylimääräiset sivut kokonaan pois.

12.2. Otsake

Otsakkeen tulee sisältää hankkeen keskeinen kohde tai konsepti. Otsake ei saisi olla liian spesifinen, toisaalta ei liian laajakaan, sillä silloin sen toteuttamiskelpoisuus voidaan kyseenalaista (etenkin, jos rahoituskausi on lyhyt). Hakemuksen arvioijat yleensä valitaan otsakkeen ja/tai yhteenvedon mukaan. Luultavasti paras otsake on lyhyt, mutta naseva, ja se antaa hyvän kuvan ehdotetusta hankkeesta.

12.3. Yhteenveto (“*Abstract; Project Summary*”)

Yhteenveto on ehkä tärkein osa koko tutkimussuunnitelmasta, sillä hankkeen arvioija lukee tämän ensiksi, ja jos arvioitavia on paljon, ei ehkä muuta luekaan. Kuten mainittu, yhteenvedon perusteella hakemukselle usein osoitetaan arvioija. On korostettava, että tutkimussuunnitelman yhteenveto ei ole sama kuin primaarisen julkaisun yhteenveto. Tutkimussuunnitelman yhteenvedossa esitetään nimenomaan, *mitä tullaan tekemään ja miksi se on tärkeää*, eikä *mitä on tehty ja miksi se oli tärkeää*. Yhteenvedossa ei esitetä varsinaisia tuloksia, mutta hakijan aikaisempaa toimintaa ko. tutkimusalalla on syytä voimakkaasti korostaa. Yhteenvedon pituus ei juuri koskaan ylitä yhtä konekirjoitussivua.

Yhteenvedon jäsentelyyn on syytä kiinnittää erityistä huomiota. Aloita yhteenvedo sijoittamalla hanke laajempaan kokonaisuuteen ja mahdollisesti osoita tämän hetkisen tiedon puutteet: *“Pancreatitis is a life-threatening disease, the exact pathophysiology of which is largely unknown”*. Kerro aikaisemmista töistäsi, jotka liittyvät tähän kokonaisuuteen: *“We recently developed a transgenic rat model for acute pancreatitis that closely resembles human necrotizing disease”*. Esitä tutkimusongelmat ja testat-

tavat tutkimushypoteesit: “*The main aim of the present proposal is to test whether the treatment modalities effective in our transgenic model are also applicable to other experimental models of acute pancreatitis*”. Kuvaile, missä tutkimus suoritetaan, miten se tullaan suorittamaan ja millaisia menetelmällisiä lähestymistapoja käytetään: “*This study will be carried out at the A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences, University of Kuopio. The analogues proven to be effective in preventing pancreatitis in our transgenic model will be tested in arginine- and cerulein-induced rat pancreatitis. The effect of the drug will be assessed by general mortality rate, histopathology of the pancreas and by plasma amylase activity*”. Lopuksi arvioi tulosten merkitystä laajemmissa puitteissa, äläkä ole liian vaatimaton: “*This study will be of unique value in designing new treatment modalities for acute pancreatitis*”.

12.4. Tutkimuksen tausta ja merkitys (“*Background and significance*”)

Tämä osa muistuttaa primaarisen julkaisun johdantoa ja kirjallisuuskatsausta, mutta se rakennetaan vähän eri lailla. Hanke pyritään asettamaan laajempaan asiayhteyteen viittaamalla ensin alan tärkeimpään julkaisutoimintaan, mutta ennen muuta kuvaamalla omaa hankkeeseen liittyvää aikaisempaa julkaisutoimintaa. Ehkä kaikkein keskeisintä tässä osiossa on esittää omia preliminaarisia tuloksia (julkaisemattomia), jotka tukevat hanketta ja ovat omiaan lisäämään sen yleistä uskottavuutta ja uskoa sen toteuttamiskelpoisuuteen. Omia preliminaarisia tuloksia kuvatessa kannattaa kuitenkin pysyä tiukasti totuudessa, sillä enemmän kuin missään muussa tieteellisessä kirjoittamisessa apurahahakemuksen tässä osassa tavataan eniten “tieteellistä kaunistelua” ja johtopäätöksiä, jotka perustuvat määrällisesti tai laadullisesti huonoihin esikokeisiin. Tämän osion lopussa otetaan uudelleen kantaa mahdollisesti saatavien tulosten yleiseen merkitykseen kyseisellä tieteenalalla (“*Significance*”).

