Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Glioblastoma multiforme – eine szientometrische Analyse

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Maria Addicks, geb. Jensen,
aus Hamburg

Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. D. Groneberg

2. Herr Prof. Dr. med. P. Vajkoczy

3. Herr Prof. Dr. med. A. Unterberg

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsübersicht

Inhaltsverzeichnis……..…IV

Abbildungsverzeichnis……...VII

Tabellenverzeichnis……VIII

Abkürzungsverzeichnis……IX

1 Einleitung 1
2 Methodik 17
3 Ergebnisse 32
4 Diskussion.....65
5 Zusammenfassung/ Abstract 83
6 Literaturverzeichnis 89
7 Veröffentlichungen 94
8 Lebenslauf 95
9 Danksagung 97
10 Eidesstattliche Erklärung 98

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Historisches 1
1.2 Klassifikation 1
1.3 Epidemiologie 2
1.4 Ätiologie 3
1.5 Biologie und Pathologie 3
1.5.1 TP53 5
1.5.2 MDM2 5
1.5.3 EGFR 5
1.5.4 LOH 10 / PTEN 6
1.5.5 MGMT 6
1.6 Diagnose 8
1.7 Behandlung 9
1.7.1 Operation 9
1.7.2 Bestrahlung 10
1.7.3 Chemotherapie 11
1.7.4 Neuere Ansätze in der Therapie 11
1.8 Prognose und Langzeitüberleben 13
1.9 Ziele und Fragestellung dieser Untersuchung 14

2 Material und Methoden 17
2.1 Datenquellen 17
2.1.1 Institute for Scientific Information und ISI Web of Knowledge 17
2.1.2 ISI Web of Science 17
2.1.3 Medical Subject Headings (MeSH)- Database 18
2.2 Bewertungs- und Darstellungsinstrumente 19
2.2.1 Impact Faktor 19
2.2.2 H-Index 19
2.2.3 Autorenschaften 20
2.2.4 Density Equalizing Map Projections (DEMP) und Diffusionskartenanamorphoten 20
2.3 Allgemeine Datenerhebung 21
2.3.1 Datengewinnung aus dem WoS 21
2.3.2 Analyse der Publikationen nach Herkunftsländern 22
2.3.3 Länder- und Autorenkooperationen 23
2.4 Spezielle Suchstrategien 24
2.4.1 Analyse der Artikel nach Publikationsjahren 24
2.4.2 Zitationsanalysen 24
2.4.3 Länderanalysen 26
2.4.4 Kooperationsanalysen 27
2.4.5 Themengebiete 28
2.4.6 Zeitschriftenanalyse 29
2.4.7 Autorenanalyse 29

3 Ergebnisse 32
3.1 Analyse der Entwicklung des Publikationsaufkommens über die Jahre 32
3.2 Zitationsanalysen 33
3.2.1 Analyse der Zitationszahl pro Zitationsjahr 33

3.2.2 Analyse der Zitationszahl pro Publikationsjahr 34
3.2.3 Analyse der Zitationsrate pro Publikationsjahr 35
3.2.4 Analyse der Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses von Publikationen über die Jahre 36
3.2.5 Artikelleben 37
3.3 Länderspezifische Analysen 38
3.3.1 Anzahl der Publikationen pro Land 38
3.3.2 Bestimmung der Zitationszahl pro Land 38
3.3.3 Bestimmung der Zitationsrate pro Land 39
3.3.4 Bestimmung der Länder mit dem höchsten H-Index 40
3.4 Kooperationsanalysen 41
3.4.1 Analyse der Entwicklung der Zahl der Länderkooperationsartikel über die Jahre 41
3.4.2 Analyse der Anzahl an einer Kooperationspublikation beteiligter Länder 42
3.4.3 Analyse der Anzahl von Kooperationen nicht benachbarter Länder 43
3.4.4 Analyse der publikationsstärksten Länderkooperationen 44
3.4.5 Untersuchung der internationalen Kooperationen publizierender Institute 47
3.5 Analyse des Publikationsaufkommens nach Themenschwerpunkten 49
3.5.1 Analyse der Artikel nach Anzahl der berührten Themengebiete 49
3.5.2 Analyse der Größe einzelner Themengebiete und ihrer Kombinationen 50
3.5.3 Analyse der Entwicklung der Bedeutung einzelner Themengebiete von Publikationen über die Jahre 52
3.6 Zeitschriftenanalysen 55
3.6.1 Bestimmung der publikationsstärksten Zeitschriften 55
3.6.2 Bestimmung der Zeitschriften mit den meisten erhaltenen Zitationen 56
3.7 Autorenanalysen 58
3.7.1 Analyse der Entwicklung durchschnittlichen Anzahl der Autoren pro Artikel über die Jahre 58
3.7.2 Produktivste und meistzitierte Autoren 59
3.7.3 Autoren mit dem höchsten H-Index 60
3.7.4 Zitationsbeziehungen und Selbstzitierungen der meistzitierten Autoren 61
3.7.5 Analyse von Autorenkooperationen 62

4 Diskussion 65
4.1 Methodische Diskussion 65
4.1.1 Beurteilung der Datenquellen 66
4.1.2 Suchstrategie in der Datenbank 67
4.1.3 Qualitätskriterien der verwendeten szientometrischen Methoden und Werkzeuge 68
4.2 Inhaltliche Diskussion 71
4.2.1 Forschungsaufkommen zum Thema *Glioblastoma multiforme* 71
4.2.2 Zitationen in der Glioblastomforschung 72
4.2.3 Publikationsländer der Glioblastomforschung und ihre Kooperationen 74
4.2.4 Themenschwerpunkte der Glioblastomforschung 78
4.2.5 Bedeutung der Zeitschriften 79
4.2.6 Bedeutung der Autoren 80

5 Zusammenfassung 83

6 Englische Zusammenfassung / Abstract 86

7 Literaturverzeichnis 88

8 Veröffentlichungen 94
9 Lebenslauf 95
10 Danksagung 97
11 Eidesstattliche Erklärung 98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genetische Veränderungen primärer und sekundärer GBM, nach Brandes[41]. 7
Abbildung 2: Verteilung der Artikel über die Zeitperiode 32
Abbildung 3: Zitationszahl pro Zitationsjahr 33
Abbildung 4: Verteilung der Zitate nach Publikationsjahr über die Zeitperiode 34
Abbildung 5: Entwicklung der durchschnittlichen Zitationsrate der Publikationsjahre 35
Abbildung 6: Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses 36
Abbildung 7: Durchschnittliches Artikelleben 37
Abbildung 8: Absolute Publikationszahlen der Länder (Kartenanamorphote) 38
Abbildung 9: absolut erhaltende Zitate der Länder (Kartenanamorphote) 39
Abbildung 10: Durchschnittliche Zitationsrate der Länder (Kartenanamorphote) 40
Abbildung 11: H-Index der Länder (Kartenanamorphote) 41
Abbildung 12: Verteilung der Kooperationsartikel über die Jahre 42
Abbildung 13: Verteilung der Kooperationsartikel nach Anzahl der Kooperationsländer 43
Abbildung 14: Kooperationen benachbarter und nicht-benachbarter Länder 44
Abbildung 15: Internationale Kooperationen, Schwelle 25 46
Abbildung 16: Kooperationen internationaler Institute zum Thema GBM, Schwelle 15 Artikel 48
Abbildung 17: Verteilung der Artikel nach Anzahl der Themengebiete 49
Abbildung 18: Kombinationen der Themenschwerpunkte von GBM-Publikationen, Schwelle 100 Publikationen 51
Abbildung 19: Entwicklung der Bedeutung der Themengebiete über die Jahre 54
Abbildung 20:Top 15 Journals nach publizierten Artikeln 56
Abbildung 21: Top 15 Journals nach erhaltenen Zitaten 57
Abbildung 22: Durchschnittliche Anzahl der Autoren pro Artikel über die Zeitperiode 58
Abbildung 23 Top 10 Autoren nach Publikationszahl 59
Abbildung 24: Top 10 Autoren nach erlangten Zitaten 60
Abbildung 25: Top zehn Autoren nach H-Index 61
Abbildung 26: Gegenseitige und Selbstzitierungen der zehn meistzitierten Autoren, Schwelle 35 Zitierungen 62
Abbildung 27: Autorenkooperationen, Schwelle 25 Publikationen 64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ISI Web Tags 22
Tabelle 2: Matrix zur Länderkooperation 24
Tabelle 3: Zitationsanzahl der Publikationen eines Jahres über die Jahre (Beispiel). 25
Tabelle 4: Prozentualer Anteil der Zitationen eines Jahres an der Gesamtzitation (Beispiel). 26

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonucleinacid
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor, - Gen
etc.	et cetera
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
GBM	Glioblastoma multiforme
GDP	Gross Domestic Product, entspr. Bruttoinlandsprodukt
Gy	Gray
ICD-O I	International Classification of Diseases for Oncology
Id	Identifizierungsnummer
ISI	Institute for Scientific Information
JCR	Journal Citation Report
lat.	lateinisch
LOH	Loss Of Heterozygocity
MAb	Mouse Antibodies
MDM2	Mouse Double Minute-Gen 2
MeSH	Medical Subject Headings
MGMT	O-Methylguanine Methyltransferase-Gen
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NLM	National Library of Medicine
o.ä.	oder ähnlich, -er, -e, -es
o.g.	oben genannt, -er, -e, -es,
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
SCIE	Science Citation Index Expanded
sog.	so genannt, -er, -e, -es
Tab.	Tabelle
TKI	Tyrosinkinase Inhibitoren
TMZ	Temozolomid
TP53	Tumor Protein 53, Tumor Protein 53-Gen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation
WoS	Web of Science
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Historisches

Der Begriff *Glioblastoma multiforme* wurde Ende der 20er Jahre des letzten Jahrhunderts von den US-amerikanischen Neurologen Percival Bailey und Harvey Cushing geprägt. Sie untersuchten in ihrem 1926 veröffentlichten Werk „*A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis“* die bis dahin mit dem einheitlichen Virchow'schen Begriff „Gliom“ benannte Gruppe der Hirntumoren und unterschieden und ordneten sie als erste entsprechend ihrer histologischen und prognostischen Merkmale [1].
Bailey und Cushing nahmen an, dass sich die Zellen dieses Tumors aus den unreifen Vorläuferzellen der Glia, den Glioblasten, entwickeln, und fügten das Attribut „multiforme“ (*lat.: vielgestaltig*) wegen seines heterogenen makroskopischen Aspektes hinzu. Somit wurde der 1914 von Mallory eingeführte Name „Spongioblastom“ für diesen Tumor abgelöst. Der deutsche Neuropathologe Hans-Joachim Scherer war der erste, der im Jahre 1940 erkannte, dass man ein in gesundem Hirnparenchym entstehendes von einem sich aus einem Astrozytom entwickelnden GBM unterscheiden kann und führte die Begriffe des primären und des sekundären GBM ein [2].

1.2 Klassifikation

Das Glioblastom gehört zur Gruppe der Gliome. Ihre am weitesten verbreitete Klassifikation ist die der World Health Organisation, auch die deutschen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie beziehen sich auf sie [3]. Die WHO-Klassifikation der Hirntumoren orientiert sich an der Zellart, von der die Entwicklung des Tumorgewebes ausgegangen ist. Entsprechend ordnet man Gliome einer der folgenden drei Entitäten zu: Astrozytome, oligodendrogliale Tumoren und ependymale Tumoren.

Diese Klassen werden entsprechend ihres Malignitätsgrades, welcher anhand histologischer Merkmale beurteilt wird, weiter differenziert. Grad I beschreibt danach

einen Tumor, der als benigne einzustufen ist, Grad II und III beschreiben zunehmend maligne Tumoren und bei Tumoren des Grades IV liegt die restliche Lebenserwartung unbehandelt in der Regel bei 9-12 Monaten. [4]

Das Glioblastom ist ein Grad IV - Astrozytom. Es ist definiert als ein anaplastisches Astrozytom (Grad III), welches zusätzlich Nekrosen und / oder Blutungen wegen seiner starken Vaskularisierung aufweist [5]. Man unterscheidet das primäre vom sekundären Glioblastom. Das primäre entwickelt sich direkt aus vorher gesundem Hirngewebe. Das sekundäre Glioblastom entsteht auf dem Boden eines diffusen (WHO-Grad II) oder anaplastischen (WHO-Grad III) Astrozytoms. Wegen der hohen Entdifferenzierung des Gewebes und der schlechten Prognose gehört das Glioblastom zur Gruppe der Grad IV–Tumoren der WHO-Tumorklassifikation. Das Glioblastom wird in der internationalen Krankheitsklassifikation für Onkologie (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) mit der Nummer 9440/3 bezeichnet [6].

1.3 Epidemiologie

Gliome stellen mit einer Inzidenz von 5-6/100.000 jährlich [3] und einem Anteil von ca. 70% die weltweit häufigste Art des Hirntumors da [7]. Unter ihnen steht das Glioblastom mit ca. 65% wiederum an erster Stelle [8], es macht weltweit 25% aller Tumoren des ZNS aus und hat eine jährliche Inzidenz von ca. 2/100.000 in Europa [9] und 3/100.000 in den USA [10]. Männer sind etwa 1,5 mal häufiger betroffen als Frauen [9]. Das mediane Erkrankungsalter liegt in den USA bei 64 Jahren [11], 60% der neu diagnostizierten Patienten sind zwischen 55 und 74 Jahre alt. In dieser Altersgruppe liegt die Inzidenz bei ungefähr 4/100.000 jährlich [9]. Das GBM hat damit das höchste durchschnittliche Erkrankungsalter aller Gliome [11]. Kleihues und Ohgaki geben abweichend davon als mittleres Erkrankungsalter für das primäre GBM 50 bis 55 Jahre, für das sekundäre 40 Jahre an [4, 12]. In höher entwickelten Ländern tritt das GBM scheinbar häufiger auf [13], allerdings könnte dies in voneinander abweichenden diagnostischen Möglichkeiten in den einzelnen Ländern begründet liegen. Daten des amerikanischen Hirntumorregisters zeigen, dass das GBM dort in der weißen Bevölkerung gut doppelt so häufig auftritt wie in der schwarzen [10]. Bei Kindern stellen Tumoren des zentralen Nervensystems nach Leukämien die größte Gruppe der Krebserkrankungen dar. Astrozytome haben mit

ca. 40% einen hohen Anteil an dieser Zahl, allerdings macht das GBM nur insgesamt 2 bis 3% der kindlichen ZNS-Tumoren aus [14].

1.4 Ätiologie

Bisher konnten zwei Ursachen für das Entstehen eines *Glioblastoms* identifiziert werden: Hohe Dosen ionisierender Strahlung und seltene genetische Mutationen mit hoher Penetranz, die mit dem Li-Fraumeni-Syndrom und dem Turcot-Syndrom assoziiert sind[15]. Mehrere Studien haben bestätigt, dass eine familiäre Häufung von Glioblastomen existiert, auch erkrankte eineiige Zwillingspaare sind bekannt [16]. Bisher konnte jedoch kein für die Entwicklung eines GBM verantwortlicher Genort identifiziert werden. Ob es sich um ein multifaktoriell oder um ein autosomal rezessiv vererbtes Gen handeln könnte, ist nicht klar[17, 18].

Lediglich für ionisierende Strahlung konnte eine deutliche Assoziation mit dem Glioblastom gefunden werden. Therapeutisch eingesetzte ionisierende Strahlung spielt in diesem Zusammenhang die größte Rolle [19]. Hodges et al. konnten zeigen, dass die Anzahl früher bestrahlter Personen unter Patienten mit GBM im Vergleich zur Bevölkerung erhöht war [20]. Auch Kinder, die wegen einer Leukämie strahlentherapeutisch behandelt wurden, entwickelten häufiger Gliome, meist innerhalb der folgenden zehn Jahre [21]. Dies gilt sowohl für primäre, als auch für sekundäre Tumoren.

Dieser Zusammenhang entwickelt gerade für den klinisch tätigen Arbeitsmediziner eine große Relevanz, da der häufige Einsatz ionisierender Strahlung im Krankenhaus an den Strahlenschutz des medizinischen Personals vor Ort besondere Anforderungen stellt. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass in den USA Arbeiter in Einrichtungen mit nuklearer Aktivität, wie z.B Atomkraftwerke, ein höheres relatives Risiko für die Entstehung eines Gehirntumors haben[22, 23], und auch für Piloten gibt es Hinweise, dass die erhöhte kosmische Strahlung, der sie ausgesetzt sind, hier zu einer höheren Inzidenz führt [24, 25].

1.5 Biologie und Pathologie

Glioblastome bestehen aus dedifferenzierten, neoplastisch veränderten Astrozyten. Im gesunden Organismus bilden die Astrozyten zusammen mit den

Oligodendrozyten und den Ependymzellen – welche ebenfalls Vorläufer für Gliome sein können – die Makroglia des ZNS, welche aus embryonalem Ektoderm entstanden ist. Astrozyten nehmen wichtige Stütz- und Transportfunktionen innerhalb des Nervensystems wahr. Bei der immunhistochemischen Anfärbung des für sie spezifischen *glial fibrilary acidic proteins,* aus welchem die ihnen Stabilität verleihenden Intermediärfilamente bestehen, erkennt man ihr sternförmiges Aussehen, welches ihnen den Namen gab. Astrozyten sind sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz des ZNS zu finden. Sie füllen den Raum zwischen den Nervenzellen, umscheiden Synapsen und marklose Axone und bilden an der Oberfläche des ZNS und um Blutgefäße herum die Gliagrenzmembran. Sie sind durch *Gap junctions* miteinander verbunden und bilden ein das gesamte ZNS durchdringendes Netz.

Man unterscheidet das primäre vom sekundären GBM. Primäre Glioblastome entstehen innerhalb relativ kurzer Zeit, zu ca. 50% innerhalb von drei Monaten [12], de novo. Bei ihnen gibt es keinen Hinweis auf eine vorausgegangene geringergradige Entartung oder andere Pathologien des glialen Gewebes. Sie machen ca. 80% aller Glioblastome aus[26].

Die weniger häufigen sekundären Glioblastome betreffen vorwiegend jüngere Patienten und entwickeln sich über einen längeren Zeitraum aus einer weniger malignen Vorstufe, dem differenzierten (WHO-Grad II) oder dem anaplastischen (WHO-Grad III) Astrozytom. 70% aller differenzierten Astrozytome (WHO II) entwickeln sich trotz Behandlung innerhalb von 5-10 Jahren nach Diagnosestellung in ein anaplastisches Astrozytom (WHO III) oder in ein GBM. Sekundäre Glioblastome sind daher in der Regel Rezidive weniger maligner Vorstufen, jedoch bedeutet der Begriff „sekundär“ hier nicht - wie heute sonst in der onkologischen Terminologie üblich - dass es sich um eine metastatische Läsion handelt. Da Glioblastome in den seltensten Fällen als Metastase auftreten und die Gefahr einer Verwechslung in diesem besonderen Zusammenhang damit gering ist, konnte dieser Begriff beibehalten werden.

Die Unterscheidung in primäre und sekundäre Glioblastome war ursprünglich in erster Linie eine klinische, histologisch ist sie schwer zu treffen[27]. Man hat in den letzten Jahren jedoch entdeckt, dass es tatsächlich grundsätzliche Unterschiede in den molekulargenetischen Veränderungen dieser beiden Entitäten gibt.

1.5.1 TP53

TP53 ist ein Transkriptionsfaktor, der über die Regulation von Genen in den Zellzyklus eingreift und die Apoptose induziert [28]. Eine Mutation von TP53 kann durchschnittlich in 25-30% der GBM gefunden werden [29, 30]. Untersucht man diese getrennt, findet man die Mutation selten in den primären Glioblastomen (<10%) und häufig in den sekundären (>65%) [31]. Die Anhäufung des Proteins TP53 in den Zellen findet man noch häufiger als die Mutation [32], in >90% der sekundären Glioblastome und in 35% der primären tritt das Protein vermehrt auf [31]. Diese Zahl ist insofern plausibel, als die Mutation von TP53 ein typisches Merkmal niedrigmaligner Astrozytome ist, aus denen das sekundäre *Glioblastom* sich entwickelt [8]. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass die Zahl der Zellen mit einer TP53 Anhäufung im Verlauf der Erkrankung steigt, was auf die klonale Vermehrung einzelner dieser Zellen schließen lässt [33].

1.5.2 MDM2

Das *mouse double minute 2*-Gen (MDM2) codiert ein Protein, welches über eine spezifische Bindungsstelle TP53 bindet und inaktiviert. In gesunden Zellen führt der Anstieg dieses Proteinkomplexes über eine negative Rückkopplung zu einer verminderten Expression des MDM2-Gens und einer verminderten Aktivität des TP53-Gens[34]. Nur das freie TP53 kann einen erneuten Eintritt der Zelle in die S-Phase verhindern und die Apoptose einleiten. Eine sich der Rückkopplung entziehende Überexpression des MDM2-Gens und die damit überhöhte Aktivität des MDM2-Proteins kann also durch die Bindung zu vieler TP53-Proteine das Eintreten der Zelle in die Apoptose verhindern[35]. (Eine alleinige Vervielfältigung des MDM2-Proteins fand man in <10% der Glioblastome, hauptsächlich in primären GBM ohne PT53-Mutation.) Eine Überexpression des MDM2-Gens konnte in über 50% der primären GBM gefunden werden [36]. In sekundären GBM ist eine vermehrte Expression von MDM2 nur bei <10% zu finden. Damit sind diese Veränderungen ein typisches Merkmal des primären Glioblastoms.

1.5.3 EGFR

Ebenfalls an der Regulation des Zellzyklus und der Apoptose beteiligt ist das *endothelial growth factor receptor*–Gen (EGFR-Gen). In mehr als zwei Dritteln der

Glioblastome findet man eine Vervielfältigung oder Überexpression dieses Gens, die zu einer Erhöhung der Proliferation und einer Erniedrigung der Apoptoserate dieser Zellen führt und damit die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung erhöht [37, 38]. GBM-Zellen mit einer EGFR-Vervielfältigung zeigen typischerweise einen Verlust von Chromosom 10 [39]. Bei Untersuchungen wurde in 39% der primären GBM eine Vervielfältigung von EGFR gefunden, sie alle wiesen auch eine EGFR-Überexpression auf. In sekundären GBM traten sie nicht auf [40] oder zu einem geringen Prozentsatz [41]. Somit scheint auch dies ein Unterschied der Pathogenese der einzelnen Tumorentitäten zu sein. In einer weiteren Untersuchung zeigte nur eines von 49 GBM mit EGFR Überexpression eine Mutation von TP53 [31] . Diese beiden Veränderungen scheinen sich also auszuschließen.

1.5.4 LOH 10 / PTEN

Loss of heterozygosity (LOH) auf dem langen oder kurzen Arm des Chromosom 10 oder der komplette Verlust dieses Chromosoms stellen mit Anteilen zwischen 60% und 70% [41] die häufigste Veränderung in unselektierten Glioblastomen dar, im primären GBM überwiegt ihr Anteil um wenige Prozentpunkte [32, 42, 43] (Abbildung 1). Das Tumorsuppressorgen PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) auf dem langen Arm des Chromosom 10 ist in ca. 30% der primären und nur in ca. 4% der sekundären GBM mutiert.

1.5.5 MGMT

Das O-methylguanine methyltransferase-Gen codiert für ein DNA Reperatur-Protein, welches die Zellen unempfindlich gegen alkylierende Substanzen und damit resistent gegen Nitroseharnstoffe und andere alkylierende Chemotherapeutika, wie z.B. Temozolomide (TMZ) macht. Die Hypermethylation seiner Promotorregion führt zum Funktionsverlust des Gens. Sie konnte in ca. 50% der Glioblastome identifiziert werden [44] und führt bei den betroffenen Patienten zu einem verlängerten progressionsfreien Intervall und zu einer längeren Lebenserwartung, sofern sie mit Nitroseharnstoffen behandelt werden [45]. Dies ist bisher das einzige molekulare Merkmal, welches von klinischer Relevanz ist und eine Einschätzung des weiteren Verlaufs der Erkrankung erlaubt.

Abschließend kann man festhalten, dass es einige deutliche genetische Unterschiede zwischen primären und sekundären GBM gibt. Die primären Glioblastome weisen häufiger eine Überaktivität des EGFR-Gens, PTEN-Mutationen, und seltener eine Vervielfältigung von MDM2 auf, während in den sekundären häufiger eine Mutation von TP53 nachzuweisen ist, die anderen genetischen Veränderungen jedoch seltener auftreten (Abbildung 1). Aus diesem Grunde wurde vorgeschlagen, das primäre und das sekundäre GBM als zwei völlig unterschiedliche Tumorentitäten zu begreifen [46]. Dabei wird jedoch die nicht geringe Zahl an GBM außer Acht gelassen, die gar keine der oben genannten Veränderungen aufweisen und sich somit keiner der beiden neu definierten Entitäten zuordnen lassen würden. Darüber hinaus wirft die Tatsache, dass außer für die Hypermethylation des MGMT-Promotors bisher für keine der oben beschriebenen genetischen Veränderungen ein klinisches Korrelat gefunden werden konnte, welches eine therapeutische Konsequenz oder einen prognostischen Wert hat, die Frage auf, welche Relevanz diese Unterscheidung hätte [44]. Es ist jedoch vorstellbar, dass durch ein profunderes Verständnis der Pathologie des GBM in den kommenden Jahren neue molekulare Veränderungen in primären und sekundären GBM gefunden werden oder schon bekannte eine Umdeutung erfahren, so dass das Begreifen dieser beiden als zwei verschiedene Tumorarten in der Zukunft größere Bedeutung erlangen könnte.

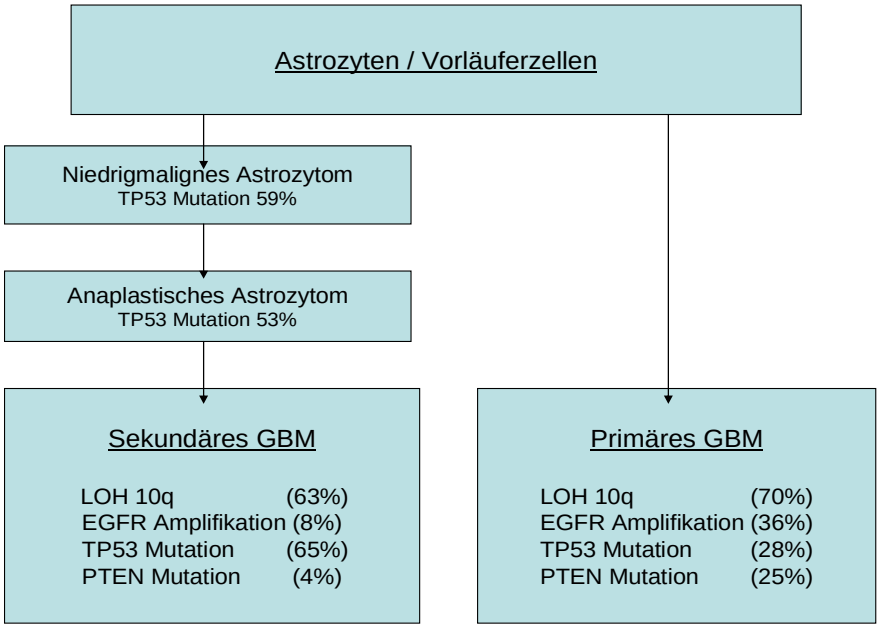

Abbildung 1: Genetische Veränderungen primärer und sekundärer GBM, nach Brandes[41].

1.6 Diagnose

Typische Erstsymptome eines GBM sind fortschreitende neurologische Defizite. Je nach Lokalisation treten Krampfanfälle und Kopfschmerzen auf, oft begleitet von Veränderungen der Persönlichkeit [41]. In vielen Fällen wird die Diagnose erst einige Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt, da besonders Kopfschmerzen und unklare motorische Schwäche die Patienten häufig erst spät zu einem Arztbesuch bewegen. Bis heute gibt es kein geeignetes Screening-Verfahren für Hirntumoren. Jede neu aufgetretene Epilepsie und jedes neurologische Defizit müssen deshalb mit Hilfe einer Bildgebung wie MRT oder CT abgeklärt werden.

Zur Diagnosesicherung bei Glioblastomen sind MRT-Aufnahmen am besten geeignet. Die Prozedur umfasst eine axiale T1-gewichtete Aufnahme ohne Kontrastmittel, zusätzlich T1-gewichtete Aufnahmen mit dem Kontrastmittel Gadolinum in jeder der drei Achsen und T2-gewichtete FLAIR-Aufnahmen (Fluid Attenuation Inversion Recovery), axial oder koronar [47]. Diese Bilder ermöglichen eine ungefähre Beurteilung der Tumorausbreitung und des umgebenden Ödems. In der Gadolinium-T1-Wichtung erscheint das GBM als iso-hypointenses Areal mit unregelmäßiger Kontrastmittelanreicherung, die sich häufig ringförmig darstellt. In der T2 und FLAIR-Wichtung stellt es sich als hyperintense Struktur dar. Die tatsächliche Ausbreitung der Tumorzellen geht meist über das so sichtbar gemachte Areal hinaus.

Eine andere Möglichkeit der Diagnosesicherung ist die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS), welche verschiedene Arten von Hirngewebe durch spektroskopische Messung ihres Anteils an N-acetyl-Aspartat und Kreatinin (erniedrigt in Tumorzellen) sowie Cholin und Laktat (erhöht in Tumorzellen) unterschiedlich darstellt. Mit Hilfe von MRS kann die Infiltration von Tumoren besser sichtbar gemacht werden, außerdem kann gleichzeitig die metabolische Aktivität des Gewebes beurteilt werden, ein für die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung wichtiger Parameter. Im Anschluss an die Bildgebung sollte mittels bioptischer Probeentnahme eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgen [3].

Ein primäres GBM ist gekennzeichnet durch eine kurze Krankheitsgeschichte und ein bioptisch gesichertes, voll ausgeprägtes Glioblastom. Bekannte Vorläufertumoren und eine längere Krankheitsgeschichte hingegen definieren das sekundäre GBM.

Zum Staging gehören eine gründliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung, sowie das in den meisten Fällen bereits durchgeführte MRT des

Gehirns. Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren metastasiert das GBM selten außerhalb des ZNS [46].

1.7 Behandlung

Nach der Sicherung der Diagnose werden Patienten mit GBM in einem multimodalen Ansatz chirurgisch und im Anschluss daran radiochemotherapeutisch behandelt [48]. Die meisten Patienten entwickeln nach der Therapie jedoch entweder ein Rezidiv oder – wenn der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte - eine Tumorprogression [49]. Daher wird nach neuen Behandlungsmöglichkeiten gesucht, die eine gezieltere und nachhaltigere Therapie des GBM versprechen.

1.7.1 Operation

Die Operation ist der erste Schritt in der Behandlung eines Glioblastoms, ihr Ziel ist immer die komplette bzw. die größtmögliche Entfernung des Tumorgewebes. Wegen des stark infiltrativen Wachstums des Tumors ist dies jedoch fast nie möglich, mit einer weiteren Tumorprogression ist immer zu rechnen. Eine Reduktion des Tumorgewebes, die intrakranielle Druckentlastung und eine Minderung sich daraus ergebender Symptome stehen daher im Vordergrund, um eine Verbesserung der Lebensqualität und im besten Falle eine verlängerte Lebenserwartung zu erreichen.
Tatsächlich scheint es so zu sein, dass ein großes Resektionsvolumen das Langzeitüberleben positiv beeinflusst [50, 51]. Das 18-Monats-Überleben von Patienten mit totaler Resektion lag in der RTOG/ECOG-Studie bei 34% während es bei Patienten mit Teilresektion bei 25% und bei lediglich bioptierten Patienten nur bei 15% lag [52]. Ähnliche Ergebnisse wurden in weiteren Untersuchungen erzielt, so dass die Größe des nach Operation bestehenden Tumors als wichtiger prognostischer Faktor bezüglich des Überlebens gewertet werden muss. Des weiteren korreliert eine nach der Operation bestehende Restsymptomatik negativ mit der Lebenserwartung [53].
Auch bei Patienten mit einem Rezidiv nach bereits erfolgter chirurgischer Tumorentfernung scheint eine erneute Operation die mittlere Überlebenszeit zu verlängern und das Ansprechen auf Radio- und Chemotherapie zu erhöhen [54].

Die Sterblichkeit nach einer solchen Operation variiert zwischen 2,5% in hoch spezialisierten Zentren und 4,9% in weniger spezialisierten Einrichtungen [55].

1.7.2 Bestrahlung

Die adjuvante Radiotherapie, mit der innerhalb der ersten sechs Wochen nach operativer Resektion des Tumors begonnen werden sollte, führt zu einer deutlich verlängerten Überlebenszeit und gehört daher zur Standardtherapie des Glioblastoms [56]. Dabei werden über einen Zeitraum von sechs Wochen in 30 Einzelfraktionen bis zu 60 Gy verabreicht. Bestrahlt wird ein Bereich der zwei bis drei Zentimeter über das Areal hinausgeht, welches sich in der präoperativen kontrastmittelgestützten Bildgebung durch Anreicherung dargestellt hat. Eine Bestrahlung des ganzen Gehirns ist nur indiziert bei multifokalen Gliomen, Tumorwachstum über die Mittellinie hinaus und multiplen Läsionen in beiden Hemisphären. Die Radiotherapie führt gegenüber alleiniger Operation und Operation mit anschließender Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Lebenserwartung. Verglichen mit Best Supportive Care (BSC), einer palliativen Versorgung, deren Schwerpunkt auf dem Komfort des Patienten liegt und nicht auf der Effektivität der Behandlung, die ggf. mit die Lebensqualität beeinflussenden Maßnahmen verbunden wäre, verdoppelt sich die Lebenserwartung im Durchschnitt sogar auf 9 bis 10,5 Monate [57, 58]. Hyperfraktionierung sowie Brachytherapie zeigten in Studien keine signifikant verbesserte Lebenserwartung [59]. Im Anschluss an eine Brachytherapie waren sogar vermehrt Reinterventionen wegen einer symptomatischen Radionekrose nötig [60, 61]. Auch durch zusätzliche stereotaktische Radiotherapie, bei der durch multiple einfallende Strahlenbündel mit ihrem Schnittpunkt im Tumorbereich eine intensive Bestrahlung des Tumors bei verringerter Belastung des umgebenden Gewebes erreicht werden soll, konnte bisher keine Verbesserung, sondern ebenfalls eher eine erhöhte Toxizität erreicht werden [62].

Der Effekt einer wiederholten Bestrahlung bei Patienten mit rezidivierendem Glioblastom ist bisher noch nicht ausreichend mit Daten belegt worden, aber in selektierten Patientengruppen konnte hiernach bereits in bis zu 45% der Patienten eine Verbesserung der anschließenden Lebensqualität gezeigt werden [63].

1.7.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie hat in der Behandlung des Glioblastoms lange keine große Rolle gespielt, weil durch den Einsatz der seit den 1970ern eingesetzten Nitroseharnstoffe keine deutliche Verbesserung des Behandlungsergebnisses erzielt werden konnte. 2005 fanden Stupp et al. jedoch heraus, dass Temozolomide (TMZ), ein alkylierendes Zytostatikum, welches oral gut verfügbar und liquorgängig ist sowie kaum Nebenwirkungen wie Suppression des Knochenmarks und gastrointestinale Beschwerden hat, in Kombination mit Radiotherapie das Überleben bei GBM-Patienten signifikant verlängert, ohne ihre Lebensqualität zu senken [64, 65]. TMZ hemmt über die Methylierung der O^6-Methylguanyl-Methyltransferase den Zellzyklus der Zelle und bewirkt dadurch die Induktion der Apoptose [66]. Es wurde im Rahmen einer internationalen randomisierten Studie mit 573 Patienten die eine Hälfte alleine mit Radiotherapie behandelt, während der anderen während der Radiotherapie und im Anschluss daran über mehrere Zyklen zusätzlich Temozolomide verabreicht wurde. Die Gruppe mit TMZ wies eine 2-Jahres-Überlebensrate von 24% auf, während sie in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie nur bei 10% lag. Die Kosten der Behandlung mit TMZ sind zwar hoch, jedoch sind sie, bezogen auf jedes durch sie gewonnene Lebensjahr, mit anderen in der Onkologie eingesetzten Chemotherapeutika vergleichbar [67]. Daher gehört der Einsatz von TMZ während und nach der Radiotherapie bei kurativen sowie bei palliativen Ansätzen heute zur Standardtherapie des GBM [3, 64].

1.7.4 Neuere Ansätze in der Therapie

Trotz operativer, strahlen- und chemotherapeutischer Behandlung haben GBM-Patienten heute eine sehr schlechte Prognose. Es muss deswegen intensiv nach neuen Therapieoptionen gesucht werden:

1.7.4.1 Stammzellen und virale Vektoren

Ein Ziel neuerer Behandlungsansätze ist es, mit Hilfe von Vektoren Apoptose-induzierende Gene direkt in die Tumorzellen zu bringen[68]. Man hofft, dass durch ihren Einsatz die Rezidiventwicklung, welche später häufig an der selben Stelle, vermutlich ausgehend von in das normale Hirnparenchym diffus eingewanderten Tumorzellen, stattfindet, verhindert oder zumindest deutlich verzögert werden kann

[69]. Eine Möglichkeit hierzu bieten Vektoren viralen Ursprungs, welche hauptsächlich aus Retro-, Adeno- oder Herpes-simplex-Viren Typ 1 gewonnen werden[70], eine andere Möglichkeit bieten Stammzellen, die durch von den Tumorzellen produzierte Chemokine und Wachstumsfaktoren angelockt werden[71] und dort ebenfalls die Apoptose der Tumorzellen auslösen[72]. Im Tierversuch sind diese Ansätze weit fortgeschritten, am Menschen werden sie bisher jedoch nicht eingesetzt, da das mit dem breiten Spektrum der möglichen Nebenwirkungen der Vektoren verbundene Risiko, im Besonderen der viralen, noch sehr groß ist und auch das Verständnis der Stammzellbiologie noch zu lückenhaft ist [72].

1.7.4.2 Hemmung der Angiogenese

Das Glioblastom ist gekennzeichnet durch seine starke Vaskularisierung[73], s. 1.2. Daher nimmt man an, dass das Unterbinden der Fähigkeit zur Angiogenese, dem Wachstum neuer Kapillaren ausgehend von bereits bestehenden, ein vielversprechender Ansatz zur Hemmung des Wachstums und zur Senkung der Aggressivität des GBM ist[74]. Einige neue Studien versuchen dieses Ziel über eine Hemmung des *vascular endothelial growth factors* (VEGF), welcher in Folge einer Hypoxie von den Zellen des wachsenden Tumors vermehrt gebildet wird und den potenteste Induktor der Angiogenese darstellt[75], und über die Blockade des *endothelial growth factor receptor* (EGFR) zu erreichen. Hierfür wurden in der Mehrzahl der Fälle monoklonale Antikörper (MAb) eingesetzt [76]. Es konnten vielversprechende Ergebnisse mit einer deutlich verminderten Angiogenese und einem reduzierten Tumorwachstum erzielt werden [77-79], jedoch stellt die nur eingeschränkt zu überwindende Blut-Hirn-Schranke eine große Hürde für das Wirken der MAbs dar, so dass sie bisher in der Behandlung des GBM keine klinische Anwendung finden. Bevorzugten Einsatz finden *Tyrosinkinase-Inhibitoren* (TKI), die ebenfalls ein neueres Verfahren zur Hemmung der Tumor-Angiogenese darstellen. Ihr Einsatz basiert auf ihrer Fähigkeit, die Zell-Zell-Interaktion und verschiedene Signalwege zu behindern und somit das Tumorwachstum zu beeinträchtigen [80, 81]. Einen großen Vorteil dieser und ähnlicher Verfahren stellt die Möglichkeit der genauen Abstimmung der eingesetzten Substanzen auf die speziellen angiogenetischen Charakteristika und die molekularen Mechanismen des jeweiligen Tumors dar [82].

1.7.4.3 BNCT

Das Prinzip der *Boron Neutron capture Therapy* (BNCT), welches bislang nur in Studien angewandt wurde und sehr teuer ist, besteht in der Administration einer Substanz, z.B. Boron-phenylalanin, welche die Blut-Hirn-Schranke überwindet und sich selektiv in den Tumorzellen anreichert. Diese Substanz reagiert mit externer niedrigenergie-Neutronenstrahlung und zerfällt, was zur Zerstörung von Proteinen und Nukleinsäuren innerhalb der Tumorzellen und damit zu ihrem Untergang führt [41, 83].

1.8 Prognose und Langzeitüberleben

Die durchschnittlich verbleibende Überlebenszeit nach der Diagnosestellung liegt beim Glioblastom trotz modernster Behandlung nur bei ca.12 bis 15 Monaten [84]. In den USA leben 30% der Patienten nach Diagnosestellung noch ein Jahr oder länger - das heißt 70% der Patienten sterben innerhalb des ersten Jahres - 5% überleben mindestens drei Jahre und lediglich 3% der Erkrankten leben fünf Jahren nach der Diagnosestellung noch[10]. Je höher das Alter der Erkrankten desto schlechter ist auch die Prognose, jüngere Patienten ohne Vorerkrankungen haben eine deutlich längere durchschnittliche Überlebenszeit [7]. Trennt man die Patienten nach Altersgruppen auf, so erhält man für die Gruppe der über 65jährigen eine 2-Jahres-Überlebensrate von ca. 2%, für die Gruppe der unter 45-Jährigen beträgt sie 30% [10]. Hierbei ist kein Unterschied zwischen Männern und Frauen festzustellen. Patienten mit einem Überleben von mehr als 36 Monaten werden zu den Langzeitüberlebenden gezählt. In einer Untersuchung von Krex et al. wiesen sie mit 74% deutlich häufiger als andere Patienten die Hypermethylation des MGMT-Promotors auf (s.1.5.5). Hinsichtlich der Faktoren, Umwelt, Arbeit und sozioökonomischer Status wiesen sie keine Unterschiede zu den Patienten auf, die nicht zu den Langzeitüberlebenden gehören, aber auch bei ihnen war das Alter bei Diagnosestellung mit durchschnittlich 51 Jahren deutlich niedriger als in unselektierten Patientengruppen [44].

1.9 Ziele und Fragestellung dieser Untersuchung

Über 40% der zum Thema Glioblastoma multiforme publizierten Arbeiten wurden in den letzten fünf Jahren veröffentlicht (s. 3.1). Diese explosionsartige Zunahme wissenschaftlicher Arbeit, die in allen Bereichen der Medizin zu verzeichnen ist, erlaubt nicht mehr, ohne wissenschaftliche Hilfsmittel einen strukturierten Überblick über die erschienenen Arbeiten zu behalten und sie qualitativ zu bewerten. Dies ermöglichen die im Folgenden angewendeten Werkzeuge der Szientometrie. Die Szientometrie, das „Messen der Wissenschaft“, bedient sich wissenschaftlicher Methoden, um qualitative und quantitative Aussagen über Publikationen anhand ihrer bibliographischen Daten zu machen.
In der vorliegenden Arbeit wurden zum ersten Mal die Daten aller im Zeitraum von 1929 bis 2008 veröffentlichten Arbeiten zum Thema Glioblastoma Multiforme mit Hilfe szientometrischer Verfahren ausgewertet.

Die Ziele im Einzelnen sind:

1. Die Entwicklung des Publikationsaufkommens zum *Glioblastoma multiforme* vom Beginn des Auswertungszeitraumes bis 2008 nachzuzeichnen.

2. Die Entwicklung der Zahl der Zitate und der Zitationsgewohnheiten in den internationalen Publikationen sowie die Bedeutung der wissenschaftlichen Relevanz einzelner Jahre darzustellen.

    - Die Entwicklung der jährlich erfolgten Zitierungen und die Zahl der auf die einzelnen Publikationsjahre entfallenden Zitierungen werden absolut und relativ zur Publikationszahl ermittelt.
    - Die Veränderung der Größe der Literaturverzeichnisse über die Jahre wird untersucht.

3. Den Beitrag der einzelnen Staaten zum weltweiten Publikationsaufkommen zum Thema GBM zu beschreiben und wissenschaftliche Kooperationen

zwischen zwei oder mehreren Staaten zu identifizieren und zu untersuchen. Hierfür wird.

- die Produktivität der einzelnen Länder ermittelt.
- anhand der absoluten und durchschnittlichen Zitationszahl, die auf die Staaten entfällt, sowie ihres H-Index die Qualität ihrer Publikationen bewertet.
- die internationale wissenschaftliche Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Publikationsländern mittels detaillierter Kooperationsanalysen quantifiziert und qualifiziert.

4. Zu analysieren, in welchen wissenschaftlichen Zeitschriften die für das Thema GBM am relevantesten Publikationen veröffentlicht werden.
   - Dabei soll gezeigt werden, welche Zeitschriften am produktivsten sind, welche insgesamt am häufigsten zitiert werden und welche die meistzitierten Publikationen veröffentlichen.

5. Die thematischen Schwerpunkte, welche Publikationen zum *Glioblastoma multiforme* aufweisen, aufzuzeigen und ihre Bedeutung über den gesamten Publikationszeitraum darzulegen.
   - Dazu werden die Anzahl der Themengebiete der einzelnen Publikationen sowie die Häufigkeit und die Art ihrer Kombinationen untersucht.
   - Es wird die Entwicklung der Bedeutung der wichtigsten Themengebiete über den Veröffentlichungszeitraum nachvollzogen.

6. Mittels bibliographischer Angaben die Bedeutung der Autoren im Allgemeinen und Besonderen zu untersuchen.
   - Die durchschnittliche Zahl der Autoren, die an einer Publikation arbeiten, wird untersucht.
   - Die wichtigsten Autoren zum Thema GBM werden anhand ihrer Produktivität sowie ausgewählter Zitationsanalysen ermittelt.

- Netzwerke von Autoren hinsichtlich Zitationen und Publikationen werden aufgezeigt und analysiert.

2 Material und Methoden

Die Datenrecherche dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe der wissenschaftlichen Online-Datenbank „Web of Science“ (WoS) von *Thomson Scientific*, zuzuordnen dem *Institute for Scientific Information*. Die große Datenbank „PubMed“-Online wurde nicht zur Datengewinnung herangezogen, da sie nicht die Möglichkeit der qualitativen Analyse der Daten, wie z.B. Zitationsanalysen, bietet.

2.1 Datenquellen

2.1.1 Institute for Scientific Information und ISI Web of Knowledge

Das „ISI Web of Knowledge“ ist eine wissenschaftliche Suchplattform und Bibliothek, die den Zugriff auf eine Vielzahl von Publikationen, Zeitschriften und Internetseiten zu einschlägigen Themen ermöglicht. Dank umfangreicher Rechercheoptionen ist es möglich, umfangreiche Datenerhebungen vorzunehmen. Dieses Angebot wird weltweit täglich von ca. 150.000 Besuchern in 3.500 wissenschaftlichen Instituten genutzt. Das „Institute for Scientific Information“ (ISI) wurde 1960 in Philadelphia, USA; von dem Amerikaner Dr. Eugene Garfield gegründet. Garfield war einer der Begründer der Szientometrie, er entwickelte den *Science Citation Index* (Zitationsindex) und war maßgeblich an der Entstehung des Impact-Faktors mitbeteiligt. Im Jahre 1992 erwarb *Thomson Scientific & Healthcare*, eine Firma für Software und Informationsdienstleistungen, das Institut und benannte die Datenbank in *Thomson Scientific* um. Nach einer Konzernfusion mit der *Reuters Group PLC* im Jahre 2008 entstand der Name *Thomson Reuters* [85].