12.5. Tutkimuksen tavoitteet, lähestymistavat ja menetelmät (“*Objectives, approaches and methods*”)

Osion tärkein tavoite on vakuuttaa hakemuksen arvioijalle ja rahoittajalle, että hakijalla on realistinen ja toteuttamiskelpoinen tutkimussuunnitelma. Sekvenssillä *tavoitteet-lähestymistavat-menetelmät* ikään kuin fokusoidaan tutkimuksen suoritus asteittain keskeisistä tavoitteista spesifisiin menetelmiin. *Tavoitteet* edustaa tutkimuksen yleisiä tavoitteita alallaan, *lähestymistavat* (kokeelliset) edustaa menetelmäkokonaisuuksia ja niiden strategista käyttöä sekä *menetelmät* yksityiskohtaisia menetelmiä.

Tutkimussuunnitelman uskottavuutta lisää se, että kunkin menetelmän kohdalla annetaan asianmukainen kirjallisuusviite ja vielä enemmän maininta siitä, että menetelmä on jo laboratoriossa rutiinikäytössä. Esitettyjen menetelmien tulee olla realistisia suhteessa tutkimuksen suorituspaikan resursseihin (katso myös “Tekijät ja resurssit”).

Tähän osioon sijoitetaan myös tutkimuksen aikataulu mahdollisine välitavoitteineen. Aikataulun laatiminen ei ole pelkästään uskottavuuskysymys, vaan se myös auttaa hakijaa hahmottamaan oman tutkimuskokonaisuutensa ja sen etenemisen. Esimerkkinä täysin epärealistisesta hankkeesta on esitys, jossa luvataan tuottaa poistogeenisiä eläimiä 1-vuotisen rahoituskauden puitteissa laboratoriossa, jossa näitä eläimiä ei ole ennen tuotettu. Spesifisten välitavoitteiden (“*Milestones*”) asettaminen ja niiden ajoittuminen rahoituskaudelle lisää tutkimussuunnitelman uskottavuutta. Välitavoitteet voidaan myös esittää aikajanalla kaaviona.

Osioon kuuluvat edelleen eettiset kysymykset kuten koe-eläinluvat (“*Institutional Animal Care and Use Committee*”) ja potilastutkimuksiin liittyvät luvat (“*Institutional Review Board; Informed consent*”). On huomattava, että viimeksi mainitut eivät liity vain hoitokokeisiin, vaan luvat tarvitaan myös analysoitaessa potilasnäytteitä. Jotkut rahoittajat (mm. Suomen Akatemia) edellyttävät, että tässä osiossa kuvataan myös tutkijakoulutustavoitteet eli liitetään lista väitöskirjatyöntekijöistä.

12.6. Tekijät ja resurssit (“*Research group and resources*”)

Tämä osio voitaisiin hyvin sijoittaa, ja se useimmiten sijoitetaankin, edelliseen osioon (“Tutkimuksen tavoitteet, lähestymistavat ja menetelmät”), mutta jotkut rahoittajat (mm. Suomen Akatemia) haluavat sen omaksi osioksi. Osiossa kuvaillaan tutkimusryhmän sisäinen työnjako eli, mitä kukin tekee. Samoin esitellään ulkopuoliset yhteistyötahot, mutta on huomioitava, että useimmat rahoittajat vaativat yhteistyökumppaneilta kirjallisen suostumuksen. Resurssien (laitteiden, laboratoriotilojen, eläintilojen, soluviljelmien, reagenssien jne.) kuvaaminen on tärkeää, sillä ne, yhdessä menetelmien kanssa, auttavat keskeisesti arvioimaan tutkimussuunnitelman realistisuutta.

12.7. Tulokset (“*Results*”)

Tässä osiossa otetaan kantaa odotettavissa oleviin tutkimustuloksiin. Tulokset voivat olla hyvinkin konkreettisia (ja usein on parempi, että ne ovat), kuten esimerkiksi uuden hoitomuodon kehittäminen, tietyn geenikirjaston luominen jne. Tulokset

voivat olla myös yleisempiä, kuten uuden tiedon tuottaminen tutkimusalalle. Kantaa otetaan jälleen siihen, mikä on tulosten yleinen merkitys alalla ja, miten niitä mahdollisesti voitaisiin hyödyntää. Tässä vaiheessa on hyvä laatia myös jonkinlainen “pelastussuunnitelma” (“*Rescue plan*”) eli otetaan kantaa odottamattomiin ja jopa epätodennäköisiin tuloksiin ja esitellään, miten tutkimuksen tavoitteita muutetaan tällaisissa tapauksissa. Lopuksi esitetään mahdolliset patentointisuunnitelmat ja foorumi, jolla tulokset julkaistaan. Yleisenä kliseenä esiintyy esim. tämä: “*The best possible publication forum*”.

12.8. Budjetti ja sen perustelut

Hankkeen yksityiskohtainen budjetti esitetään yleensä rahoittajan omassa lomakkeessa ja itse tutkimussuunnitelmaan sisältyy tavallisesti vain ylimalkainen budjetti ja erityisesti sen perusteet. Jos hanke on hyvin työvaltainen (“*Labor intensive*”), suuri palkkasumma on perusteltu. Toisaalta, jos hankkeeseen sisältyy suuri määrä eläinkoikeita, soluviljelyjä tai erikoisreagensseja, on perusteltua hakea enemmän rahaa kulutustavaroihin kuin palkkoihin. Useissa tapauksissa rahaa voidaan hakea myös pienehköille laitteille. Jos hankkeen puitteissa ennakoidaan kongressimatkoja tai matkoja tapaamaan yhteistyökumppaneita, kannattaa niihin ehdottomasti budjetoida jo alunperin, sillä jälkikäteen budjettimomenttien vaihtaminen voi olla hankalaa tai ainakin siihen tarvitaan rahoittajan lupa. Siihenkin kannattaa varautua, että haettua summaa tuskin koskaan saadaan täysimääräisenä.

12.9. Kirjallisuusviitteet

Kirjallisuusviitteet lasketaan tutkimussuunnitelman kokonaispituuteen, joka on rajattu, eli kirjallisuusviitteiden määrä kannattaa pitää minimissä. Referenssiluettelon tyyli on yleensä vapaa, joten kannattaa valita mahdollisimman vähän tilaa vievä viitetaustyyli. Lyhyin mahdollinen on se, että viitteet ovat numeroina tekstissä ja luettelo laaditaan esiintymisjärjestyksessä. Viitteiden otsakkeet on mahdollista jättää pois viiteluettelosta tilan säästämiseksi, mutta toisaalta niistä voi olla apua arvioijalle. Referenssien oikeellisuuden kanssa on syytä olla yhtä tarkkana kuin primaarisessa julkaisussa.

12.10. Ansioluettelon (“*Curriculum vitae*”) laatiminen

Apurahahakemuksen liitteeksi vaaditaan lähes aina julkaisuluettelo (joko täydellinen tai sitten tietyn aikajakson kattava) sekä ansioluettelo eli *Curriculum vitae* (CV). Yliopiston ylläpitämä nimikirjanote on virallinen, mutta se on äärimmäisen vaikealukuinen ja lisäksi suomenkielinen. Lähes kaikki suomalaiset rahoitusorganisaatiot hyväksyvät vapaamuotoisen, englanninkielisen ansioluettelon, jonka ei tarvitse olla oikeaksi todistettu. Ohessa malli lähinnä amerikkalaistyyppisestä CV:stä.

CURRICULUM VITAE

NAME:

BORN:
Date and place

PROFESSIONAL ADDRESS:

EDUCATION:

PROFESSIONAL EXPERIENCE:
Chronological or reverse chronological order

RESEARCH INTEREST:

EDITORIAL DUTIES:
Member of Editorial Board:
Editorial Advisor:
Ad hoc Referee:

MEMBERSHIPS AND AWARDS:

MAJOR GRANT SUPPORT:

PARTICIPATION AS INVITED SPEAKER AT INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETINGS:

TEACHING EXPERIENCE:
Courses given:
Doctoral theses supervised:

Nimi ja syntymäaika ovat itsestään selviä. Joskus lisätään myös aviosäätty (“*Marital Status*”). PROFESSIONAL ADDRESS: Tarkoittaa työpaikkaosoitetta eli laitos ja yliopisto sekä kaikki muut kontaktitiedot (puhelin, faksi ja sähköposti). EDUCATION (kunkin perään vuosiluku): Koulu: “*Graduated from Helsingin lyseo High School*”. Maisteri: “*Master of Science (M.Sci.), University of Kuopio*”. Lääketieteen lisensiaatti: “*Licentiate of medicine (M.D., qualifying examination), University of Helsinki*” tai usein pelkästään “*M.D.*”. Lääketieteen tohtori: “*Doctor of Medical Sciences, University of Kuopio*”, tavallisimmin “*M.D., Ph.D.*”. Dosentti: “*Docent*” tai mahdollisesti “*Senior Lecturer*”. PROFESSIONAL EXPERIENCE: Tässä luetellaan työpaikat joko kronologisessa tai käännettyssä kronologisessa järjestyksessä. Assistentti: “*Instructor*”, silloin kun tarkoitetaan yliopistotointa. Tutkija: “*Research Associate*”. Yliassistentti:

“Senior Instructor” tai “Lecturer”. Apulaisopettaja: “Lecturer” tai “University Lecturer”, brittienglanniksi “Reader”. Apulaisprofessori; “Associate Professor”. Hallituksen jäsen: “Member of the Board of University of Kuopio”, hallituksen puheenjohtaja “Chairman”. Dekaan: “Dean”. Toimitusjohtaja: “Chief Executive Officer (CEO)”. RESEARCH INTEREST: Tähän 3-5 keskeistä tutkimuskohdetta. EDITORIAL DUTIES: Tähän toimitukselliset ja referee tehtävät eri lehdissä. MEMBERSHIPS AND AWARDS: Tähän tieteellisten seurojen jäsenyydet, tieteelliset palkinnot sekä kunniamerkit. MAJOR GRANT SUPPORT: Tähän luettelo (vuosilukuineen) apurahoista joko summineen tai ilman. PARTICIPATION AS INVITED SPEAKER AT INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETINGS: Tässä luettelo kutsutuista esitelmistä: paikka, esitelmän nimi ja vuosi. Mikään ei estä luettelemasta myös kansallisia esitelmiä ja nuoremmilla posteresityksiä. TEACHING EXPERIENCE: Tähän itse pidetyt luento- ja laboratorio-kurssit sekä ohjatut väitöskirjat (nimi, kirjan nimi, yliopisto ja vuosi).

12.11. Apurahahakemusten arviointi

Huonon apurahahakemuksen tyypillisiä piirteitä ovat piittaamattomuus, epärealistisuus, fokusoimattomuus ja omien julkaisemattomien tulosten kaunistelu. Piittaamattomuus useimmiten ilmenee siinä, että tutkimussuunnitelman laatimisohejeita ei noudateta. Epärealistisuus ja fokusoimattomuus tarkoittavat lähes samaa eli tutkimussuunnitelma on täysin epärealistinen käytettyyn aikaan nähden tai tutkimuskohteita on niin runsaasti, että niiden toteuttaminen vaatisi esimerkiksi 200 henkilöä ja 20 vuotta. Omien julkaisemattomien tulosten kuvaamisessa tapahtuu runsaasti tieteellistä kaunistelua, mikä voi paljastua raportoitaessa apurahan avulla saatuja tutkimustuloksia.

Hakemukset pitäisi pääsääntöisesti arvioida kansainvälisissä paneeleissa, mikä luonnollisesti edellyttää englanninkielistä hakemusta. Ainakin Suomen Akatemian useat toimikunnat noudattavat tätä käytäntöä. Hakijan tulisi myös saada kirjallinen arviointiraportti. Rahoittajan kannalta hakemuksen keskeisen osan tulisi olla tutkimussuunnitelma, eikä niinkään hakijan aikaisempi tieteellinen julkaisutoiminta.

Ohessa esimerkki autenttisesta tutkimushankkeen arviointiraportista.

PROPOSAL EVALUATION FORM *CONFIDENTAL*

Name of call: General application of research appropriations, May 2001
Name of applicant: Juhani Jänne
Title of proposed project: Activation of polyamine catabolism in transgenic rodents
Proposal number: 7787

1. Evaluation Criteria

1.1. Research plan:
This proposal aims to elucidate the cellular functions of the natural polyamines using transgene disruption technology. The research plan is concise and well organised with clear objective.

1.2. Scientific level and originality:
The scientific plan is adequate and the planned activities will provide significant progress.

1.3. Research methods:
State of the art technologies will be used already existing in the laboratory.

1.4. Scientific merits and expertise:
The applicant has a long experience in the subject with a solid publication record with many recent articles. Some of which published in high impact journals.