2.1.2 ISI Web of Science

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden mit Hilfe der Funktionen des „Web of Science“ (WoS) gewonnen. Diese Datenbank ist ein Teil des „ISI Web of Knowledge“ (ISI) und bietet über den *Science Citation Index Expanded*, den *Social Sciences Citation Index* und den *Arts and Humanities Citation Index* Zugriff auf Publikationen in den Bereichen der Naturwissenschaften, Geisteswissenschaften,

Sozialwissenschaften und der bildenden Künste. Im Anschluss an die Suche lassen sich die gefundenen Daten mittels verschiedener Werkzeuge analysieren und differenzieren.

Bis heute sind Daten aus über 9.000 weltweit erscheinenden Fachzeitschriften, die für ihren Einschluss in die Datenbank bestimmte Kriterien erfüllen müssen, im WoS verfügbar. Jährlich kommen Beiträge aus ca. 2.000 neuen Zeitschriften hinzu. Die hierfür zu erfüllenden Kriterien sind: Eine regelmäßige, fristgerechte Erscheinungsweise, die Vollständigkeit der bibliographischen Angaben in Fuß- und Endnoten, das Vorhandensein von *Keywords*, Titel, deutschem und englischem Abstract (seit 1991) sowie die routinemäßige Durchführung von *Peer-Review*-Verfahren. Dies sind Verfahren, in denen unabhängige, fachlich kompetente Gutachter, sog. *Peers*, die Arbeiten zum Zwecke der Qualitätssicherung beurteilen.

Die Neuaufnahme von Publikationen erfolgt 14-tägig, dabei werden ca. 25.000 neue Arbeiten und 500.000 Referenzen in die Datenbank überführt. Diese Zahlen entsprechen einem Anteil von 10 - 12% des untersuchten Materials. Zusätzlich werden mit Hilfe des der Datenbank eigenen Werkzeugs *Citation Report* Zitationsanalysen der Publikationen durchgeführt um umfangreiche Zitationsanalysen anbieten zu können.

2.1.3 Medical Subject Headings (MeSH)- Database

Die „MeSH“-Datenbank ist eine Funktion von „PubMed“, einer der weltweit größten Online-Datenbanken der Welt, die zur *United States National Library of Medicine (*NLM) gehört. Über diese Suchplattform können systematisch Daten zu medizinischen Publikationen und Fachartikeln abgefragt werden, über 17 Millionen Publikationen aus mehr als 6.000 Fachzeitschriften stehen hier kostenfrei oder gegen eine Gebühr zur Verfügung. Da die für die Untersuchungen dieser Arbeit erforderlichen qualitativen Untersuchungen der „PubMed“- Daten nicht möglich sind, wurde jedoch lediglich ihre „MeSH“-Funktion verwendet. Über sie ist es möglich, zu einem eingegebenem medizinischen Fachbegriff, wie in diesem Falle dem Suchbegriff für die Publikationen, Synonyme und ergänzende Schlagworte zu finden, um ein möglichst vollständige Suche in der Datenbank durchführen zu können. Bei den „MeSH“ handelt es sich um einen polyhierarchisch strukturierten, jährlich aktualisierten Thesaurus von ca. 24.000 Fachbegriffen, der von speziell

ausgebildetem Personal der NLM betreut wird und in erster Linie das Ziel verfolgt, das Themengebiet eines jeden „PubMed“- Artikels möglichst eindeutig festzulegen.

2.2 Bewertungs- und Darstellungsinstrumente

2.2.1 Impact Faktor

Der Impact Faktor dient als Mittel zur Bewertung und Vergleichbarkeit von Wissenschaft, indem er die Qualität und den wissenschaftlichen Einfluss von Publikationen einzuschätzen versucht. Er wurde erstmals in den 1960er Jahren vom Institute for Scientific Information vorgestellt. Inzwischen kommt ihm eine zentrale Bedeutung in der Bewertung von Forschung zu [86]. Für naturwissenschaftliche Zeitschriften berechnet sich der Impact Faktor aus dem *Science Citation Index Expanded* und wird seit 1999 in Form des „Journal Citation Report“ (JCR) einmal im Jahr veröffentlicht.
Der Impact Faktor ist definiert als:

$$\frac{Zahl\ der\ Zitate\ im\ laufenden\ Jahr\ auf\ die\ Artikel\ der\ vergangenen\ zwei\ Jahre}{Zahl\ der\ Artikel\ in\ den\ vergangenen\ zwei\ Jahren}$$

In der vorliegenden Arbeit wird der Impact Faktor zur qualitativen Bewertung von Zeitschriften verwendet.

2.2.2 H-Index

Der Hirsch- Index (H- Index, Hirschfaktor) wurde im Jahre 2005 von dem amerikanischen Wissenschaftler Jorge E. Hirsch als bibliometrisches Maß zur einfachen und objektiven Bewertung wissenschaftlicher Leistungen anhand der erreichten Zitate entwickelt. Der H- Index basiert auf der Betrachtung aller Publikationen eines Autors und ihrer absteigenden Sortierung nach der Zahl der von ihnen erhaltenen Zitate. Der Hirsch-Faktor bildet exakt diejenige Größe, an der die Nummer der Publikation und die Zahl der von ihr (und damit allen vorangehenden Publikationen) erreichten Zitaten gleich sind. Mit anderen Worten: Ein Wissenschaftler erreicht einen Index h, wenn h von seinen insgesamt N Veröffentlichungen mindestens jeweils h Zitierungen haben und die anderen (N-h) Publikationen weniger als h Zitierungen. Ein H-Index von 20 wird erreicht, wenn ein Autor mindestens 20 Veröffentlichungen hat, die jeweils mindestens 20 mal von

anderen Autoren zitiert werden. Würden zwei dieser 20 Artikel nur 18 mal zitiert, hätte er einen H-Index von 18, würden drei nur 18 mal zitiert, hätte er einen H-Index von 17. Es wird daher in gleichem Maße etwas über die Produktivität des Autors wie auch über die Qualität seiner Arbeit ausgesagt [87].
Der H-Index findet in dieser Arbeit als Anhaltspunkt zur vergleichenden Beurteilung der Leistung von Autoren und in modifizierter Form auch für die Länderpublikationsleistung Verwendung.

2.2.3 Autorenschaften

Für die Autorenanalysen in der vorliegenden Arbeit wurde bei der Untersuchung der Autorenkooperationen eine Unterteilung der Autorenschaften in Erstautorenschaften und Letztautorenschaften vorgenommen.
Diese Unterteilung wurde an Hand der Positionen der Namen in der Auflistung der Autoren vorgenommen. Als Erstautor wurde der erstgenannte Autor definiert. Dieser ist traditionell der hauptverantwortliche Autor. Als Letztautor wurde der letztgenannte Autor definiert. Dieser ist gleichbedeutend mit dem Leiter der Arbeitsgruppe [88]. Autoren, die weder die erste noch die letzte Position innehaben, werden als Ko-Autoren bezeichnet. Die sich so ergebende Hierarchie der Autoren eines Artikels kann als Qualitätsmerkmal für Autorenschaften gewertet werden.

2.2.4 Density Equalizing Map Projections (DEMP) und Diffusionskartenanamorphoten

Eine Kartenanamorphote ist eine kartographische Neu-Darstellung der Welt, in der die einzelnen Staaten einen voneinander unabhängigen, variablen Maßstab besitzen, welcher sich proportional zu einem gewählten Merkmal verhält. Zur Erstellung dieser Anamorphoten wird die Technik der *Density Equalizing Map Projections (*DEMP*)* genutzt. Dabei bleiben die topologischen Beziehungen erhalten, jedoch wird durch den veränderten Maßstab die Flächengröße der einzelnen Länder verändert, so dass diese sich im Vergleich zur Ausgangskarte verzerrt darstellen. Dies ermöglicht dem mit der Gestalt der topographisch korrekten Weltkarte Vertrauten, einen schnellen, synoptischen Überblick über die Bedeutung der einzelnen Länder, kenntlich an ihrer jeweiligen Größenveränderung hinsichtlich des gewählten Merkmals zu gewinnen. In der vorliegenden Arbeit wurden die

Anamorphoten nach dem Prinzip der Diffusionsanamorphoten erstellt [89]. Dem gemäß wird ein Faktor, wie beispielsweise das Publikationsaufkommen, so definiert, dass er in jedem Land die gleiche Dichte hat. Proportional zur gewählten Bezugsgröße und der Ausgangsfläche der jeweiligen Länder, werden die Länderflächen gemäß dem Dichtegradienten in ihrer Größe verändert. Den Meeren und der Antarktis wird dabei der Mittelwert der Dichte des gewählten Faktors zugeordnet, so dass es hier zu keiner Formveränderung im Vergleich zu einer herkömmlichen Karte kommt. In dieser Arbeit werden mit ihrer Hilfe die Ergebnisse der Publikations- und die Zitationsanalysen sowie der H-Index der einzelnen Staaten dargestellt.

2.3 Allgemeine Datenerhebung

2.3.1 Datengewinnung aus dem WoS

Die Datensuche im „Web of Science“ fand im Zeitraum vom 13.April 2009 bis zum 14. Mai 2009 statt. Am 22. August 2008 fand dabei eine letztmalige Aktualisierung statt. Als Suchterm wurde „glioblastom*“ verwendet, der unter Verwendung des beschriebenen Thesaurus „MeSH“-Database aus „PubMed“ erstellt wurde. Der zu untersuchende Zeitraum wurde auf die Jahre von 1900 bis einschließlich. 2008 beschränkt. Für die Analyse der gewonnenen Daten wurde auf eine programmgestützte Vorgehensweise zurückgegriffen. Dazu wurden die Daten unter Anwendung der C++ Software in eine „Ms Access“-Datenbank überführt.

Dazu wurden über die Funktion „Output Records“ die bibliographischen Daten der ausgewählten Publikationen aus dem „ISI - Web of Science“ als „plain text file“ gespeichert. Über diese Funktion lassen sich in einem Arbeitsschritt die Daten von max. 500 Artikeln speichern. Dementsprechend wurden Artikelblöcke von je 500 Publikationen („Records“ 1-500, 501-1000, 1001-1500, usw.) über die „Save“ Funktion heruntergeladen.

Die erhobenen Daten wurden dann in einer „Ms Access“-Datei zusammengefügt und als Tabelle dargestellt. Die bibliographischen Daten wie beispielsweise Autor, Herkunftsland etc. wurden von der Datenbank als sog. „field identifier“ codiert. Diese werden durch Leerzeichen voneinander abgegrenzt. Jeder Datenqualität ist dabei ein sog. *Tag* zugeordnet (Tabelle 1)

Daneben wurde der Ertrag der Veröffentlichungen über die Funktion „Analyze Results“ des „WoS“ nach Publikationsjahren, Publikationsländern, Zeitschriften, Dokumententypen, Themenbereichen und Sprachen analysiert. Schließlich wurden über die Funktionen „Science Citation Reports“ und „Journal Citation Reports“ aus dem „WoS“ die Rubriken Zitationsmenge, Zitationsraten, H-Indices und Impact-Faktoren untersucht.

Tabelle 1: ISI Web Tags

PT	Neuer / nächster Artikel
AU	Autoren
TI	Titel
SO	Name des Journals
DE	Keywords Author
ID	Keywords Plus (von ISI Web)
C1	Anschrift der Autoren
RP	Anschrift des Corresponding Authors
NR	Anzahl Literaturquellen (Zitate)
TC	Gesamtanzahl der erhaltenen Zitate
SN	ISSN Nr. Journal
PY	Erscheinungsjahr
SC	Subject Category

2.3.2 Analyse der Publikationen nach Herkunftsländern

Die Zugehörigkeit eines Artikels zu dem jeweiligen Land erfolgte durch das Auslesen des C1-Bereiches (Tabelle 1). Bei nicht identifizierter Anschrift des Verfassers, wurde

nach Möglichkeit ersatzweise das *Tag* RP verwendet. Dabei steht zu Beginn der jeweiligen Zeile das publizierende Institut bzw. die Universität. Das Ende der Zeile beinhaltet die Information über das Land. Der abgelesene Name des Herkunftslandes wurde mit einer Liste von 251 Ländern abgeglichen. Eventuell existierende Mehrfach-Bezeichnungen für dasselbe Land wurden unter einer gemeinsamen Kennung zusammengefasst. So wurden die Bezeichnungen „Germany“, „West Germany“, „Fed Rep Ger“, „Ger Dem Rep“ und „Bundes Republik“ unter dem Namen „Germany“ zusammengefasst. Entsprechend wurde bei Ländern, die Teil eines größeren Staatsgebildes sind, aber einzeln aufgeführt werden, verfahren. So wurden beispielsweise alle Länder Großbritanniens (Wales, Schottland, Nordirland oder England) unter United Kingdom (UK) zusammengefasst. Das Ziel dieser Vorgehensweise ist der Ausschluss einer falschen Doppelzählung.
Bei fehlenden Informationen in den *Tags* C1 und RP wurde das zugehörige Land bzw. die entsprechende Publikation nicht in die Analyse nach Länderzugehörigkeit einbezogen. Dabei wurde jedem Land eine eigene Id zugeordnet.

2.3.3 Länder- und Autorenkooperationen

Die Analyse der Länder- bzw. Autorenkooperationen erfolgte an Hand der erstellten „MsAccess“-Datenbank aus Unterpunkt 2.3.1.

Dazu wurde aus den Daten eine Tabelle erstellt, die die Artikelnummer, die Länderangaben in den Autorenadressen und das Veröffentlichungsjahr der Publikation beinhaltet. Diese Daten wurden in eine Matrix der Gesamtheit aller Länder, die mindestens einmal in der Adress-Spalte erschienen, eingetragen. Dazu wurden die N Länder in beiden Richtungen aufgetragen und dann ermittelt, wie oft Autoren aus Land 1 mit Autoren aus Land 2 kooperieren. Die sich so ergebende Summe jeder Zelle entspricht der Anzahl der Kooperationen zwischen den betreffenden Ländern.
Die Tabelle ist an der Hauptdiagonale gespiegelt und weist daher je zweimal den gleichen Wert für die gleiche Kombination auf (Tabelle 2).

Tabelle 2: Matrix zur Länderkooperation

Identifikationsnummer des Landes	1	2	…	N
1	X	13	0	2
2	13	X	5	1
…	0	5	X	2
N	2	1	2	X

Zur Darstellung der Ergebnisse der Kooperationsanalysen wurde ein Netzdiagramm erstellt (Abbildung 15). Dabei korrespondieren die Stärke der Verbindungslinie sowie deren Farbe mit der Größe der Zahl der eingegangenen Kooperationen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde eine Mindestleistung von 25 gemeinsamen Publikationen als Einschlusskriterium gesetzt.
Ebenso wurde auch bei der Analyse der Autorenkooperationen verfahren (Abbildung 27).

2.4 Spezielle Suchstrategien

2.4.1 Analyse der Artikel nach Publikationsjahren

Die Publikationen wurden nach der unter 2.3.1 beschriebenen Vorgehensweise hinsichtlich ihrer Publikationsjahre analysiert. Über die Funktion „Analyze Results“ wurden die Publikationen aus der „MS Access“-Datei auf ihre Erscheinungsjahre untersucht. Der Ertrag wurde in „Excel“ exportiert und hier für das jeweilige Jahr ausgewertet. Die Ergebnisse wurden als Kurvendiagramm dargestellt (Abbildung 2).

2.4.2 Zitationsanalysen

2.4.2.1 Zitationszahl pro Zitationsjahr und Publikationsjahr

Über die Funktionen ‘Analyze Results‘, ‘sort by: Publication Year‘ und ‘Create Citation Report‘ des WoS wurden die Zitationsanzahlen der Artikel je eines Publikationsjahres ermittelt. Darüber hinaus wurden die Zitationsanzahlen für jedes Zitationsjahr der betreffenden Publikationen vom jeweiligen Erscheinungsjahr bis einschließlich des Jahres 2008. einzeln erfasst. Die Ergebnisse wurden als

Entwicklung in der Zeit gesondert für die Publikationsjahre (Abbildung 4) und Zitationsjahre (Abbildung 3) in je einem Kurvendiagramm graphisch dargestellt.

2.4.2.2 Zitationsrate pro Publikation

Aus der Anzahl der Artikel und der Zitationshäufigkeit der vorhergehenden Analyse wurde die durchschnittliche Zitationsrate pro Artikel pro Jahr berechnet. Als Einschlusskriterium wurde eine Leistung von mindestens 30 veröffentlichten Artikeln pro Jahr festgelegt. Die Jahre 1978 und 1979, in denen es lediglich 22 und 28 Publikationen gab, fanden keine Beachtung (Abbildung 5).

2.4.2.3 Literaturverzeichnis

Die Daten wurden auf die durchschnittliche Anzahl von Quellenangaben pro Artikel und Jahr analysiert. Dazu wurden die Einträge unter der Funktion „cited reference“ der Artikel pro Jahr ausgewertet und die durchschnittliche Menge an Literaturangaben pro Jahr pro Artikel errechnet. Der in einem Kurvendiagramm dargestellte Zeitraum beschränkt sich auf die Jahre von 1976 bis 2008 (Abbildung 6). Dies ist dem für aussagekräftige Ergebnisse notwendigen Einschlusskriterium von mindestens 30 Publikationen pro Jahr geschuldet.

2.4.2.4 Lebenszeit

Für die Analyse der Lebenszeit von Artikeln, gemessen an der jeweiligen Zitationszeit, wurde auf die vorhergehenden Analysen zur Zitation zurückgegriffen.
Die Zitationsanzahlen der einzelnen Jahreskohorten der Publikationsjahre wurden in einem Kreuzdiagramm über die Zitationsjahre dieser Publikationen aufgetragen (Tabelle 3) und die prozentualen Anteile der Zitate eines Jahres an der Gesamtmenge der Zitate ermittelt (Tabelle 4).

Tabelle 3: Zitationsanzahl der Publikationen eines Jahres über die Jahre (Beispiel).

Zitationsjahr / **Publikationsjahr**	1955	1956r	1957	…	n	Total
1955	1	4	2	…	…	176
1956		0	0	…	...	29
1957			0	…	...	7
…				…	...	…
n					…	…

Tabelle 4: Prozentualer Anteil der Zitationen eines Jahres an der Gesamtzitation (Beispiel).

Publikationsjahr	Total	Erscheinungsjahr	Nach 1	Nach 2	Nach n
1955	176	0,73%	0,54%	2,77%	…%
1956	29	0,00%	0,00	0,00%	…%
1957	7	0,00%	0,00%	0,00%	…%
n	…	…%	…%	…%	…%
Mittelwert:		X%	X_1%	X_2%	X_4%

Aus den prozentualen Jahresanteilen der Zitationen der Gesamtmenge der Artikel eines jeden Jahres (‘Total‘ aus allen Jahren) wurde für jedes Jahr der Mittelwert berechnet (durchschnittlicher prozentualer Anteil der Zitate im Erscheinungsjahr, nach einem Jahr, nach zwei Jahren etc. an der Gesamtmenge). Dabei wurden die Mittelwerte der Anteile an der Gesamtzitationsrate pro Jahr zusätzlich ohne die letzten fünf Publikationsjahre (2002-2006) sowie ohne die letzten zehn Jahre (1997-2006) berechnet. Das Publikationsjahr 2008 fand keine Berücksichtigung auf Grund des Fehlens eines folgenden Zitationsjahres. Die jeweiligen durchschnittlichen Lebenszyklen der Zitationen der Artikel aus den Jahren 1967 bis 2006, 1967 bis 2001 bzw. 1967 bis 1996 werden in einem Dreikurvendiagramm dargestellt. Für jede der Kurven wurde das Jahr, in dem 50% der durchschnittlichen Zitationen erreicht wurden, mit einem senkrechten Strich markiert (Abbildung 7).

2.4.3 Länderanalysen

2.4.3.1 Absolute Anzahl an Publikation und absolute Anzahl an Zitationen der Länder

Publikationen zum Thema GBM wurden gemäß der unter 2.3.1 beschriebenen Vorgehensweise auf ihre Abstammung aus Herkunftsländern untersucht. Die quantitativen Ergebnisse wurden in Form einer Kartenanamorphote der Länder dargestellt (Abbildung 8). Dementsprechend wurde mit den absoluten Zahlen an Zitationen von GBM-relevanten Publikationen verfahren. Die quantitative Verteilung der Ergebnisse wurde in Form einer Kartenanamorphote der Länder dargestellt (Abbildung 9).

2.4.3.2 Zitationsrate der Länder

Es wurde die durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen eines jeden Landes ermittelt. Dazu wurden die Ergebnisse aus der vorhergehenden Länderanalyse genutzt und die absolute Menge der Zitationen der Publikationen eines Landes ermittelt. Als Einschlusskriterium wurde eine Mindestpublikationsleistung von 30 je Land gesetzt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte in Form einer Diffusionskartenanamorphote der Welt (Abbildung 10).

2.4.3.3 H-Index der Länder

Die durch die Analyse zum Landespublikationsaufkommen (2.4.3.1) als zum Thema GBM publizierend erkannten Länder wurden unter Zuhilfenahme eines modifizierten H-Index evaluiert. Hierbei wurde die Methodik des H-Index auf die einzelnen Länder extrapoliert. Die Ergebnisse wurden in einer Kartenanamorphote der Länder dargestellt (
Abbildung 11).

2.4.4 Kooperationsanalysen

2.4.4.1 Kooperationspublikationsanzahl

Die gemäß der Vorgehensweise aus 2.3.3 bestimmten Kooperationsartikel wurden auf ihre Gesamtanzahl und die jeweiligen Erscheinungsjahre hin analysiert. Die Ergebnisse wurden als Jahreskohorten der Artikeldaten eines Jahres zusammengefasst und als Kurvendiagramm zur Darstellung gebracht.
Die Darstellung beginnt mit dem Jahr 1976, dem Erscheinungsjahr des ersten Kooperationsartikels und reicht bis einschließlich 2009 (Abbildung 12).

2.4.4.2 Kooperationsgrößen und deren Auftretenshäufigkeit

Die Herkunftslanddaten der Publikationen wurden auf die Anzahl beteiligter Länder an einer Publikation analysiert. Kooperationspublikationen wurden dazu nach Kooperationsgröße sortiert Es wurde die Anzahl von Publikationen mit je gleicher Anzahl an kooperierenden Ländern ermittelt und ihre jeweilige Auftretenshäufigkeit bestimmt. Die Ergebnisse wurden graphisch in einem Säulendiagramm dargestellt (Abbildung 13).

2.4.4.3 Kooperationshäufigkeit nichtbenachbarter Länder

Die Herkunftslanddaten aus den vorangegangenen Analysen (2.3.2) wurden nach dem Kriterium der Kooperation benachbarter bzw. nicht benachbarter Staaten in Bezug auf die Auftretenshäufigkeit solcher Kooperationen über die Zeit untersucht. Dazu wurden zwei benachbarte Staaten durch eine gemeinsame Staatsgrenze definiert. Die Ergebnisse wurden vergleichend als Zweikurvendiagram ab 1976 als dem Erstveröffentlichungsjahr einer Kooperationspublikation bis 2009 dargestellt (Abbildung 14).

2.4.4.4 Publikationsstärkste Länderkooperationen

Die Herkunftslanddaten aus den vorangegangenen Analysen (2.3.2 u. 2.3.3) wurden nach dem Kriterium der Kooperationshäufigkeit von Ländern untersucht. Die quantitativen Ergebnisse wurden durch ein Netzdiagramm der kooperierenden Länder dargestellt (Abbildung 15). Dabei wurde eine Mindestanzahl von 25 eingegangenen Kooperationen vorausgesetzt. Stärke und Farbe der Verbindungslinien entsprechen der Größe der Kooperationszahlen der verbundenen Staaten.

2.4.4.5 Untersuchung der internationalen Kooperationen publizierender Institute

Die Analyse der Zusammenarbeit zwischen einzelnen internationalen Instituten erfolgt nach der unter 2.3.1 subsumierten Methodik. Die über „Output Records“ gewonnenen Daten wurden bei einer Kooperation von zwei Instituten in einer Tabelle aufgetragen. Dabei wurde als Einschlusskriterium eine Mindestleistung von 15 Kooperationen gefordert. Die quantitativen Ergebnisse wurden als Netzdiagramm der bereffenden Institute veranschaulicht (Abbildung 16). Stärke und Farbe der Verbindungslinien des Diagramms korrelieren mit der Anzahl eingegangener Kooperationen.

2.4.5 Themengebiete

Die Publikationen wurden über die Funktion „Analyze Results“ hinsichtlich der Häufigkeit gefundener Themengebiete untersucht. Die Ergebnisse wurden quantitativ auf die Anzahl betreffender Themengebiete pro Arbeit analysiert und in einem Balkendiagram graphisch dargestellt (Abbildung 17).

Für die häufigstberührten Themengebiete GBM-relevanter Publikationen wurden deren Kombinationsverhältnisse in den Publikationen untersucht und in einem Netzdiagram quantitativ dargestellt. Farbe und Stärke der Verbindungslinien des Diagramms repräsentieren die Häufigkeit der Kombinationen (Abbildung 18). Dabei fanden nur Themenkombinationen, die mindestens in 100 Publikationen identifizierbar waren, Berücksichtigung.

Schließlich wurde die Entwicklung der zehn meistpublizierten Themengebiete über die Zeit untersucht. Dazu wurden die prozentualen Anteile an der Gesamtmenge der Publikationen, die ein Themengebiet berühren, über die Jahre berechnet und über die Zeit dargestellt (Abbildung 19).

2.4.6 Zeitschriftenanalyse

2.4.6.1 Publikationsstärkste Zeitschriften

Es wurden die 15 produktivsten Zeitschriften hinsichtlich der Publikationen zum Thema GBM ermittelt. Diese Analyse erfolgte anhand der Daten aus der unter 2.3.1 beschriebenen Suchstrategie. Die Ergebnisse wurden mit der durchschnittlichen Zitationsrate der einschlägigen Zeitschriften vergleichend in einem dreiachsigen Balkendiagramm dargestellt (Abbildung 20).

2.4.6.2 Zitationsstärkste Zeitschriften

Es wurden analog zur Produktivitätsanalyse der Zeitschriften die, nach absoluter Anzahl, zitationsstärksten Zeitschriften zum Thema GBM ermittelt. Die Ergebnisse für die 15 meistzitierten Zeitschriften wurden vergleichend mit der absoluten Anzahl einschlägiger Publikationen der Zeitschriften in einem dreiachsigen Balkendiagram dargestellt (Abbildung 21).

2.4.7 Autorenanalyse

2.4.7.1 Anzahl pro Artikel

Die bibliometrischen Daten aus der unter 2.3.1 beschriebenen Analyse wurden in „Ms Access“ hinsichtlich der Anzahl der beteiligten Autoren analysiert. Die Anzahl der Autoren pro Veröffentlichung und die jeweiligen Publikationsjahre der Artikel wurden in eine „Excel“-Tabelle überführt. Die durchschnittliche Autorenanzahl pro Artikel je

Jahr wurde errechnet. Als Einschlusskriterium wurde eine Mindestanzahl von 30 Publikationen pro Jahr definiert. Die Darstellung beginnt mit dem Jahr 1976 (Abbildung 22).

2.4.7.2 Produktivste und meistzitierte Autoren

Die Autoren mit den meisten Veröffentlichungen wurden an Hand der unter 2.3.1 beschriebenen „Ms Access“-Datei ermittelt und in eine „Excel“-Tabelle überführt. In einem Säulendiagramm wurden die zehn produktivsten Autoren graphisch dargestellt (Abbildung 23). Die Gesamtautoren mit den meisten Zitationen wurden über die Funktion „Times cited“ analysiert. Die Daten wurden dann mit „Excel“ weiterverarbeitet und die Ergebnisse für die zehn meistzitierten Autoren in einem weiteren Säulendiagram dargestellt (Abbildung 24).

2.4.7.3 Autoren nach H-Index

Die Daten der „Ms Access“-Datei wurden auf die H-Indices der Gesamtautoren analysiert. Der Ertrag wurde in „Excel“ exportiert und die zehn Autoren mit den höchsten H-Indices wurden in einem Säulendiagramm aufgetragen (Abbildung 25).

2.4.7.4 Zitationsbeziehungen der Autoren

Zur näheren Betrachtung des Zitationsverhaltens der Autoren wurde mittels eines Pfeildiagramms die Zahl der gegenseitigen Zitierungen der zehn meistzitierten Autoren dargestellt. Die Darstellung erfolgte in Form eines Netzdiagramms der sich zitierenden Autoren. Hierbei wurden die Zitierungsbeziehungen der besseren Übersichtlichkeit wegen erst ab einem Wert von 35 aufgetragen. Die Stärke der zwei Autoren verbindenden Pfeile wurde proportional dem Zahlenwert, der ausgeschrieben neben ihm steht, gewählt. Überschreitet der Wert der gegenseitigen Zitierungen beider Autoren den Wert von 35, so ist der Pfeil, der den geringeren Wert darstellt, in einem helleren Farbton gewählt. Der Zahlenwert in Klammern hinter dem Namen eines jeden Autors gibt über die Häufigkeit seiner Selbstzitierung Auskunft (Abbildung 26).

2.4.7.5 Autorenkooperation

Unabhängig von Nationalitäten und anderen Merkmalen wurde die Anzahl der weltweiten Kooperationen zwischen einzelnen Autoren untersucht. Zum Erhalt der Übersichtlichkeit fanden nur Kooperationsverhältnisse Darstellung, aus denen mindestens 25 Publikationen hervorgegangen sind. Zu jedem aufgeführten Autor sind in Klammern seine Gesamtpublikationszahl, sowie die Erst- und Letztautorenschaften angegeben. Die Breite sowie die Farbe der Linien, die jeweils zwei kooperierende Autoren verbinden, entsprechen der Anzahl der aus diesem Verhältnis hervorgegangenen Veröffentlichungen (Abbildung 27).

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Entwicklung des Publikationsaufkommens über die Jahre

Insgesamt ergab die Suche in der Datenbank 14.411 Publikationen aus aller Welt zum Krankheitsbild *Glioblastoma multiforme*. Die erste Veröffentlichung wurde im Jahr 1929 publiziert. In diesem Jahr und in den Jahren 1933, 1936, 1938 und 1940 ist jeweils eine Arbeit verzeichnet, in den Jahren dazwischen wurde zu diesem Thema nicht publiziert. Regelmäßige jährliche Veröffentlichungen zum Thema *Glioblastoma multiforme* gab es erst seit dem Jahr 1945. Vor dem Jahr 1967 überstieg die Anzahl der Artikel in keinem Jahr die Zahl von zehn Publikationen. In den Jahren 1950, 1954 und 1955 wurden mit jeweils neun, neun und acht Veröffentlichungen die bis dahin höchsten Werte erreicht.

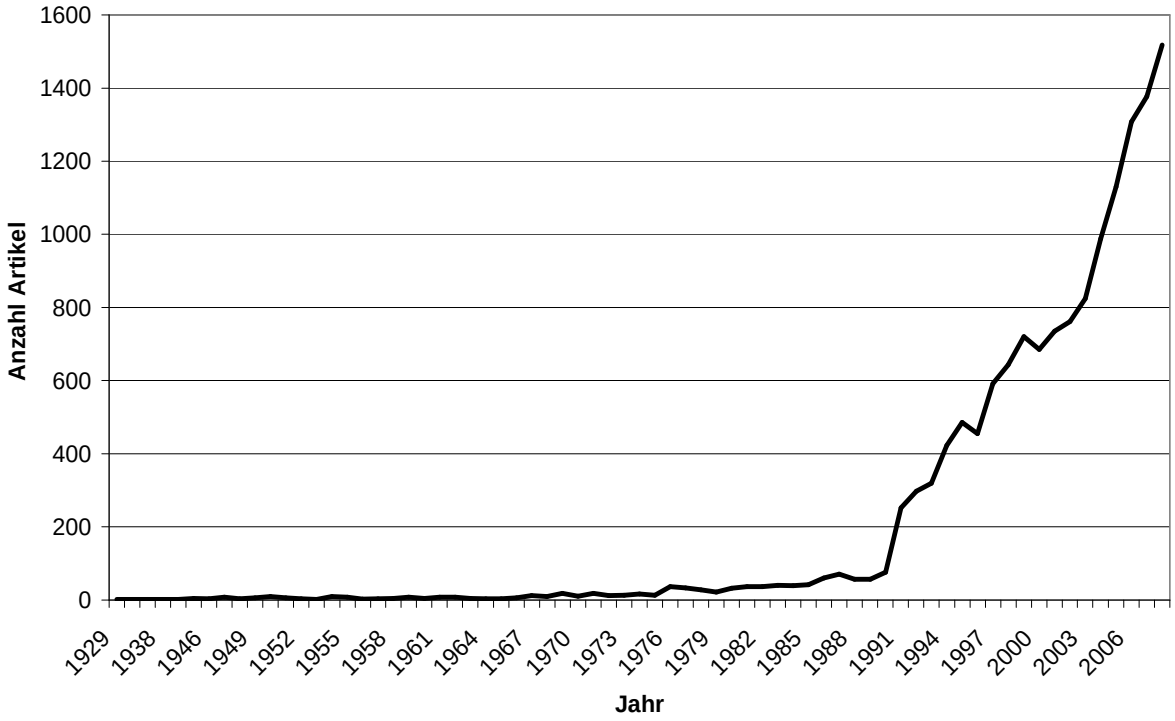

Abbildung 2: Verteilung der Artikel über die Zeitperiode

Im Jahr 1967 begann mit zwölf publizierten Arbeiten ein langsamer und oft vom Rückgang der Publikationszahl unterbrochener Anstieg der Anzahl jährlicher Publikationen, welcher im Jahr 1990 die Zahl von 76 Publikationen erreichte. Ab diesem Jahr stieg die Zahl der zum Thema GBM publizierten Arbeiten sprunghaft an.

Unterbrochen wurde diese stetige Steigerung lediglich in den Jahren 1996 und 2000, in denen die Publikationszahlen unter denen der Vorjahre lagen. So wurden nach 486 Publikationen 1995 im Jahre 1996 nur 455 Arbeiten publiziert und nach 720 Publikationen aus dem Jahr 1999 wurden 2000 nur 685 Arbeiten publiziert. Seit Beginn der 2000er hat sich die jährliche Steigerung der Artikelzahlen noch einmal deutlich verstärkt, so dass die Zahl der publizierten Artikel vom Jahre 1990 bis zum Jahre 2008 um das 20-fache auf 1518 jährliche Publikationen angestiegen ist. Insgesamt sind damit 43,9% aller Arbeiten, die sich mit dem GBM befassen, innerhalb der letzten fünf Jahre publiziert worden (Abbildung 2).

3.2 Zitationsanalysen

3.2.1 Analyse der Zitationszahl pro Zitationsjahr

Die Zahl der jährlich gemachten Zitate ist in den Jahren zwischen 1955 (1) und 1988 (601) bis auf wenige Ausnahmen stetig leicht gestiegen. Von 1989 bis 1993 erfolgte ein deutlicher Anstieg auf 2582 Zitate und ab dem Jahr 1994 ist die jährliche Zitationszahl mit Ausnahme der Jahre 2002 und 2004 sprunghaft angestiegen, bis im Jahre 1998 die Zahl von 39195 erreicht wurde (Abbildung 3).

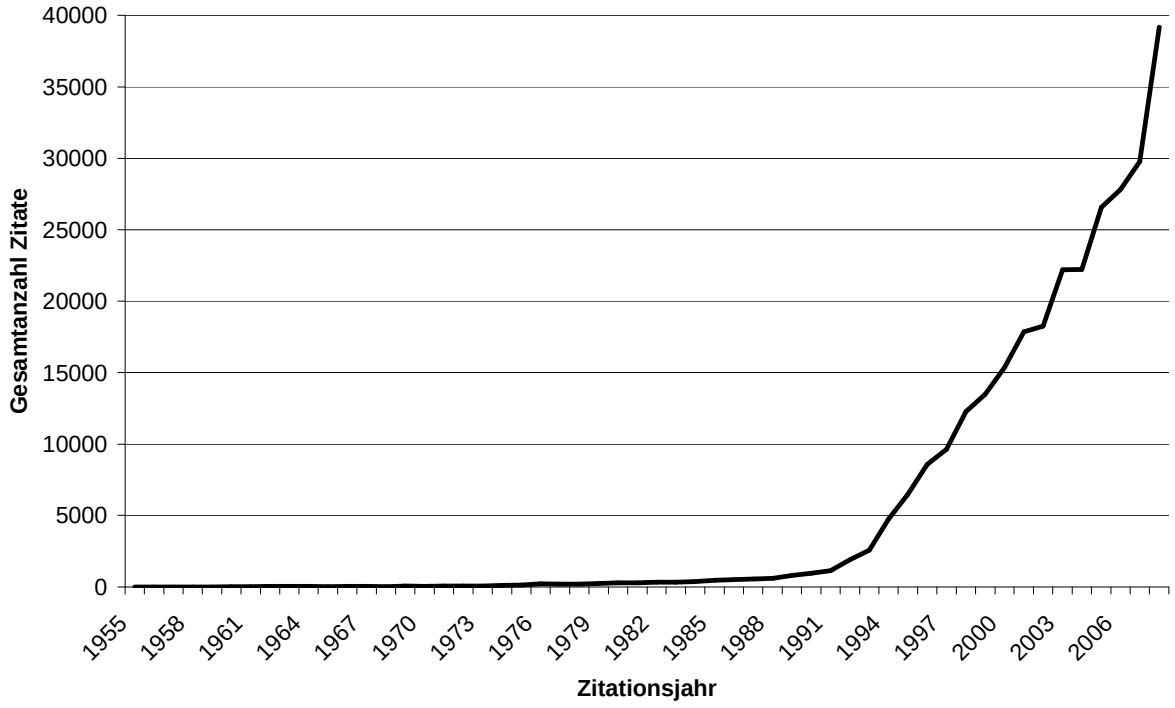

Abbildung 3: Zitationszahl pro Zitationsjahr

3.2.2 Analyse der Zitationszahl pro Publikationsjahr

Die Anzahl der Zitate, die die Gesamtheit der Publikationen eines Jahres erhielt, zeigte in den frühen Publikationsjahren zum Thema GBM eine ähnliche Entwicklung wie die der Publikationszahl. Von 1929 bis in die Mitte der 70er Jahre führten die wenigen Artikel, die erschienen, auch zu niedrigen Zitationszahlen. In dieser Periode erreichte das Jahr 1969 mit 375 Zitationen (bei 18 Publikationen) den Spitzenwert. Im Jahr 1976 stieg die Zahl der jährlich insgesamt erreichten Zitate dann plötzlich auf 973 an. Nach einem erneuten Abfall bis 1979 auf 213 stieg die Zahl daraufhin mit Schwankungen bis auf 1607 im Jahr 1989 an. Ab diesem Jahr gab es einen steilen Anstieg der Zitationszahl, innerhalb von drei Jahren nahm sie um mehr als das Zehnfache zu (16930 Zitate 1992). Danach fiel sie bis 1996 wieder auf 15621 und erreichte dann, nach einem weiteren Zwischentief von 18403 1998, im Jahr 1999 den bisherigen Höhepunkt von 21651. Seitdem ist die Zahl der jährlichen Zitationen kontinuierlich gefallen (2034 Zitate in 2008), da die Arbeiten aus dem letzten Jahrzehnt wegen ihres relativ jungen Alters noch nicht seit langem zitiert werden und daher noch nicht die Zitationszahlen der älteren Publikationen erricht haben (Abbildung 4).

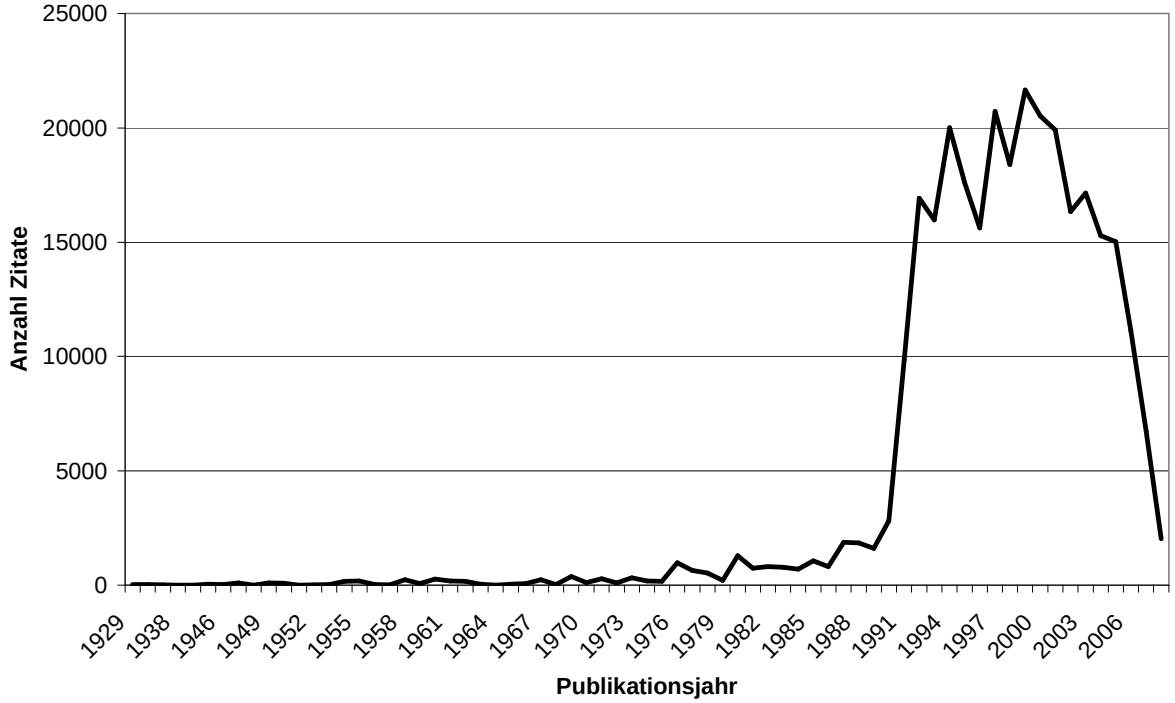

Abbildung 4: Verteilung der Zitate nach Publikationsjahr über die Zeitperiode

3.2.3 Analyse der Zitationsrate pro Publikationsjahr

Die durchschnittlich erreichte Anzahl der Zitate der Publikationen eines Jahres ist ihre Zitationsrate. Die Zitationsrate wurde nur für Jahre errechnet, in denen mindestens 30 Arbeiten publiziert wurden, daher beginnt die Auswertung erst 1976 (37 Arbeiten) und lässt die Jahre 1978 und 1979, in denen es lediglich 22 und 28 Publikationen gab, außer Acht. Der Verlauf der Zitationsrate über die Jahre unterlag bis 1989 starken Schwankungen. Das erste Jahr des beurteilten Zeitraumes, 1976 wies eine Zitationsrate von 26,3 auf. Nach einem Abfall auf 19,64 1977 erreichte sie im Jahre 1980 einen vorläufigen Höhepunkt von 40,41. Danach fiel die Zitationsrate in mehreren Stufen und über einen erneuten Anstieg auf 26 im Jahr 1985 wieder ab, 1986 erlangte jede Publikation durchschnittlich nur noch 13,53 Zitate, dies war die vorläufig niedrigste Zitationsrate des beurteilten Zeitraums. Einem erneuten Anstieg bis auf 32,32 im Jahr 1988 folgte 1989 wiederum ein Abfall auf 28,19. In den folgenden drei Jahren bis 1992 stieg die Zitationsrate der einzelnen Arbeiten auf den Höhepunkt von 57 durchschnittlich erreichten Zitaten pro Arbeit, danach fiel die Rate stark ab, die im Jahr 2008 publizierten Arbeiten sind durchschnittlich bisher lediglich 1,34 mal zitiert worden (Abbildung 5).

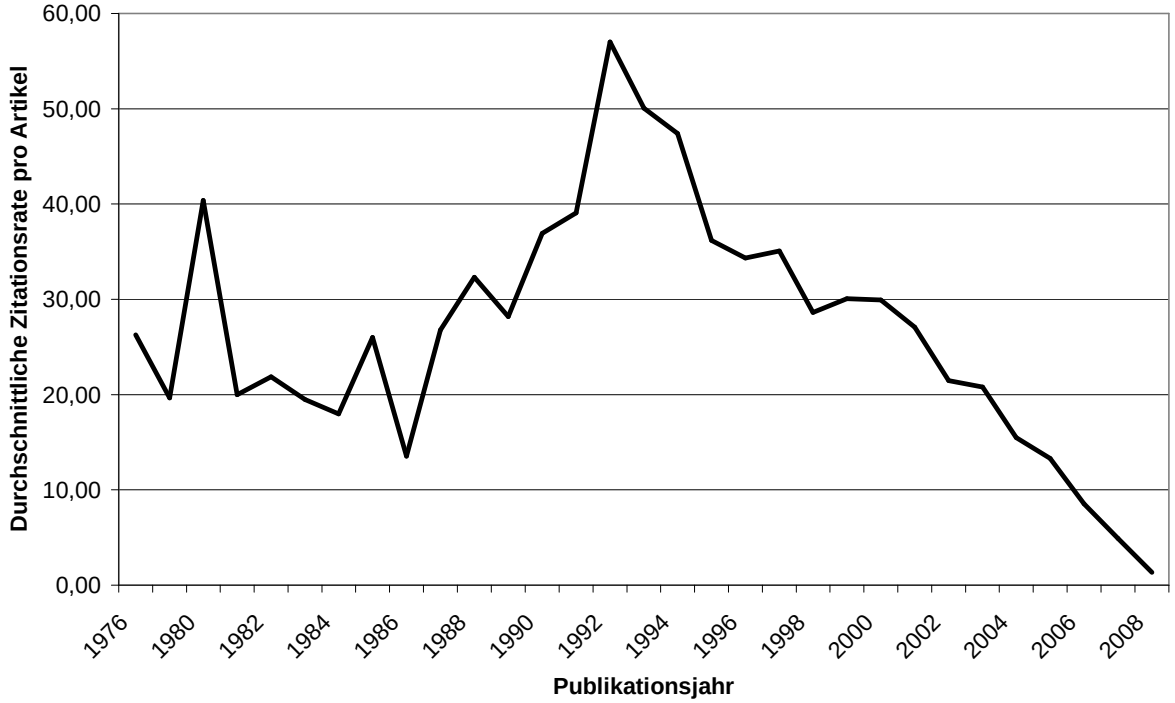

Abbildung 5: Entwicklung der durchschnittlichen Zitationsrate der Publikationsjahre

3.2.4 Analyse der Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses von Publikationen über die Jahre

Für alle Jahre, in denen mehr als 30 Publikationen zum Thema GBM erschienenen sind, wurde die durchschnittliche Größe des Literaturverzeichnisses untersucht. Das erste erfasste Jahr ist 1976, die Arbeiten dieses Jahres zitierten durchschnittlich 24,67 andere Publikationen. Diese Größenordnung wurde danach zum nächsten Mal erst 1988 wieder erreicht, in diesem Jahr betrug der Wert 24,28. In den dazwischen liegenden Jahren lag die Größe des Literaturverzeichnisses zum Teil deutlich unter diesen Werten, so 1977, 1983, 1985 und 1987 mit 17,5, 17,95, 18,5, sowie 19,57 durchschnittlichen Literaturangaben. Ein zwischenzeitlicher Höhepunkt wurde im Jahr 1982 mit 22,57 erreicht. Von 1988 bis 1992 stieg die Größe des Literaturverzeichnisses auf 35, 57 stark an. 1993 war eine Abnahme auf 33,35 zu verzeichnen, 1994 wurde ein neuer Höchstwert von 38,73 erreicht. Bis 1996 sank der Wert wieder unter 35 ab (34,13) in den folgenden sechs Jahren pendelte er zwischen 37 und 40. Im Jahr 2003 wurde der bisherige Spitzenwert von durchschnittlich 42,49 Literaturangaben pro Publikation erreicht. 2004 sank diese Zahl erneut auf 40,56, nahm jedoch in den Jahren 2005, 2006 und 2007 wieder kontinuierlich bis 42,21 zu. Das Jahr 2008 lag mit einer durchschnittlichen Größe des Literaturverzeichnisses von 41,47 wieder knapp unter diesem Wert (Abbildung 6).