1.5. Research environment:

a) Organisation:
The research team appears to be an effective use of resources taking advantage of different areas of expertise. We note that the applicants NIH grant ends 2001. The budget includes significant portion of animals (300 kFIM per year) during the 3-year project for purchase of animals from outside breeders due to reconstruction of the animals facilities that started May 2001.

b) National and international co-operation:
The majority of the research seems to be independent of outside expertise.

c) Training for graduate students and post-doc researchers:
Adequate

Kuten raportin ensimmäisestä osasta ilmenee, tutkimussuunnitelman arviointi on keskeisellä sijalla. Tutkimusmenetelmistä huomioidaan, että ne ovat jo käytössä laboratoriossa. Edelleen raportissa pyritään arvioimaan tutkimusympäristöä ja harvinaisesti otetaan kantaa myös rahoitustilanteeseen ja suuriin, mutta perusteltuihin, eläinkuuluihin. Huomaa myös, että hakemukseen ei sisälly ulkopuolisia yhteistyökumppaneita. Arviointilomakkeessa on myös erillinen jatkokoulutettavien ja tutkija-tohtorien ohjausta koskeva kohta.

Raportin toisessa osassa on yleisarviointi ja hakemuksen pisteytys. Pisteytys tapahtuu asteikolla 1-5, joista 5 on paras mahdollinen. Käytännössä esim. Suomen Akatemian rahoittaa vain arvosanan 5 saaneet hakemukset ja muutaman parhaan arvosanan 4 saaneista hakemuksista. Arviointiraportin toinen osa on esitetty alla.

Huomaa, että kullekin arvosanalle on annettu lyhyt selitys, joka viittaa hakemuksen heikkouksiin.

2. Overall evaluation and conclusions

2.1. What are the main strengths and weaknesses of the proposal? Possible remarks and recommendations.

+ ongoing research of good quality with a broad approach that is likely to succeed
 + established scientist
 + excellent proposal

2.2. Summary rating:

5 Outstanding proposal

4 Excellent proposal, which however contains minor elements that could be improved

3 Good proposal, which contains elements that could be improved

2 Average proposal, in need of substantial modification or improvement

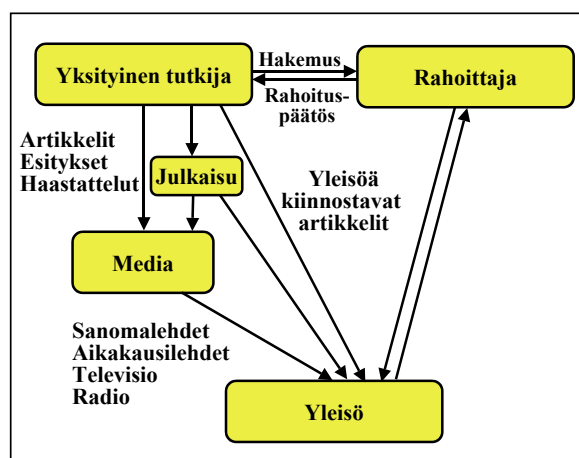
1 Poor proposal, with severe weaknesses that are intrinsic to the proposed project

12.12. Henkilökohtainen apuraha

Henkilökohtainen apurahahakemus laaditaan saman kaavan mukaan. Yksityiskohtaista budjettia ei tarvita, mikäli säätiö ei vaadi tilitystä. Säätiö kuitenkin yleensä lähettää tarkkailuilmoituksen paikalliseen verotoimistoon. Tällä hetkellä henkilökohtaisen apurahan veroton yläraja vuodessa on noin 15 000 €, joka vastaa läänintaiteilijan verotonta apurahaa.