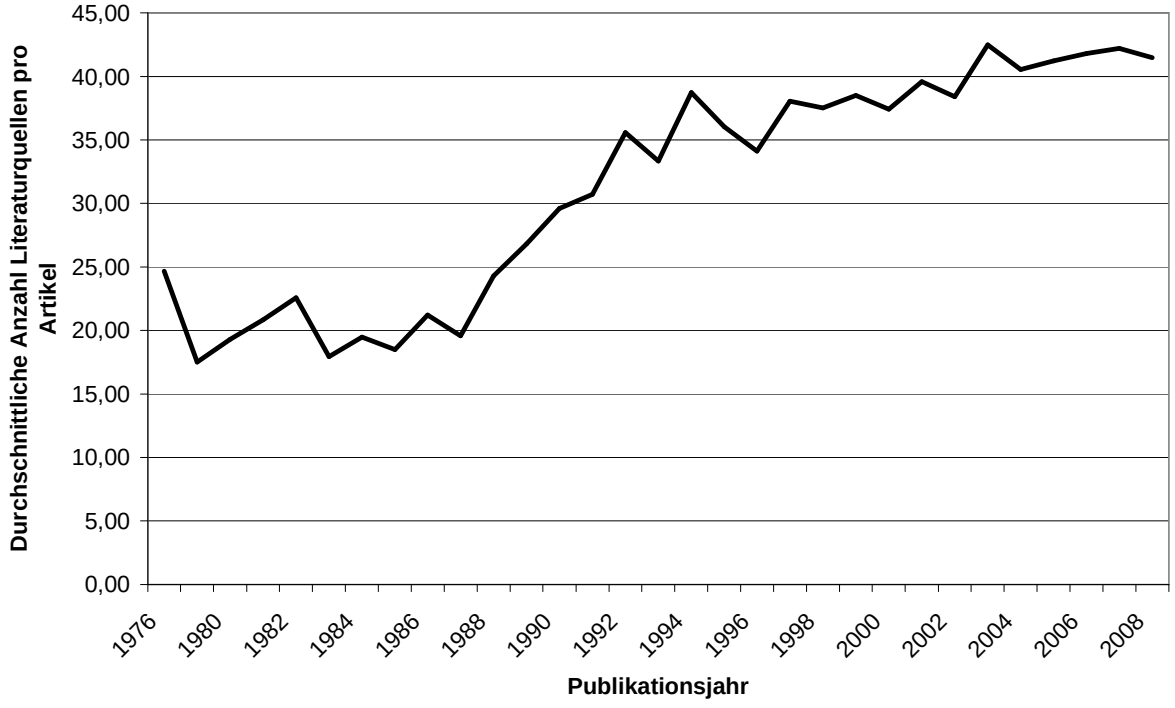

Abbildung 6: Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses

3.2.5 Artikelleben

Um die durchschnittliche Zeitspanne zu ermitteln, in der ein Artikel von wissenschaftlicher Relevanz in der Fachwelt ist, wurde berechnet, wie viel Prozent der Zitate, die auf eine Publikation insgesamt entfallen, in den einzelnen Jahren nach ihrem Erscheinen gemacht wurden. Um eine Verzerrung durch sehr und relativ junge Artikel, deren Zitate alle in die ersten Jahre nach Erscheinen fallen müssen, zu vermeiden, wurde diese Auswertung dreimal gemacht: Für alle bisher erschienenen Publikationen, für alle Publikationen bis 2002 und ein drittes Mal für die Publikationen, die bis 1997 erschienen sind. Betrachtet man nur die Publikationen, die zwischen 1955 und 1997 erschienen sind, so stellt man fest, dass 50% der Zitate, die insgesamt auf sie entfallen, nach durchschnittlich zehn Jahren gemacht waren und damit so etwas wie die wissenschaftliche Halbwertzeit erreicht wurde. In den darauf folgenden Jahren sank der Anteil der Zitate an den Gesamtzitaten stetig weiter ab, bis ab dem Jahr 25 nach Erscheinen nur noch zwischen 1% und 2% und ab dem Jahr 36 nur noch um die 1% erreicht wurden. Die Höhepunkte der Zitierungen wurden in den Jahren vier und sechs nach Erscheinen erreicht, dies gilt auch, wenn man die relativ jungen Artikel bis 2002 mit einbezieht. In allen drei Betrachtungen bewegten sich die Zitierungen in den Jahren eins und zwei noch auf sehr niedrigem Niveau (Abbildung 7).

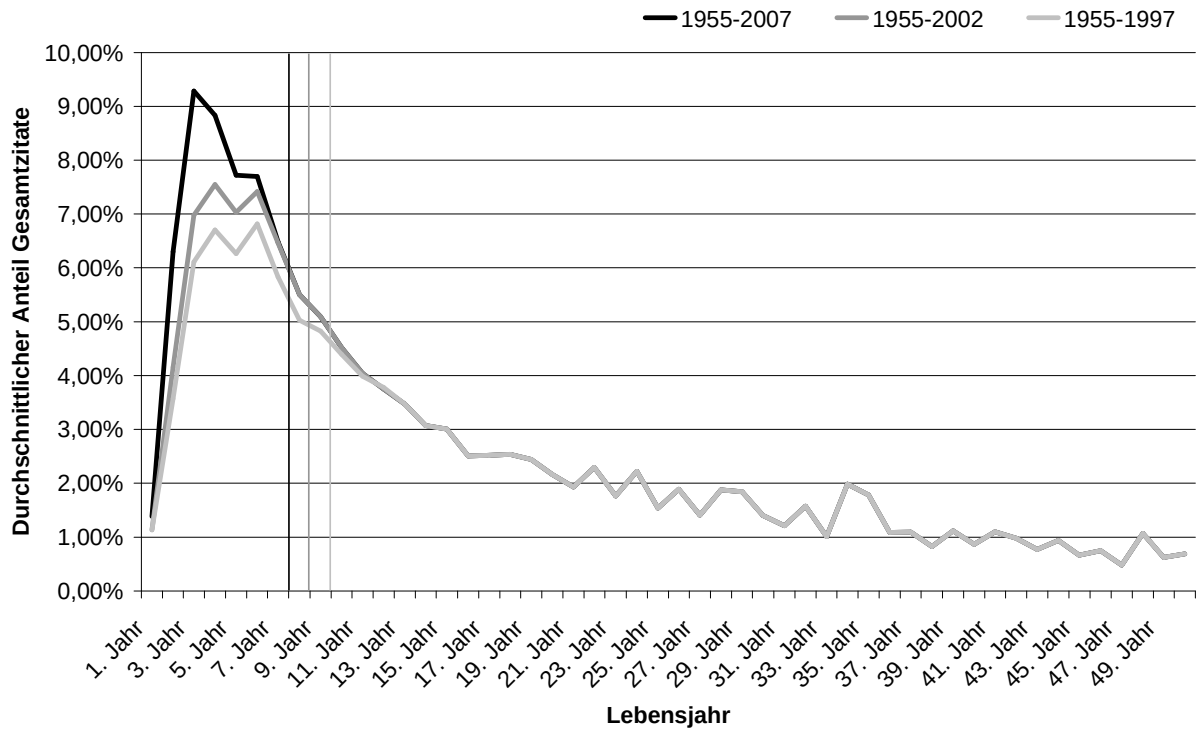

Abbildung 7: Durchschnittliches Artikelleben

3.3 Länderspezifische Analysen

3.3.1 Anzahl der Publikationen pro Land

Die USA sind mit insgesamt 6342 Publikationen zum Thema *Glioblastoma multiforme* das Land mit den meisten zum Thema GBM veröffentlichten Arbeiten. Erst mit großem Abstand folgen Deutschland und Japan mit 1937 und 1422 Publikationen an zweiter und dritter Stelle. Es folgen weitere westeuropäische Länder, an der Spitze Italien und Frankreich, sowie Kanada. Auf den Kontinenten Südamerika, Asien (außer Japan) und Australien wurden insgesamt deutlich weniger Publikationen erarbeitet, und in den Regionen Naher Osten und Zentralasien sowie in Mittelamerika und Afrika wurden kaum Arbeiten zu diesem Thema verfasst. Es fällt auf, dass die großen Schwellenländer China, Indien und Brasilien eine Position zwischen ihren Nachbarländern und der westlichen Welt einnehmen, sie tragen mit 278, 122 und 120 Publikationen mehr zum Forschungsaufkommen bei als beispielsweise Finnland (93), Russland (49), Portugal (21), und andere europäische Länder (Abbildung 8).

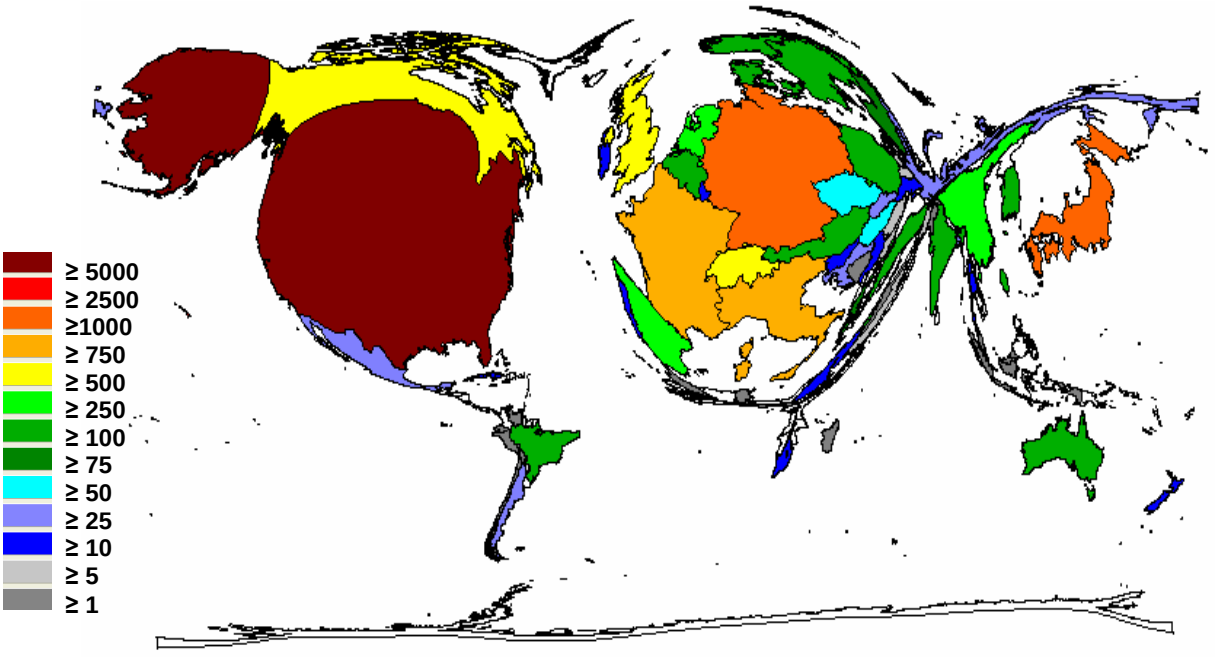

Abbildung 8: Absolute Publikationszahlen der Länder (Kartenanamorphote)

3.3.2 Bestimmung der Zitationszahl pro Land

Mit insgesamt über 180.000 Zitaten, die die Gesamtheit der dort publizierten Arbeiten auf sich vereinen, führen die USA auch diese Statistik in beeindruckender Weise an.

Erst mit 43728 Gesamtzitaten folgen deutsche Publikationen und an dritter Stelle steht Japan mit 25343 Zitaten. Es schließen sich die westeuropäischen Länder Schweiz (21503), Frankreich (14562), Großbritannien (13493) und Italien (12194) sowie Kanada (18884) an. Schweden und die Benelux-Staaten erhielten mehr als 5000 Zitate, die Publikationen einiger anderer europäischer Länder wie Norwegen, Österreich und Spanien sowie Australiens erhielten jeweils mehr als 2500 Zitate. In Südamerika, Afrika und Asien, Japan ausgenommen, überschreitet kein Land diese Grenze, die Zitationszahlen sind hier insgesamt sehr niedrig. (Abbildung 9).

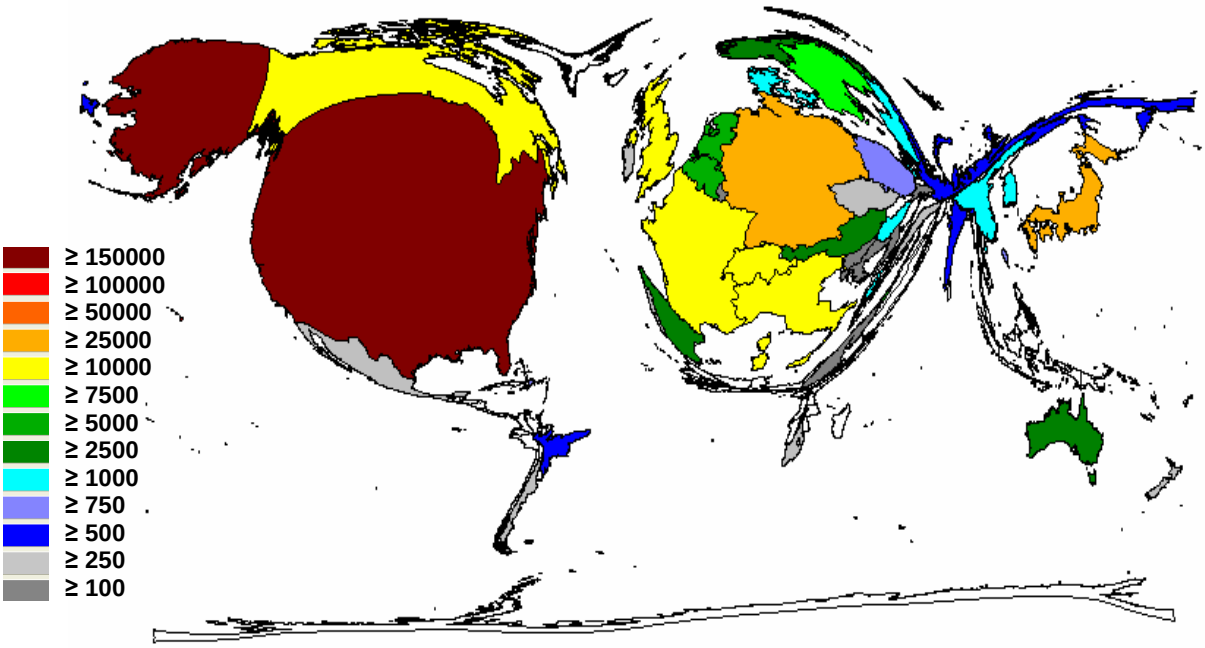

Abbildung 9: absolut erhaltende Zitate der Länder (Kartenanamorphote)

3.3.3 Bestimmung der Zitationsrate pro Land

Anders sieht es aus betrachtet man die durchschnittliche Zahl der Zitierungen, die die Publikationen eines Landes erhalten haben. Hier liegen die USA mit durchschnittlich ca. 29 Zitierungen pro Publikation am Ende der Spitzengruppe. Eine höhere Zitationsrate erreichen die Schweiz, Israel, Schweden und Kanada mit jeweils 41, 38, 34 und 31 Zitaten pro Veröffentlichung. Diese Länder zeigen damit die qualitativ hochwertigste Arbeit hinsichtlich der Länderpublikationen zum Krankheitsbild Glioblastoma multiforme. Die anderen europäischen Länder, Belgien (25), Österreich (23,4) und die Niederlande (23,3) voran, weisen insgesamt eine überdurchschnittliche Zitationsrate auf, ebenso wie Deutschland (22,6) und

Australien (19,4). Südamerikanische sowie einige asiatische Länder stehen hinsichtlich ihrer Zitationsrate deutlich besser dar, als hinsichtlich ihrer Publikations- und Zitationszahl, hier wurden die wenigen veröffentlichten Arbeiten überdurchschnittlich häufig zitiert Afrika sowie der Nahe Osten außer Israel haben eine durchschnittliche Zitationsrate von 1 oder weniger (Abbildung 10).

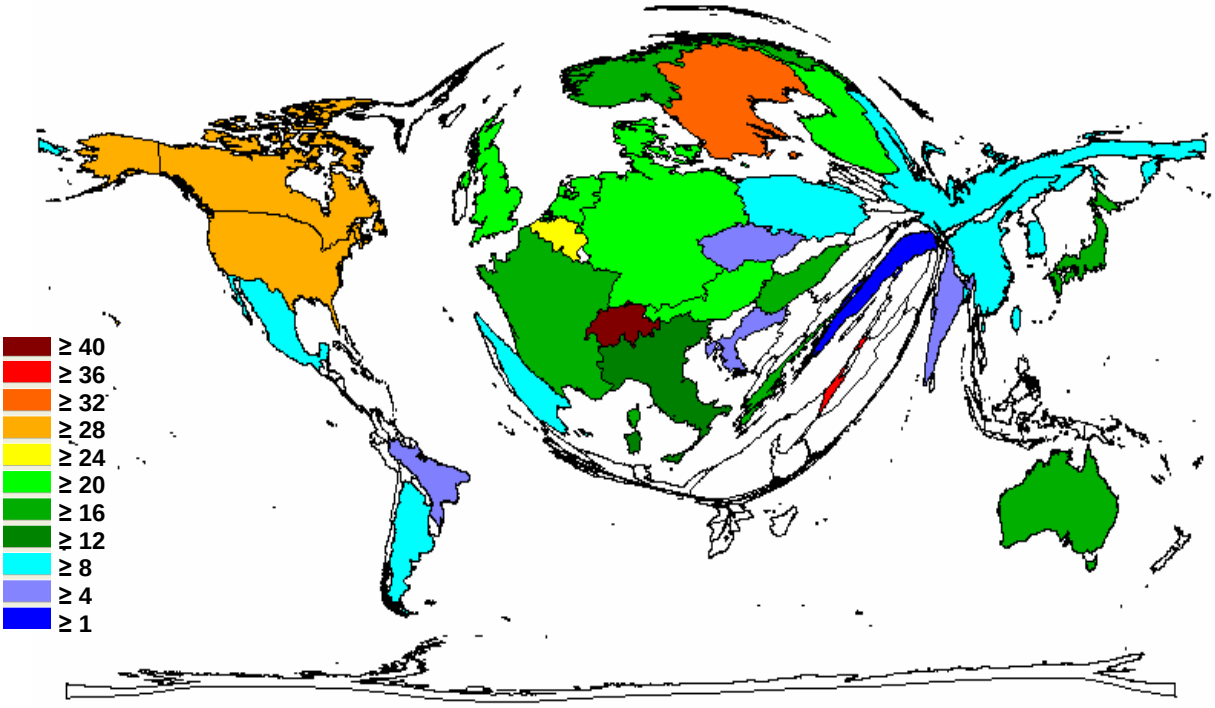

Abbildung 10: Durchschnittliche Zitationsrate der Länder (Kartenanamorphote)

3.3.4 Bestimmung der Länder mit dem höchsten H-Index

Aus den vorhandenen Datensätzen wurde anhand der Publikations- und der Zitationszahl der Länder ihr jeweiliger H-Index berechnet. Die USA stellen sich mit einem Wert von 165 als Land mit dem höchsten H-Index dar, als einziges Land erreichen sie einen Wert von über 150. Deutschland und die Schweiz folgen mit deutlichem Abstand mit Werten von 87 und 81. Japan steht mit einem H-Index von 70 an vierter Stelle weltweit. Es folgen mit absteigenden Werten Kanada, Großbritannien und Frankreich, Italien, Schweden und die Niederlande. Australien, Belgien und Spanien erreichen Werte zwischen 30 und 40, Norwegen, Finnland, Dänemark und China erreichen Werte zwischen 20 und 30. Alle anderen Länder erreichen H-Indices Werte unter 20 erreichen. Die Länder Afrikas, Mittelamerikas,

einige Länder Südostasiens, Neuseeland sowie Teile Südamerikas und Osteuropas erreichen Werte von H-Indices unter 10 (Abbildung 11).

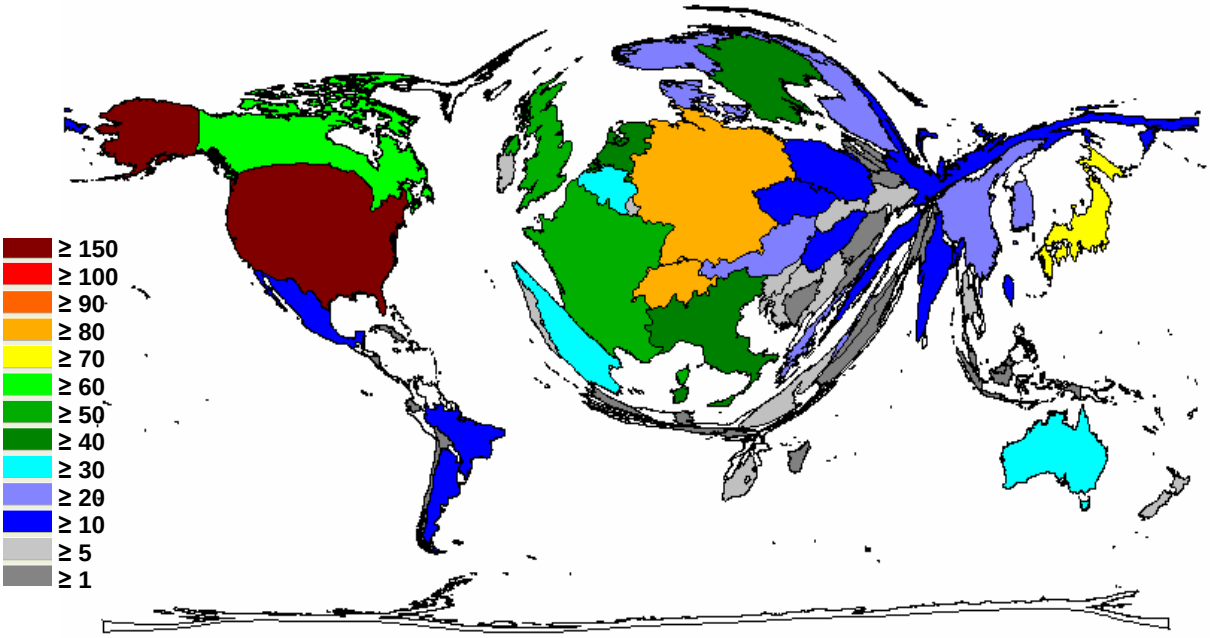

Abbildung 11: H-Index der Länder (Kartenanamorphote)

3.4 Kooperationsanalysen

3.4.1 Analyse der Entwicklung der Zahl der Länderkooperationsartikel über die Jahre

In diese Berechnung fanden ebenfalls nur Jahre mit einer Mindestpublikationszahl von 30 Eingang. Vom ersten untersuchten Jahr, 1976, bis zum Jahr 1990 bewegte sich die Zahl von Publikationen, die aus der Arbeit mindestens zweier Länder erwachsen sind, auf gleich bleibend niedrigem Niveau. Die Jahre 1979 und 1981 weisen mit jeweils nur einem Länderkooperationsartikel den niedrigsten, die Jahre 1987 und 1988 mit jeweils fünf Kooperationsartikeln den höchsten Wert dieses Zeitraumes auf. Im Jahr 1991 begann ein plötzlicher, steiler Anstieg der Zahl, welcher bis zum Jahre 2008 anhielt. Schon im ersten Jahr dieses Anstiegs, von 1990 bis 1991, verachtfachte sich die Zahl der Kooperationspublikationen sprunghaft von drei auf 24. Einige der folgenden Jahre blieben zwar knapp unter dem Vorjahresniveau (1993, 1994, 1998, 2000, 2002 und 2007) jedoch folgten diesen auch immer wieder Jahre, die einen neuerlichen Höhepunkt der publizierten

Kooperationsartikel erreichten. 1999 wurde bereits die Zahl von 121 Publikationen erreicht, 2008, weitere neun Jahre später, ist der bisherige Spitzenwert von 262 publizierten Kooperationsartikeln zu verzeichnen (Abbildung 12).

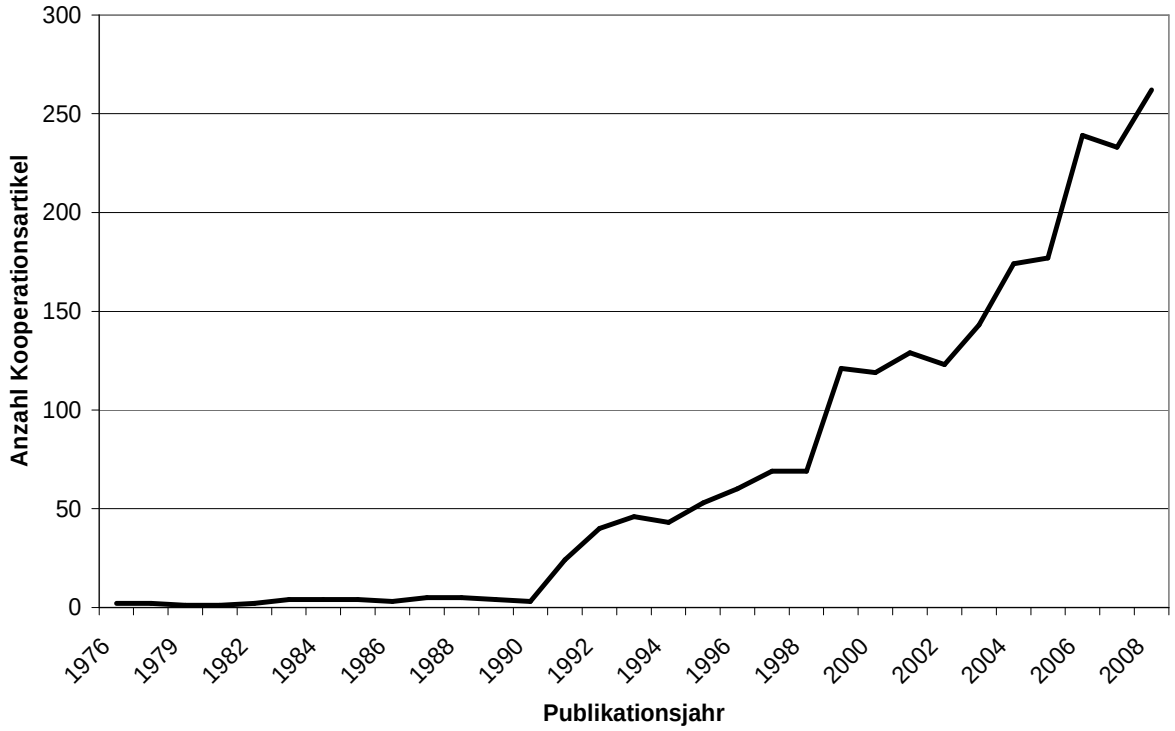

Abbildung 12: Verteilung der Kooperationsartikel über die Jahre

3.4.2 Analyse der Anzahl an einer Kooperationspublikation beteiligter Länder

Von 2164 bisher zum Thema GBM veröffentlichten Kooperationspublikationen sind 1765, das entspricht 81,6%, der Zusammenarbeit zweier Länder entsprungen. Erst mit großem Abstand folgen die in Kooperation dreier Länder entstandenen Publikationen. Mit der Zahl von 297 liegt ihr Anteil bei 13,7%. Nur 55 Arbeiten zum Thema GBM weltweit wurden von vier Partnerländern verfasst (2,5%), 20 von 5 Partnerländern (0,9%), 14 von sechs (0,65%), acht Artikel wurden von insgesamt sieben Ländern (0,37%), jeweils zwei von acht und neun Ländern (0,09%) und eine Publikation entstand aus der Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus insgesamt zehn Ländern (0,05%). Damit sind weniger als fünf Prozent der weltweit zum Thema GBM erschienenen Kooperationspublikationen von mehr als drei Partnern erarbeitet worden (Abbildung 13).

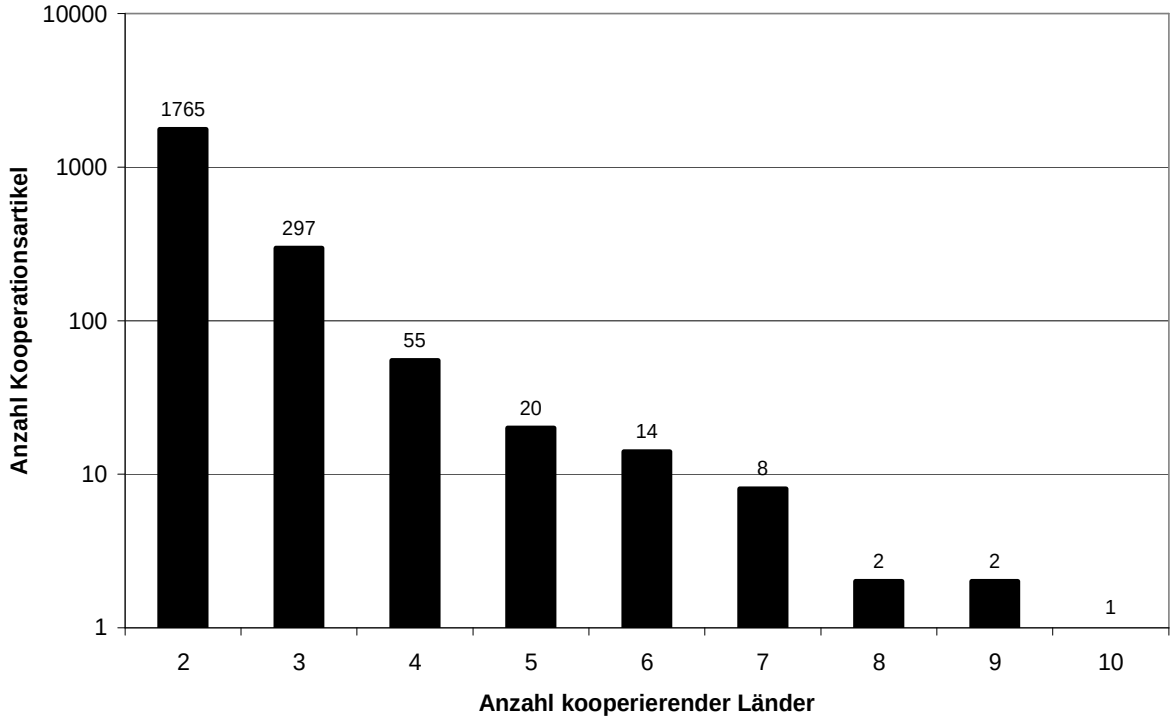

Abbildung 13: Verteilung der Kooperationsartikel nach Anzahl der Kooperationsländer

3.4.3 Analyse der Anzahl von Kooperationen nicht benachbarter Länder

In dieser Untersuchung wurde die Entwicklung der Zahl von Länderkooperationen über die Jahre untersucht, an denen nicht benachbarte Länder beteiligt sind.

Bis zum Jahr 1990 bewegte sich die Zahl von Länderkooperationen insgesamt auf relativ niedrigem Niveau (s. 3.4.1). Ein Höhepunkt wurde 1985 mit zwölf Kooperationen nicht-benachbarter Länder erreicht, in der Folge sank die Zahl wieder auf fünf im Jahr 1990. Auch Kooperationen benachbarter Länder waren in diesem Zeitraum selten, auch hier lag der Höhepunkt im Jahr 1985, allerdings mit nur drei veröffentlichten Kooperationsartikeln. Ab 1990 stieg sowohl die Kooperationen zwischen Nachbarländern, als auch die zwischen nicht benachbarten Ländern stark an. Die Zahl der Kooperationen über größere Entfernungen nahm dabei deutlich stärker zu, im Jahr 1997 wurden 97 solcher Arbeiten publiziert, die Zahl der Kooperationspublikationen von Nachbarländern betrug hingegen nur 32. Dieser Trend setzte sich nach einem kleinen Einbruch der Anzahl beider Kooperationsformen auf 72 und 13 im Jahr 1998 und abgesehen von den Jahren 2000 und 2002, in denen in beiden Fällen die Publikationszahl noch einmal unter dem Vorjahresniveau lag, weiter fort. Weiterhin stieg die Kooperationszahl nicht-benachbarter Länder deutlich stärker, im Jahr 2005 lag sie bei 326, während nur 71

Arbeiten in Nachbarlandkooperationen entstanden. Im Jahr 2006 sank die Zahl der Nachbarlandkooperationen auf 61 und stieg dann zum Jahr 2008 wieder leicht auf 76 an. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Publikationen zwischen nicht-benachbarten Ländern einen Wert von 437 erreicht. In einem Zeitraum von 18 Jahren hat sich die Zahl der Kooperationen über größere Entfernungen damit fast um den Faktor 90 erhöht. Die Nachbarlandkooperationen, von einem niedrigeren Niveau kommend, erfuhren zwar auch ein starkes Wachstum, erreichten im Jahr 2008 jedoch nur 17,4% der Anzahl der Kooperationen nicht-benachbarter Länder (Abbildung 14).

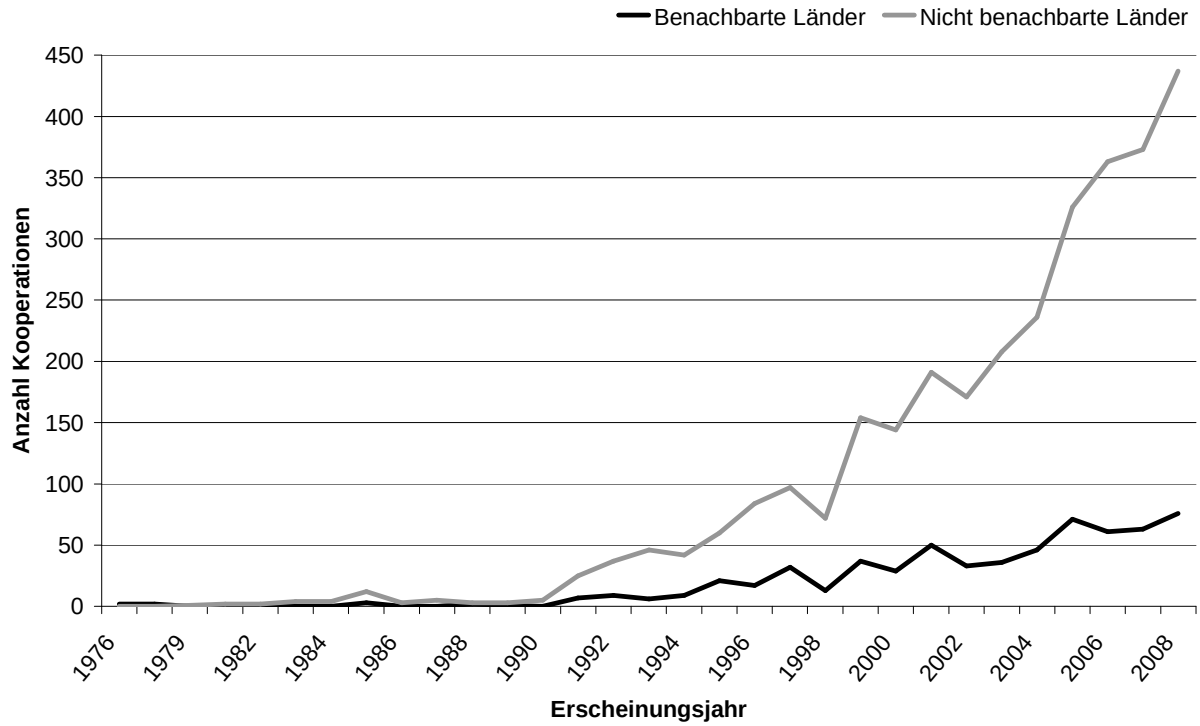

Abbildung 14: Kooperationen benachbarter und nicht-benachbarter Länder

3.4.4 Analyse der publikationsstärksten Länderkooperationen

Wie in 2.3.3 beschrieben, wurden die produktivsten bilateralen Länderkooperationen ermittelt und dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden nur Kooperationen berücksichtigt, aus denen mindesten 25 Veröffentlichungen hervorgegangen sind. Die Zusammenarbeit, aus der international mit Abstand die meisten GBM-assoziierten Veröffentlichungen hervorgegangen sind, besteht mit 265 Kooperationspublikationen zwischen den USA und Deutschland. Es folgt mit 169 Publikationen die Kooperation zwischen den USA und Kanada. An dritter Stelle steht die Zusammenarbeit zwischen den USA und Japan, aus der 159 Veröffentlichungen

hervorgegangen sind. Mit jeweils 123 Publikationen folgen die Kooperationsverhältnisse zwischen den USA und UK sowie zwischen Deutschland und der Schweiz. An vier der fünf größten Kooperationsverhältnissen sind die USA beteiligt, insgesamt können 1289 ihrer 6342 Publikationen als Kooperationspublikationen charakterisiert werden. Damit sind sie nicht nur das Land mit den meisten Publikationen sondern auch das Land mit den meisten Kooperationspublikationen zum Thema GBM weltweit. An zweiter Stelle folgt Deutschland, mit insgesamt 611 Publikationen, die aus Kooperationsverhältnissen hervorgegangen sind. An dritter Stelle folgt die Schweiz mit 323 Kooperationspublikationen. Da die Schweiz insgesamt nur 523 Arbeiten zum Thema GBM veröffentlich hat, entspricht dies einem Anteil von mehr als 60% (USA 20,3%, Deutschland 31,5%). An vierter und fünfter Stelle folgen Frankreich (281) und UK (279). Unter den 18 aufgeführten Ländern befinden sich elf europäische Länder welche untereinander und, abgesehen von Österreich, auch alle zum Teil sehr produktiv mit den USA kooperieren. Kooperationen zu anderen nicht-europäischen Ländern werden kaum unterhalten, lediglich zwischen Kanada und Deutschland, Belgien und der Schweiz wurde die Schwelle von 25 Kooperationsartikeln erreicht oder überschritten. Noch deutlicher wird die zentrale Rolle der USA jedoch, wenn man nur die Kooperationen der nicht-europäischen Länder untereinander betrachtet: Es gibt kein Kooperationsverhältnis welches die Schwelle erreicht, an dem die USA nicht beteiligt sind. Im Vergleich dazu erscheint die Vernetzung der europäischen Länder relativ stark, ohne jedoch ein echtes Gegengewicht zur Größe der Kooperationszahlen der USA sein zu können (Abbildung 15).

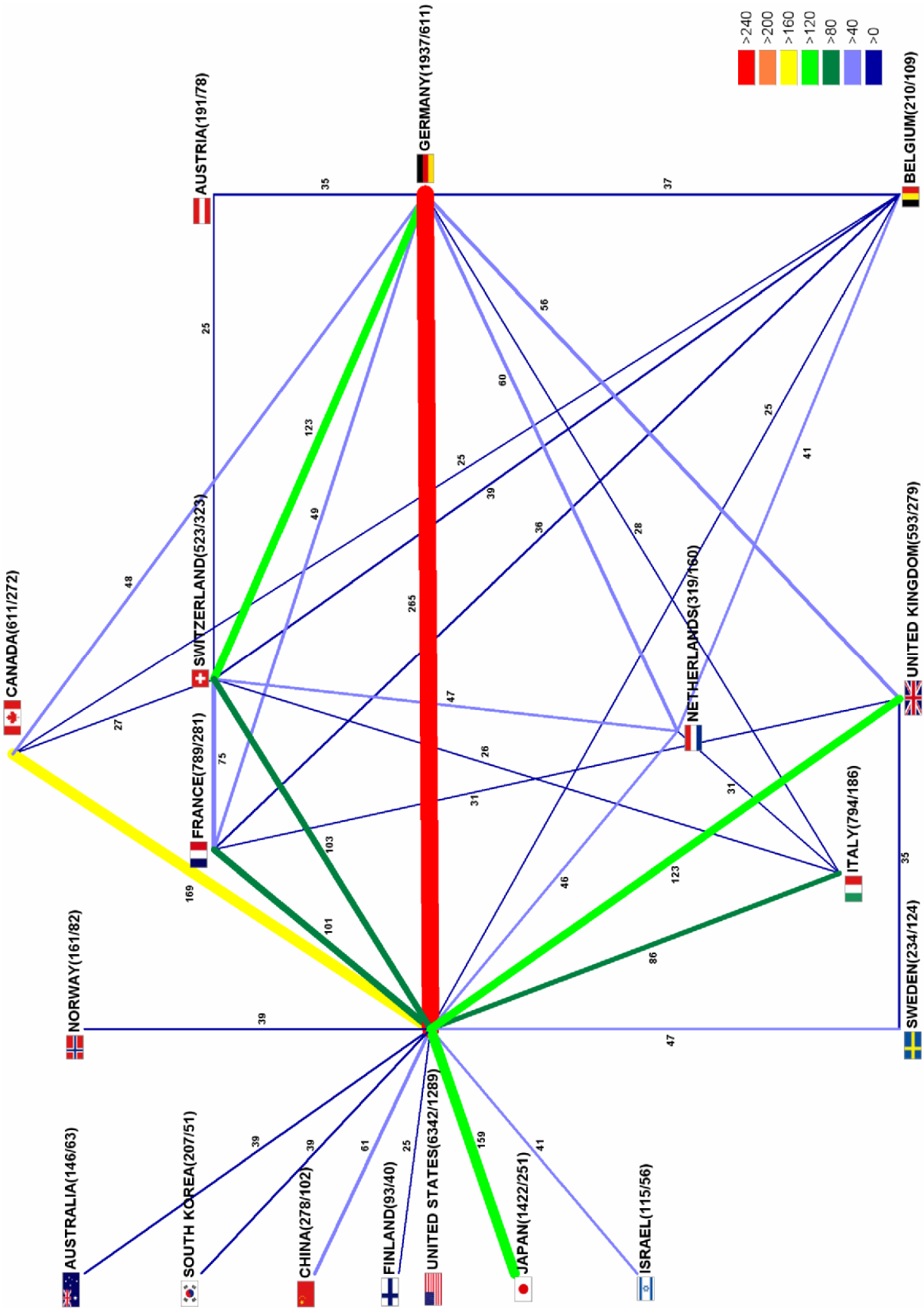

Abbildung 15: Internationale Kooperationen, Schwelle 25

3.4.5 Untersuchung der internationalen Kooperationen publizierender Institute

Für diese Untersuchung wurde die Anzahl der in Kooperation publizierten Arbeiten der internationalen Institutionen (Fakultäten und Kliniken) ermittelt und evaluiert. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden nur Kooperationsverhältnisse mit mindestens 15 Publikationen berücksichtigt.

Zunächst fallen die starke Dominanz amerikanischer Institute und die geringe Vernetzung über Staatsgrenzen hinweg auf. Mehr als vier Fünftel der dargestellten Kooperationsverhältnisse bestehen zwischen Institutionen der USA, keine Institution eines anderen Landes ist Teil dieses Netzwerkes. Auch die anderen Länder bestätigen diese Tendenz, die beiden einzigen binationalen Kooperationen, welche die Schwelle überschreiten, bestehen zwischen Frankreich und der Schweiz sowie Großbritannien und Schweden. Die mit großem Abstand produktivste Kooperation bilden mit 136 Veröffentlichungen die Harvard Medical School und das Massachusetts General Hospital, in der zweitproduktivsten Kooperation mit 71 publizierten Arbeiten ist wieder die Harvard Medical School mit dem Brigham Women's Hospital verbunden. Es folgen mit weniger großem Abstand die Partnerschaft zwischen der Unversity of California und der University of Texas (51), die zwischen der Universität Zürich und der französischen International Agency for the Research of Cancer (44), sowie die zwischen der Harvard University und dem Dana Farber Cancer Institute (42). Die Harvard University ist somit an drei der fünf produktivsten Kooperationen zum Thema GBM beteiligt. Mit 377 in Kooperation entstandenen Publikationen ist sie vor der Universität Texas (273) auch insgesamt die produktivste Institution in dieser Hinsicht, hinsichtlich der Gesamtpublikationszahl übertrifft Texas sie mit 479 Veröffentlichungen knapp. Alle aufgeführten europäischen Institute liegen weit hinter diesen Werten, mit 158 Gesamt- und 132 Kooperationspublikationen ist die Universität Zürich hier noch am produktivsten. Es folgen die Universitäten Heidelberg und Bonn mit 128 und 125 Gesamtpublikationen, in Bezug auf die Kooperationspublikationen belegt das Stockholmer Karolinska Hospital mit einer Zahl von 85 den dritten Platz nach Zürich und Bonn (93), Heidelberg folgt hier mit 82 Kooperationen auf Platz vier (Abbildung 16).