12.13. Tieteellinen kirjoittaminen ja yhteiskunta

Kuvassa 1 (s. 6) esitettiin kaavio yksityisen tutkijan liittymisestä tieteen sisäiseen prosessiin. Toisaalta yksityisellä tutkijalla on myös oma selkeä asema tieteen ja yh-



Kuva 5. Yksityinen tutkija tieteen ja yhteiskunnan välisessä vuorovaikutuksessa

teiskunnan välisessä vuorovaikutuksessa (Kuva 5). Apurahojen myöntämispäätökset ovat julkisia ja etenkin suurten apurahojen ollessa kyseessä sekä media että yleisö saattavat kiinnostua apurahan saajasta. Tällöin yksityinen tutkija mahdollisesti saa laajaakin julkisuutta. Merkittävien tieteellisten julkaisujen yhteydessä yksityinen tutkija usein antaa lehdistötiedotteen, jossa selostetaan saatujen tulosten merkitystä. Tällaiset tiedotteet päätyvät median kautta suuren yleisön tietoisuuteen. Harvemmissa tapauksissa kiintoisa artikkeli poimitaan suoraan alkulähteestä ja se johtaa esim. tutkijan haastatteluun ja sitä kautta yleisön tietoisuuteen. Julkisuuden mittasuhteet ovat kuitenkin usein vaatimattomia verrattuna esim. huippu-urheilijoiden saamaan huomiioon. Tätä kuvaa seuraava. Tutkija päivitteli kollegalleen huippu-urheilijoiden saamaa suurta julkisuutta ja ylenpalttista palvontaa, johon kollega tokaisi: ”Kuka ihmeessä maksaisi siitä, että saisi nähdä tiedemiehen”.

13. Tutkimuksen etiikkaa

Tieteellisellä tutkimuksella on tietyt eettiset säännöt, joiden loukkaukset johtavat yleensä toimenpiteisiin, jopa rikosoikeudellisiin. Tieteellinen tutkimus poikkeaa monesta muusta yhteiskunnallisesta toiminnasta sikäli, että tieteenharjoittajalla on suuri vapaus, ja hänen alkuperäisiä kokeitaan on vaikea tarkistaa. Tällöin voi herätä halu kaunistella tai jopa väärentää alkuperäisiä tuloksia. Tieteellinen tutkimus kuitenkin tehokkaasti kontrolloi itseään, sillä käytännöllisesti katsoen kaikki julkaistut havainnot pyritään toistamaan ja varmentamaan. Jos jotain tuloksia ei pystytä varmentamaan muiden taholta, ne vain yksinkertaisesti ”kuolevat” ja häviävät tieteellisestä kirjallisuudesta. Voidaankin sanoa, että huonoa tiedettä ei kannata tappaa, vaan se kuolee itsestään. Hyvän tieteellisen käytännön (*“Good scientific practice”*) rajamailla on joukko lieveilmiöitä ja huonoja käytäntöjä, jotka eivät ole suorastaan tuomittavia, mutta ainakin moitittavia. Näihin kuuluu nk. *“salami science”*, joka tarkoittaa sitä, että kokeellinen aineisto viipaloidaan siivuiksi, joita kutsutaan “pienimmiksi julkaisukelpoisiksi” yksiköiksi. Valitettavasti tällainen käytäntö on Suomessa (ja muissa Skandinavian maissa) pikemminkin sääntö kuin poikkeus, sillä väitöskirjakäytännömme usein edellyttää, että väitöskirja sisältää tietyn minimimäärän osajulkaisuja, mikä pakosta johtaa tutkimuskokonaisuuksien sirpaloitumiseen.

Toisena esimerkkinä on *kaksoisjulkaiseminen*, joka pahimmillaan kuitenkin jo loukkaa hyvää tieteellistä käytäntöä. Kaksoisjulkaiseminen tarkoittaa, että samat kohteelliset tulokset julkaistaan useampaan kertaan. Hyväksyttävää on se, että tulokset on esitetty jossain tieteellisessä kokouksessa ja julkaistu kokousabstraktina, mutta tässäkin tapauksessa asiasta on mainittava varsinaisessa julkaisussa. Joissain harvinaisissa tapauksissa samaa materiaalia voidaan käyttää kahdessa eri julkaisussa edellyttäen, että lähestymistapa on erilainen ja julkaisuissa on ristiinreferointi. Saman kontrollimateriaalin käyttö useissa julkaisuissa ilman viittausta alkuperäiseen on kielletty. Täysin tuomittavaa on saman käsikirjoituksen tarjoaminen samanaikaisesti kahteen lehteen. Kiinnijäämisen vaara on suuri, sillä esim. suppealla erikoisalalla asiantuntijoiden määrä on pieni, ja käsikirjoitukset voivat päätyä samalle arvioijalle.