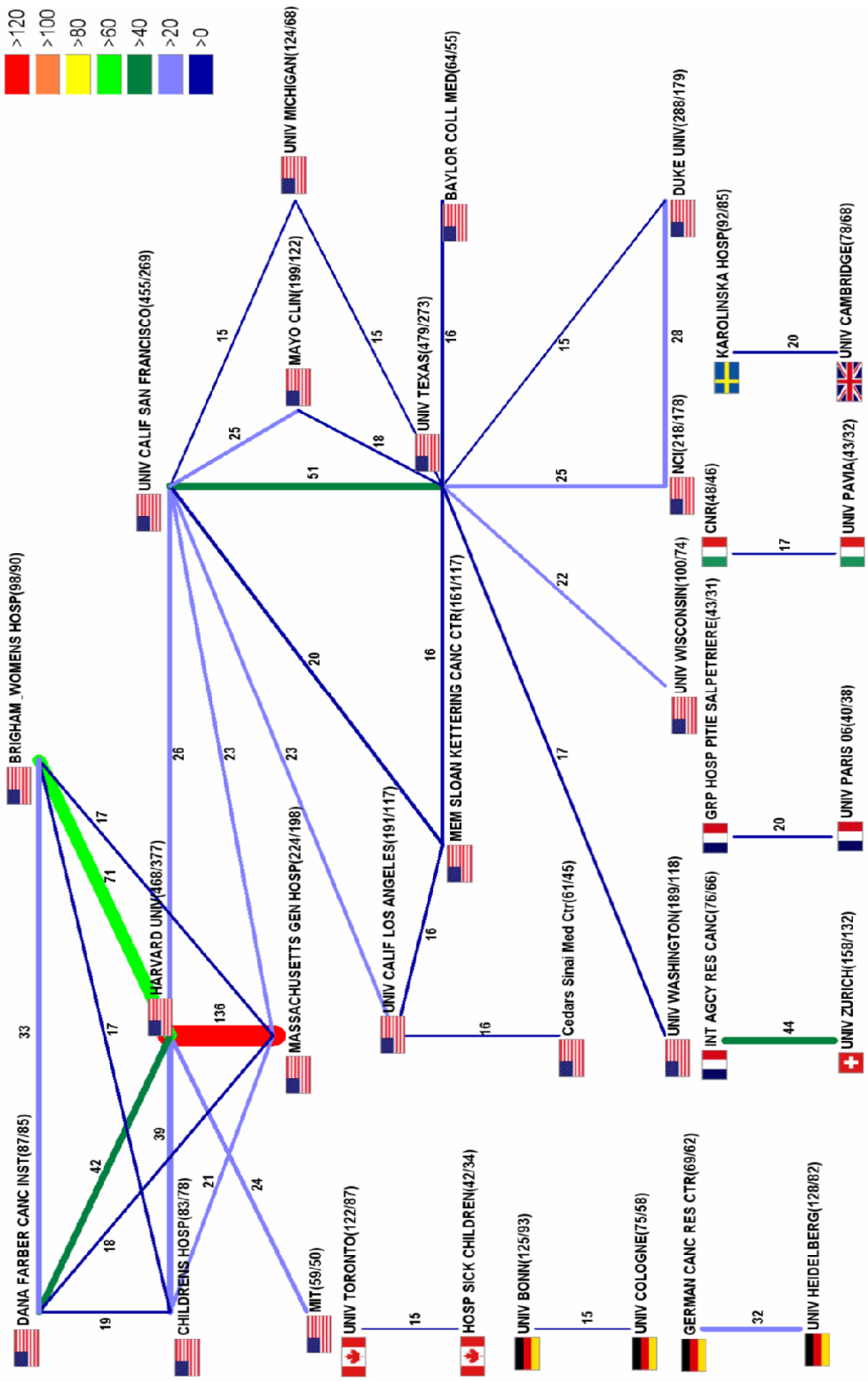

Abbildung 16: Kooperationen internationaler Institute zum Thema GBM, Schwelle 15 Artikel

3.5 Analyse des Publikationsaufkommens nach Themenschwerpunkten

3.5.1 Analyse der Artikel nach Anzahl der berührten Themengebiete

Alle zum Thema GBM veröffentlichten Publikationen können je nach ihrem Inhalt einem oder mehreren medizinischen Themengebieten zugeordnet werden, wie zum Beispiel der Neurologie, Chirurgie, Radiologie oder allen drei Themenbereichen gleichzeitig. In der folgenden Analyse wurde die Zahl der angesprochenen Themengebiete für jeden Artikel bestimmt. Dabei zeigt sich, dass 6529 Publikationen, das sind etwa 45% aller zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten, zu einem einzigen Themengebiet veröffentlich wurden. Es folgen die Publikationen, welche zwei medizinische Themengebiete berühren; mit der absoluten Zahl von 5753 (39,9%). Mit großem Abstand folgen die Arbeiten mit drei zugeordneten Themengebieten, es sind 1653, und damit ca. 11% aller Veröffentlichungen. Auf vier Themengebiete beziehen sich nur noch 450 Arbeiten (rund 3%), auf fünf noch 25 (ca. 0,2%). Schließlich folgen noch zwei Publikationen, welche sechs Themengebiete ansprechen (Abbildung 17).

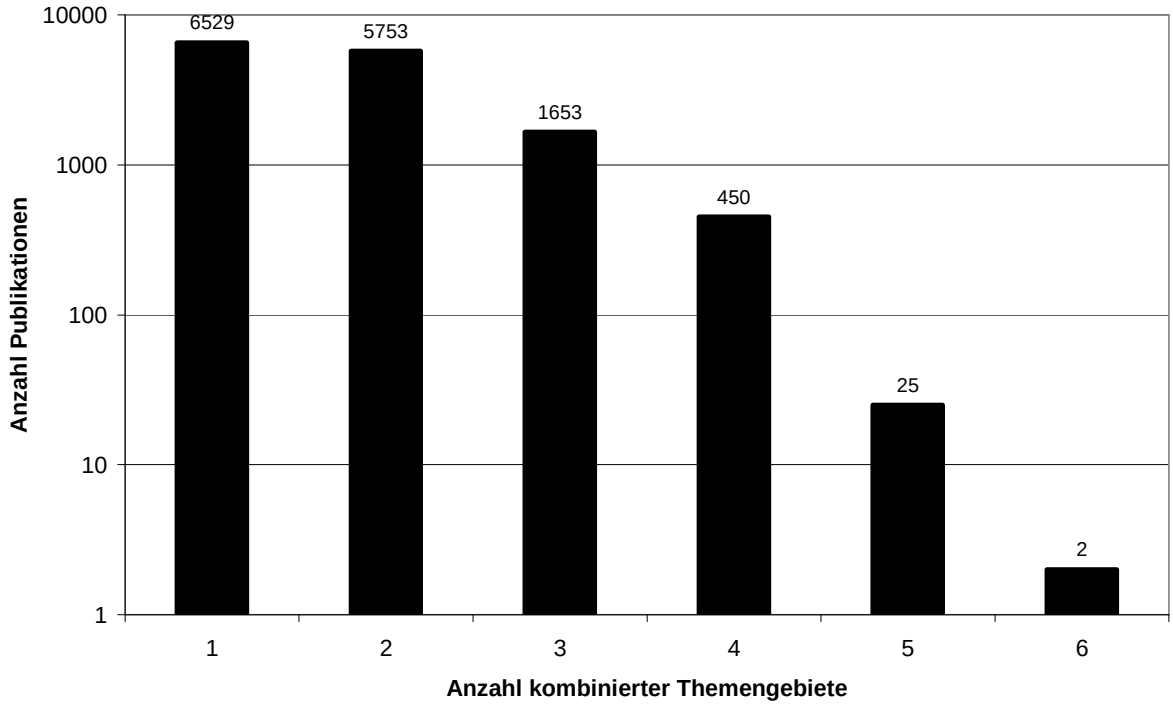

Abbildung 17: Verteilung der Artikel nach Anzahl der Themengebiete

3.5.2 Analyse der Größe einzelner Themengebiete und ihrer Kombinationen

Die einzelnen Themenschwerpunkte von GBM-Publikationen sowie die Häufigkeit ihrer Kombinationen in Publikationen wurden untersucht. Es wurden nur Themenkombinationen berücksichtigt, zu denen es mindestens 100 Veröffentlichungen gibt. Hinter jedem einzelnen Themengebiet ist in Klammern aufgeführt, wie viele Einzelpublikationen sich mit ihm befassen. Es zeigte sich, dass die zwei häufigsten Themenkombinationen die Fächer Neurologie und Onkologie (1467) sowie Neurologie und Chirurgie (1408) betreffen. Diese drei Fächer sind auch insgesamt die häufigsten Themenschwerpunkte GBM-assoziierter Veröffentlichungen, was hinsichtlich des Krankheitsbildes plausibel erscheint. In Kombination mit der Neurologie treten auch die Gebiete Neurowissenschaften und Pathologie häufig auf, jeweils 946 und 751 Publikationen, und 697 weitere Publikationen befassen sich mit diesen beiden Fächern. Eine weitere Themenkombination zu der mehr als 600 Arbeiten publiziert wurden ist die Kombination Onkologie und Radiologie (693), die Themen Biochemie/molekulare Biologie und Zellbiologie treten 532mal in Kombination auf und Humangenetik und Onkologie erreichen 439 Publikationen. Alle weiteren Kombinationen treten seltener als 400mal auf. Bemerkenswert ist, dass das Fach Neurologie das meistkombinierte ist und auch die meisten Kombinationspartner hat, obwohl zum Thema Onkologie insgesamt deutlich mehr Einzelarbeiten publiziert wurden (Abbildung 18).

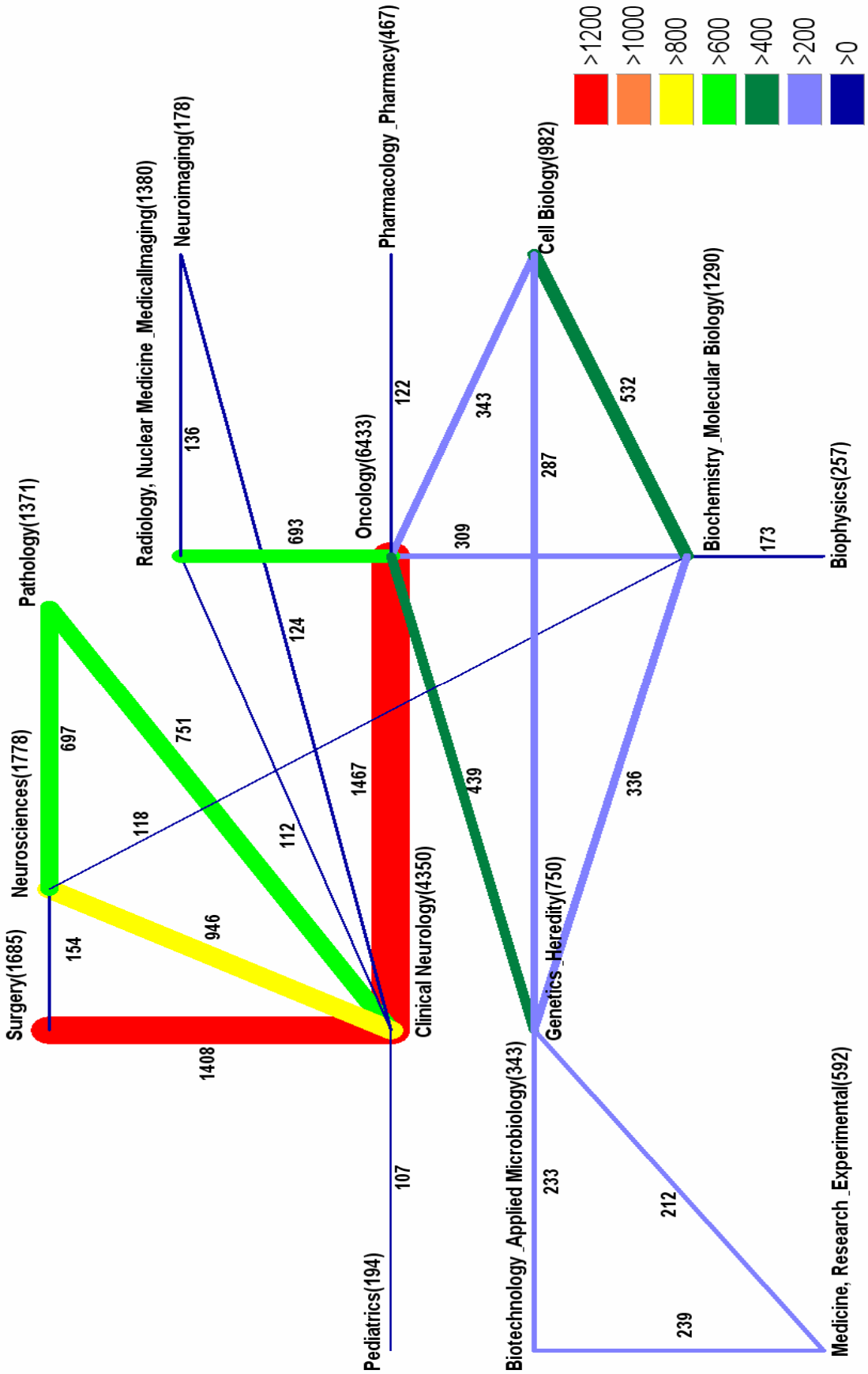

Abbildung 18: Kombinationen der Themenschwerpunkte von GBM-Publikationen, Schwelle 100 Publikationen

3.5.3 Analyse der Entwicklung der Bedeutung einzelner Themengebiete von Publikationen über die Jahre

In dieser Analyse wurde für die häufigsten zehn medizinischen Themengebiete von GBM-Publikationen berechnet, wie groß der Anteil der Arbeiten jeweils eines Fünfjahreszeitraums von 1959 bis 2008, an der Gesamtzahl der zu diesem Themengebiet publizierten Arbeiten ist.

Da sich die Gesamtzahl der Publikationen zum Thema GBM vom Jahr 1959 bis zum Jahr 2008 von zwölf auf 1518 gesteigert hat (s.3.1), ist in jedem Fünfjahreszeitraum eine Zunahme des Anteils von Publikationen zu jedem Themengebiet festzustellen. Über alle zehn Themengebiete gemittelt, wurden in den fünf Jahren von 2004 bis 2008 40,8% aller Publikationen der letzten 50 Jahre verfasst. Die Größe der Zunahme variiert jedoch innerhalb der einzelnen Themengebiete und auch im Vergleich der Themengebiete untereinender. Die ersten Themengebiete, deren Publikationsanteil stärker gestiegen ist, als der der anderen, sind Chirurgie und Pathologie. Die Publikationen zum Gebiet Chirurgie haben schon im Zeitraum von 1974 bis 1978 den Anteil von fast 2% erreicht und in den folgenden fünf Jahren, von 1979 bis 1983, als erstes überschritten (2,37%). Im weiteren Verlauf ist der Anteil der Veröffentlichungen zum Themengebiet Chirurgie, gemessen an ihrer Gesamtzahl bis 2008, bis zum Ende des Zeitraumes von 1994 bis 1998 immer der größte. 25,6% waren 1998 schon publiziert, die anderen Themengebiete erreichen diesen Wert erst in den folgenden Jahren. In den folgenden zehn Jahren bleibt die Bedeutung des Gebietes Chirurgie für die GBM-Publikationen dann deutlich hinter der der anderen Gebiete zurück, 1999 bis 2003 werden wieder 25,6% erreicht und im letzten Zeitraum von 2004 bis 2008 sind es 29,6%. Diese Entwicklung legt, im Vergleich zu den anderen medizinischen Gebieten, früh beginnende Wissenszunahme und Erfahrung im Bereich der chirurgischen Behandlung des GBM nahe, die sich dann in den späteren Jahren nicht mehr in dem Maße steigert, in dem auf anderen Gebieten neue Erkenntnisse gewonnen werden. Ähnliches gilt für die Pathologie, in allen Fünfjahreszeiträumen bis 1998 liegt ihr Anteil nach der Chirurgie weit vorne, von 1999 bis 2003 fällt er zurück und im letzten Untersuchungszeitraum erreicht das Themengebiet Pathologie nur noch 34,4% seiner Publikationen, den zweitniedrigsten Wert vor der Chirurgie. Eine ganz andere Entwicklung zeigen die Publikationen zu den Gebieten Onkologie und Humangenetik. Veröffentlichungen zum Thema Onkologie, mit 6433 Publikationen das größte Gebiet, wurden zu 50,7% in den

Jahren von 2004 bis 2008 gemacht. Zum Zeitraum davor (24,9%) hat sich der Anteil damit verdoppelt, in den zwei Fünfjahresabschnitten von 1994 bis 1998 und 1989 bis 1993 betrug er jeweils 16,1% und 5,9%, davor 1,1% und davor jeweils unter einem Prozent. Es zeigt sich also eine stetige Steigerung der Publikationen zum Themengebiet Onkologie, die sich mit einer Verdoppelung innerhalb der letzten zehn Jahre fast ausschließlich auf die letzten 20 Jahre beschränkt und damit auf eine entsprechende Wissensentwicklung hindeutet. Die Besonderheit des Themenbereichs Humangenetik ist, dass es bis vor dreißig Jahren hierzu noch nicht publiziert wurde. 93,6% der Publikationen zu GBM und Humangenetik sind nach 1994, also in den letzten 15 Jahren entstanden.

Der nach Onkologie zweitgrößte Themenbereich zu dem in Zusammenhang mit GBM publiziert wurde ist Neurologie mit 4350 Veröffentlichungen. Zählt man die Neurowissenschaften hinzu sind es sogar 6128 Publikationen. Insgesamt wurden 85,3% der Neurologie- und 86,3% der Neurowissenschaftspublikationen in den letzten 15 Jahren veröffentlicht. In den letzten fünf Jahren seit 2004 waren es 42,9% und 37,6%. Durchschnittlich wurden 40,8% der Publikationen der zehn größten Themengebiete zu GBM in den letzten fünf Jahren veröffentlicht, in den 15 Jahren von 1979 bis einschließlich 1993 waren es dagegen nur 11,1% der Gesamtpublikationen (Abbildung 19).

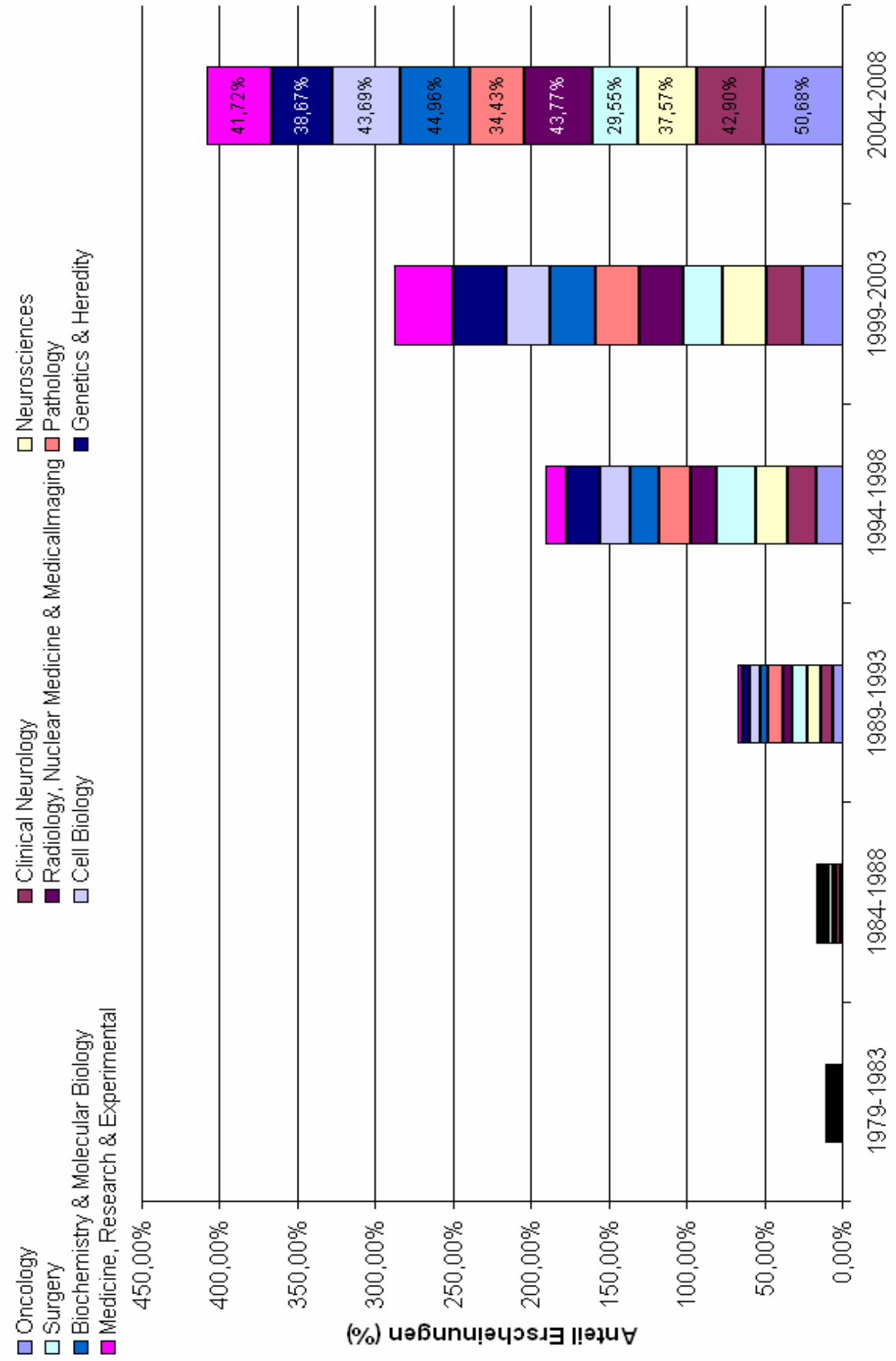

Abbildung 19: Entwicklung der Bedeutung der Themengebiete über die Jahre

3.6 Zeitschriftenanalysen

3.6.1 Bestimmung der publikationsstärksten Zeitschriften

Es wurden die 15 wissenschaftlichen Journals ermittelt, welche die meisten Publikationen zum Thema GBM veröffentlicht haben. An erster Stelle steht hier das „Journal of Neuro-Oncology“, in ihm sind mit bisher 867 Publikationen die meisten Arbeiten zu diesem Thema erschienen. Mit deutlichem Abstand folgen mit 582 und 577 Publikationen fast gleichauf die Journals „Neuro-Oncology“ und „Cancer Research“. An vierter fünfter und sechster Stelle folgen ebenfalls nahe beieinander das „International Journal of Radiation and Oncology“ mit 405 Arbeiten zum Thema, das „Journal of Neurosurgery“ mit 402 und „Neurosurgery“ mit 391 Publikationen. „Clinical Cancer Research“ steht mit 302 Publikationen an siebter, „Oncogene“ (258) an achter und das „Journal of Neuropathology“ (251) an neunter Stelle. Ganz nah beieinander folgen an zehnter, elfter und zwölfter Stelle „Anticancer Research“ (223), „Cancer“ (222) und das „International Journal of Cancer (220). Mit weniger als einem Viertel der Publikationen des Erstplatzierten folgen das „Journal of Clinical Oncology“ (206), „Acta Neuropathologica“ (205) und zuletzt „Acta Neurochirurgica“ mit 178 Publikationen zum Thema GBM.

Betrachtet man zusätzlich zur Anzahl der veröffentlichten Arbeiten die durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen dieser Journals, so stellt man fest, dass die Zeitschriften, die in dieser Reihe zu den niedrigplatzierten gehören, zum Teil eine deutlich höhere Zitationsrate ihrer Arbeiten erzielen, als die Journals, welche hinsichtlich der Publikationszahl vorne liegen. So hat das achtplatzierte Journal nach Publikationszahl, „Oncogene“ die zweithöchste durchschnittliche Zitationsrate von 42,83 dieser 15 Zeitschriften. An dritter Stelle mit einer durchschnittlichen Zahl von 40,82 Zitaten folgt das nach Publikationszahl elftplatzierte „Cancer“ (40,82) und an vierter Stelle das dreizehntplatzierte „Journal of Clinical Oncology“ mit einer Zitationsrate von 32,16. Auf der anderen Seite gehören die Journals mit den meisten Veröffentlichungen in dieser Reihe zu den durchschnittlich am wenigsten zitierten, es ist eine gewisse Gegenläufigkeit zu erkennen. So stehen die beiden erstplatzierten Journals nach Publikationszahl, das „Journal of Neuro-Oncology“ und „Neuro-Oncology“, auf der Rangliste der Zitationsrate nur auf Platz 13 und 15 (Abbildung 20).