13.1. Hyvän tieteellisen käytännön loukkaukset

Tutkimuseettinen neuvottelukunta on vuonna 1998 määritellyt hyvän tieteellisen käytännön loukkaukset suunnilleen seuraavasti:

1. Muiden tutkijoiden osuuden vähättely
2. Puutteellinen viittaaminen muiden töihin
3. Tutkimustulosten/menetelmien harhaanjohtava raportointi
4. Tulosten puutteellinen kirjaaminen
5. Samojen tulosten julkaiseminen useita kertoja näennäisesti uusina
6. Suuren yleisön tietoinen harhaanjohtaminen oman tutkimustyön suhteen

Näistä loukkauksista kaksi ensimmäistä lienevät kaikkein yleisempiä, joskaan selvän rajan vetäminen moitittavan ja tuomittavan toiminnan välille ei usein ole helppoa. Ohessa on autenttinen esimerkki kirjallisuuden lainaamisesta ilman viitettä. Jokainen voi itse arvioida, onko kysymyksessä jo plagiointi. Yhtäläisyydet molempien tekstien välillä on lihavoitu. Huomattakoon myös se, että jälkimmäinen teksti sisältää täsmälleen samat viitteet samoissa paikoissa kuin alkuperäinen teksti. Ensimmäinen teksti esiintyy julkaisun johdanto-osiossa ja jälkimmäinen pohdintaosiossa.

Niiranen et al. (2002) J. Biol. Chem. 277, 25323-25328.

The oxidative catabolism of the higher polyamines spermidine and spermine is accomplished by the concerted action of two different enzymes, namely spermidine/spermine N¹-acetyltransferase (SSAT)¹ and polyamine oxidase (PAO). Cytosolic SSAT N¹-acetylates both spermidine and spermine whereafter they serve as substrates for peroxisomal PAO (1). As PAO strongly prefers acetylated polyamines to the unmodified polyamines as its substrates, SSAT is generally considered as the rate-controlling enzyme in the back-conversion of spermidine and spermine (2). The final product of the

References

(1) Hölttä, 1977 (2) Casero and Pegg 1993

Chen et al. (2004) J. Cell Biol. 167, 161-170.

The oxidative catabolism of the higher order polyamines, spermidine and spermine, is accomplished by the concerted action of two different enzymes, SSAT and polyamine oxidase (PAO). Cytosolic SSAT N¹-acetylates both spermidine and spermine, which then serve as substrates for peroxisomal PAO (Holtta, 1977). Because PAO strongly prefers acetylated polyamines to unmodified polyamines, SSAT is generally considered the rate-controlling enzyme in the back conversion of the higher order polyamines, spermidine and spermine, to the lower order polyamine, putrescine (Casero and Pegg, 1993).

Kaikkein yleisin plagioinnin muoto on kuitenkin “autoplagarismi”, jossa tekijä suruttomasti siteeraa omaa aikaisempaa tekstiään “leikkaa ja liimaa”-periaattella.

13.2. Tieteellinen vilppi (“*Scientific fraud*”)

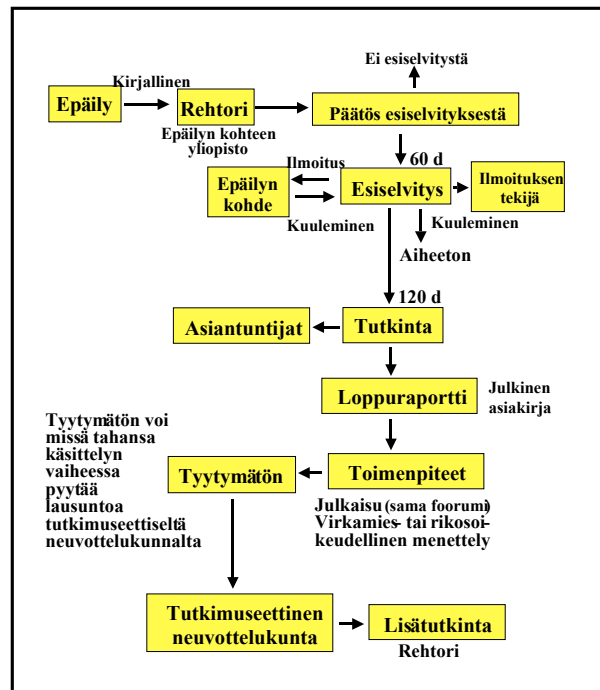
Tieteellisen vilpin tunnusmerkit täytyvät ainakin seuraavissa väärinkäytöksissä:

1. Havaintojen sepittäminen (“*Fabrication*”)
2. Havaintojen vääristely (“*Misrepresentation, falsification*”) siten, että havaintoihin perustuva tulos muuttuu
3. Alkuperäisen tutkimusidean, -suunnitelman tai -havaintojen anastaminen toiselta tutkijalta (“*Misappropriation*”)
4. Jonkun toisen tutkimussuunnitelman, käsikirjoituksen, artikkelin tai muun tekstin tai sen osan esittäminen omanaan

Kuten huomataan, säännöt loukkauksista hyvää tieteellistä käytäntöä vastaan ja tieteellisestä vilpistä pätevät sekä tieteellisiin julkaisuihin että apurahahakemuksiin.

13.3. Menettelyohjeet vilppiepäilyssä

Tutkimuseettinen neuvottelukunta on antanut selkeät ohjeet menettelytavoiksi epäiltäessä tieteellistä vilppiä (Kuva 6). Esimerkkitapauksena voisi olla tilanne, jossa asianomainen yhteistyökumppanina on jätetty kokonaan pois tekijäluettelosta, vaikka hän on tuottanut keskeisiä tuloksia julkaisuun. Epäiltäessä vilppiä, tätä koskeva kirjelmä on osoitettava epäillyn henkilön yliopiston rehtorille tai muun tutkimuslaitoksen johtajalle. Asianomainen rehtori tai johtaja päättää, onko vilppiepäilystä syytä tehdä esiselvitys. Jos rehtori tai johtaja päättää, ettei tapausta viedä esiselvitykseen, asia raukeaa, mutta jos ilmoituksen tekijä ei ole tyytyväinen, hän voi pyytää lausuntoa



Kuva 6. Toimenpiteet vilppiepäilyssä

tutkimuseettiseltä toimikunnalta. Päätös esiselvityksestä on tehtävä 60 päivässä. Esiselvityksessä kuullaan epäillyn kohdetta ja ilmoituksen tekijä saa tiedot tästä kuulemisesta. Jos esiselvityksessä todetaan, että epäily on aiheeton, asia raukeaa. Jos esiselvityksessä todetaan, että ilmoitus on aiheellinen, se etenee tutkintaan. Päätös on tehtävä 120 päivässä. Tutkinnassa tapaus siirtyy asiantuntijoille, jotka tuottavat loppuraportin, joka on julkinen asiakirja. Tutkinnan tuloksista riippuen asia joko raukeaa tai se johdtaa toimenpiteisiin. Toimenpiteenä voi olla julkaisu samalla foorumilla, jossa asia kor-

jataan (“*Retraction*”). Tutkinta saattaa myös johtaa virkamies- tai rikosoikeudelliseen menettelyyn. On korostettava, että ohjeiden mukaan päätöksiin tyytymätön voi käsittelyn missä tahansa vaiheessa pyytää lausuntoa tutkimuseettiseltä toimikunnalta, joka palauttaa sen lisätutkintaa varten asianomaiselle rehtorille tai tutkimuslaitoksen johtajalle.

Vakavia ja toimenpiteisiin johtavia vilppitapauksia on maassamme ollut äärimmäisen vähän, mutta tieteellisen kilpailun koko ajan kiristyessä niiden, ainakin lievempien tapausten, määrä saattaa kasvaa lähivuosina, joten sellaisen osuessa kohdalle on syytä ryhtyä toimenpiteisiin.

14. Tieteelliseen kirjoittamiseen liittyvää kirjallisuutta

Robert A. Day, *How to write and publish a scientific paper*, 5th edition, Oryx Press, 1998, Phoenix, Arizona.

Andrew J. Friedland and Carol L. Folt, *Writing Successful Science Proposal*, Yale University Press, 2000, New Haven & London.

Harvey Motulsky, *Intuitive biostatistics*, Oxford University Press, 1995, New York & London.

Jean Margaret Perttunen, *The words between*, Duodecim, 1990, Helsinki.

Tutkimuseettinen neuvottelukunta, *Menettelyohjeet hyvän tieteellisen käytännön loukkausten ja tieteellisessä tutkimuksessa ilmenevän vilpin ehkäisemiseksi, käsittelemiseksi ja tutkimiseksi*, 1998, <http://pro.tsv.fi/tenk/ohjeet.htm>.