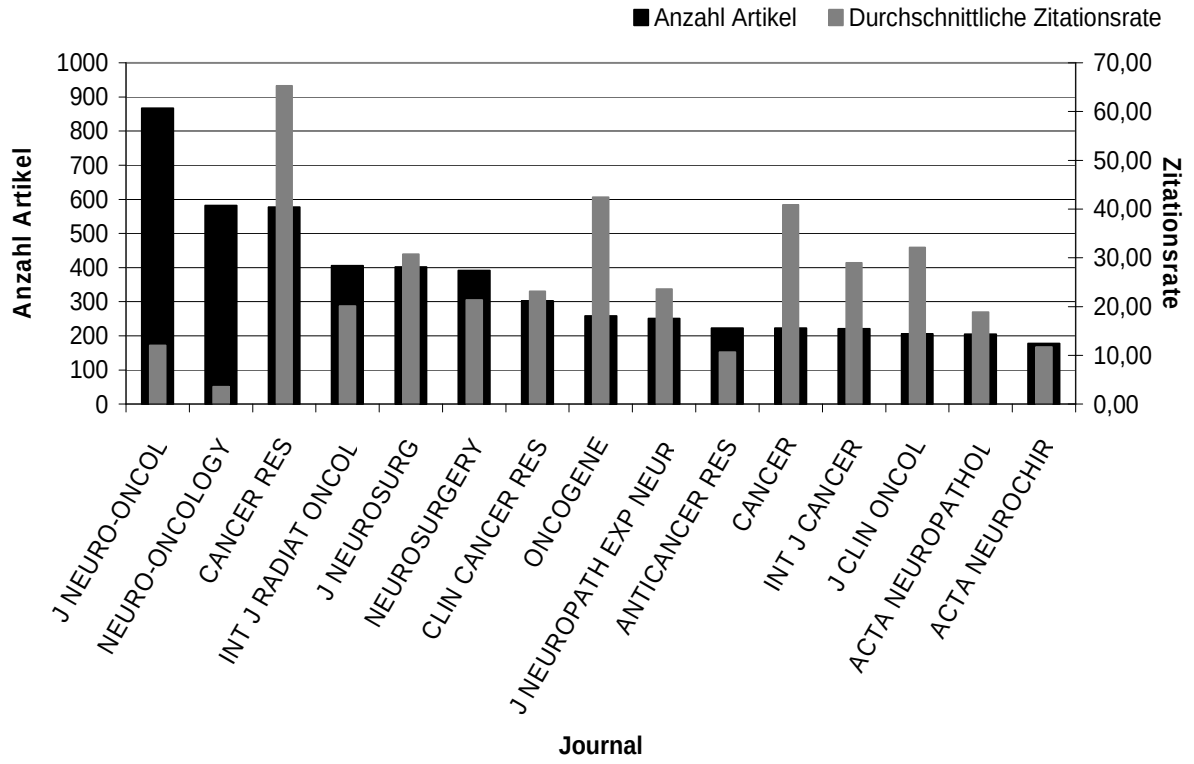

Abbildung 20:Top 15 Journals nach publizierten Artikeln

3.6.2 Bestimmung der Zeitschriften mit den meisten erhaltenen Zitationen

Es wurden die 15 Journals mit der höchsten Anzahl von Zitationen ihrer Artikel gesucht. Hier steht auf Platz eins „Cancer Research“ mit insgesamt 37629 erhaltenen Zitaten. Das zweitplatzierte „Journal of Neurosurgery“ folgt mit nur 12359 Zitaten, also weniger als einem Drittel dieses Wertes. Die folgenden Journals folgen alle mit kleinen Abständen, an dritter Stelle mit 12097 Zitaten „Proceedings of the National Academy of Sciences“, an vierter Stelle mit 10935 Zutaten „Oncogene“, fünft- und sechstplatziert sind das „Journal for Neurooncology“ und „Cancer“ mit 10401 und 9063 Zitaten. Es folgen an siebter, achter und neunter Stelle „Neurosurgery“, „International Journal of Radiation Oncology“ und „Nature“ mit 8349, 8131 und 7993 Zitaten insgesamt. Dann folgen eng beieinander „Clinical Cancer Research“ (6979), das “Journal of clinical Oncology” (6624), “Journal of Biological Chemistry” (6574) und das “International Journal of Cancer” (6382) auf den Plätzen zehn bis 13. 14 und 15 werden belegt von „Journal of Neuropathology“ und „American Journal of Pathology“ mit jeweils 5923 und 4265 Zitaten. Zwischen dem erst- und dem letztplatzierten liegt damit eine Spanne, die fast das Neunfache des

Wertes des letztplatzierten Journals beträgt, wobei der mit Abstand größte Sprung innerhalb der Reihe schon vom erst- auf das zweitplatzierte Journal erfolgt. Betrachtet man zur Anzahl der Zitate zusätzlich die Anzahl der Artikel, mit denen diese Zitate erreicht wurden, so stellt man fest, dass „Nature“ die mit Abstand meistzitierten Artikel publiziert. Mit nur elf Artikeln erreicht „Nature“ fast 8000 Zitate. Dies entspricht einer Zitationsrate von fast 800 pro Publikation. Das in dieser Hinsicht folgende Journal ist „Proceedings of the National Academy of Sciences“, dessen 122 Veröffentlichungen 12097 mal zitiert werden, was nur noch einer Zitationsrate von ca. 100 entspricht. Die schlechteste Relation von Publikationszahl zu Zitatationszahl dieser Reihe erzielt das „Journal of Neuro-Oncology“ mit 10401 Zitaten bei 867 publizierten Arbeiten und damit einer durchschnittlichen Zitationsrate von 12 (Abbildung 21).

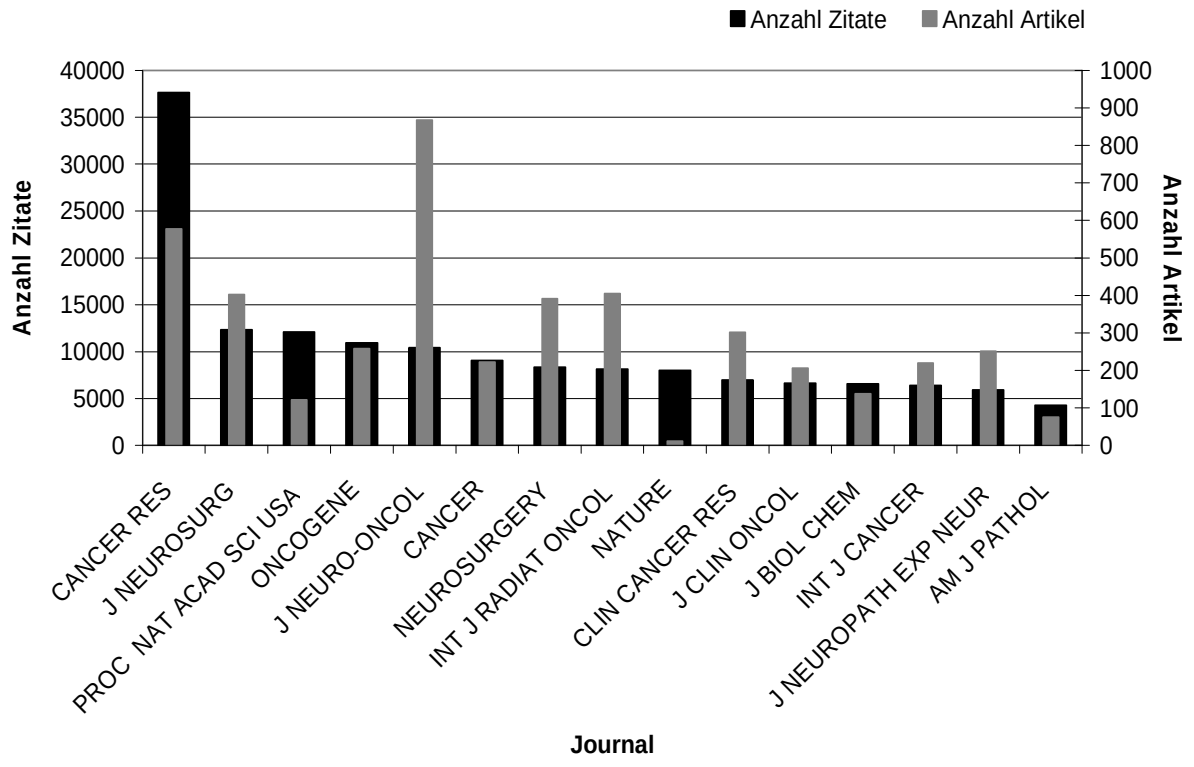

Abbildung 21: Top 15 Journals nach erhaltenen Zitaten

3.7 Autorenanalysen

3.7.1 Analyse der Entwicklung durchschnittlichen Anzahl der Autoren pro Artikel über die Jahre

Auch hier wurden nur Jahre berücksichtigt, in denen 30 oder mehr Arbeiten publiziert wurden, daher sind die Jahre vor 1976 und die beiden Jahre 1978 und 1979 nicht bearbeitet worden. 1976 betrug die durchschnittliche Zahl der Autoren pro Arbeit 3,43. Diese Zahl unterlag in den folgenden Jahren großen Schwankungen, nach einer Zunahme auf 4,46 1981 sank sie bis zum Jahr 1984 wieder auf 3,85 ab und nahm daraufhin im steten jährlichen Wechsel bis 1989 jeweils ab und zu. 1989 wurde mit 4,77 ein vorläufiger Höhepunkt erreicht, von dem aus ein neuerlicher, weniger schwankender Anstieg der durchschnittlichen Anzahl an einer Publikation beteiligter Autoren ausging. Ausgenommen die Jahre 1991, 1992, 1998, 2003 und 2007 ist sie bis zum Jahr 2008 kontinuierlich auf den absoluten Höhepunkt von 6,72 angestiegen. Damit hat sich die durchschnittliche Anzahl der an einer Publikation beteiligten Autoren im Laufe von 32 Jahren annähernd verdoppelt (Abbildung 22).

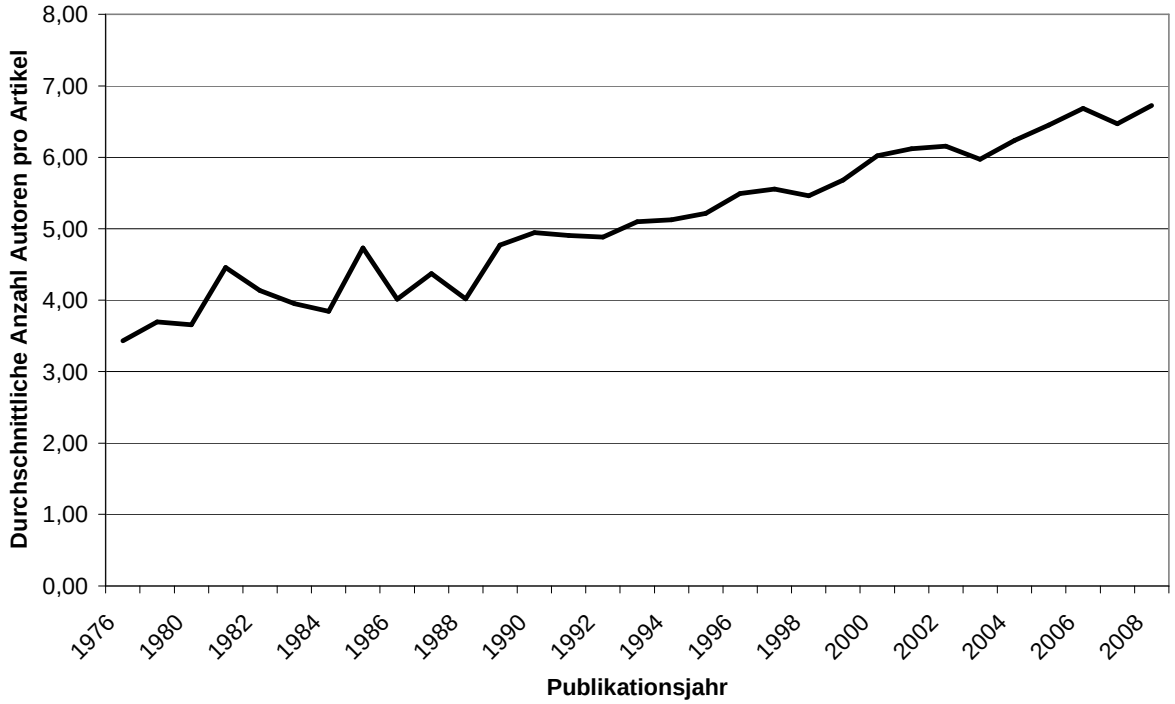

Abbildung 22: Durchschnittliche Anzahl der Autoren pro Artikel über die Zeitperiode

3.7.2 Produktivste und meistzitierte Autoren

Die zehn produktivsten Autoren, die die Suche in der Datenbank zum o. g. Zeitpunkt ergeben hat, haben zwischen 137 und 88 Publikationen zum Thema *Glioblastoma multiforme* veröffentlicht. Maßgeblich für diese Bewertung ist die Beteiligung an einer Publikation, egal in welcher Position, also ob etwa als Erst- oder Letztautor. M. Weller führt das Feld mit 137 Publikationen an, es folgen mit jeweils zehn Publikationen weniger Prados und Yung. Ebenfalls über 100 Veröffentlichungen weisen Bigner, Louis, Aldape und Friedman auf, auf den Plätzen acht bis zehn folgen Lamborn, Rao und Chang. Diese zehn Autoren haben an der Gesamtzahl der untersuchten Publikationen zum Thema GBM von 14.411 damit einen Anteil von ca. 7,5% (Abbildung 23).

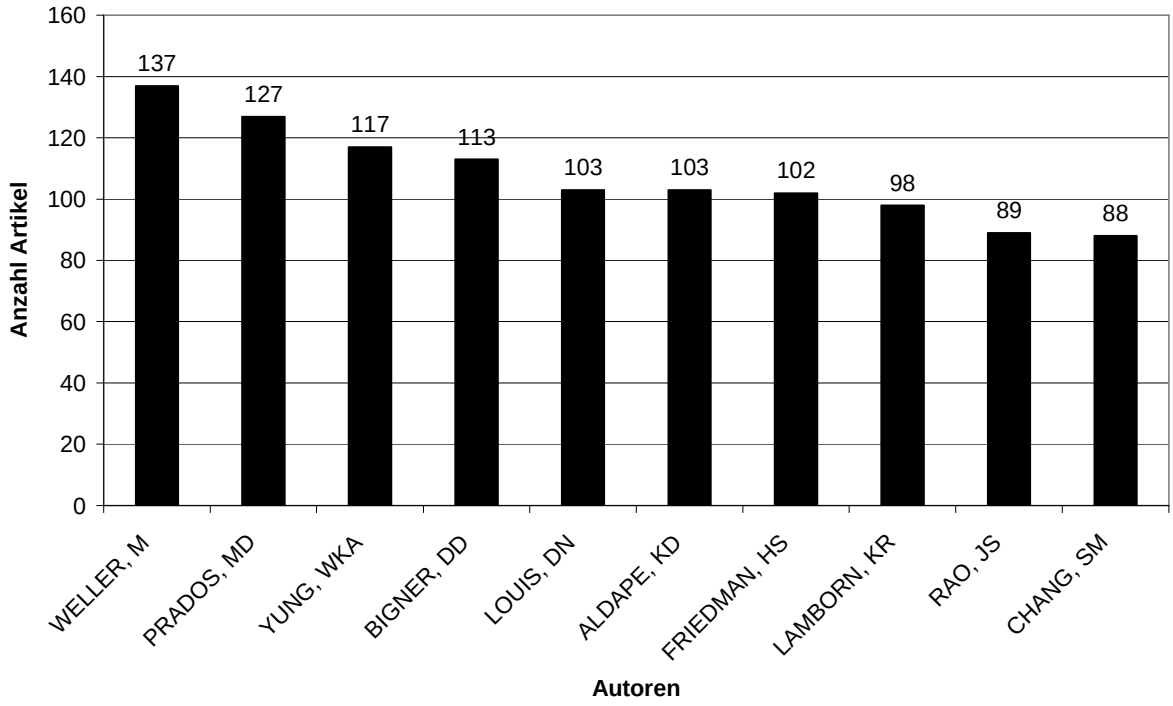

Abbildung 23 Top 10 Autoren nach Publikationszahl

Betrachtet man an Stelle der Produktivität der Autoren die Häufigkeit, mit der sie zitiert werden, so finden sich nur die fünf produktivsten Autoren dort wieder, es treten Burger an dritter, Kleihues an fünfter, Cavanee an sechster, Yung an siebter, Plate an achter und Collins an zehnter Stelle neu hinzu. Der produktivste Autor Weller ist mit 6610 Zitaten auch gleichzeitig der meistzitierte (Abbildung 24).

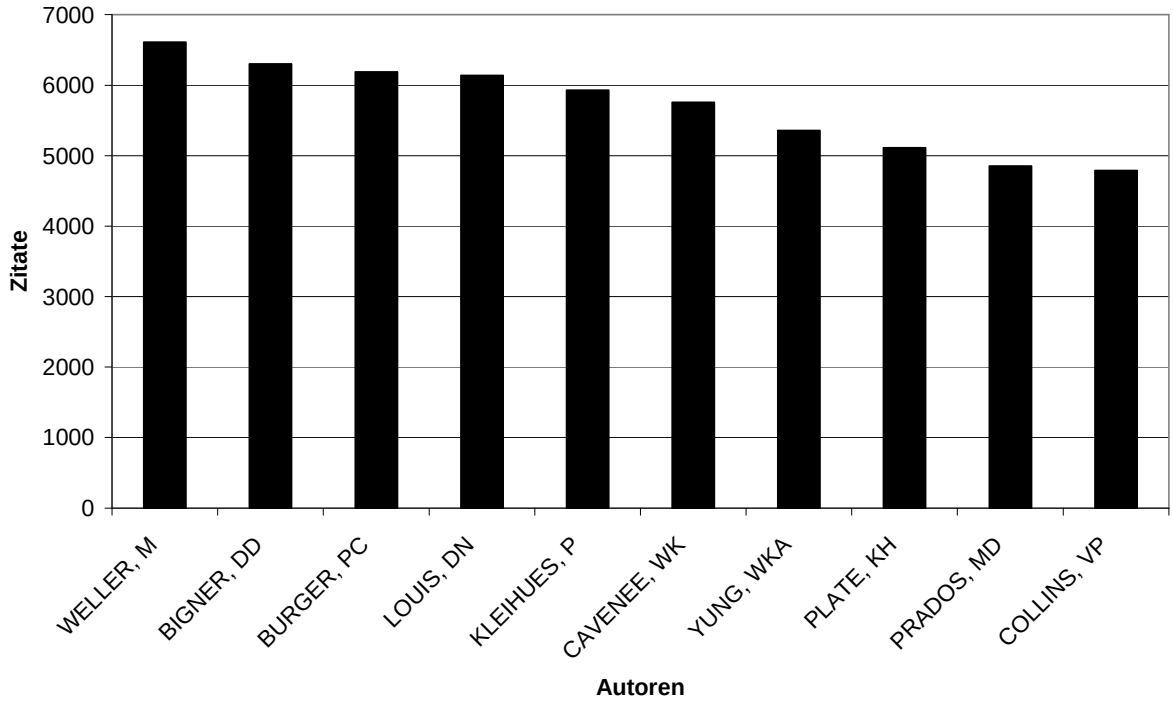

Abbildung 24: Top 10 Autoren nach erlangten Zitaten

3.7.3 Autoren mit dem höchsten H-Index

Zieht man zur Beurteilung der Autorenleistung außerdem noch den von ihnen erreichten H-Index, der eine kombinierte Aussage zu Produktivität und den erlangten Zitaten eines Autors macht, so tritt Friedmann mit einem Wert von 37 wieder an siebter Stelle dazu und Ohgaki tritt an fünfter Stelle neu auf mit einem H-Index von 40. Burger und Plate gehören in dieser Kategorie nicht mehr zu den ersten zehn Autoren. Den höchsten H-Index hat mit 49 Bigner, es folgen Kleihues (42), Prados und Louis gleichauf (40), Cavenee steht mit 38 an sechster Stelle, Weller (35), Yung und Collins (beide 35) belegen die Positionen acht bis zehn (Abbildung 25).

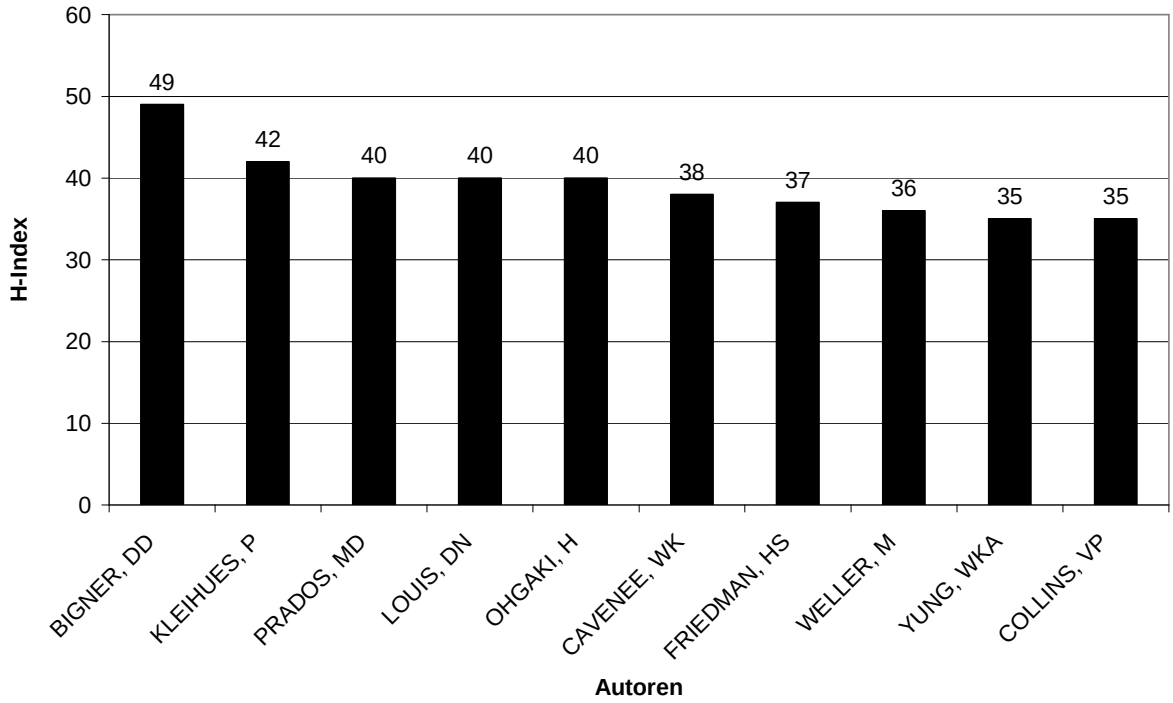

Abbildung 25: Top zehn Autoren nach H-Index

3.7.4 Zitationsbeziehungen und Selbstzitierungen der meistzitierten Autoren

Die Zahl der gegenseitigen Zitierungen der zehn meistzitierten Autoren sowohl die Zahl ihrer Selbstzitierungen wurden untersucht. Insgesamt verbindet die Autoren ein starkes Netz gegenseitiger Zitierungen. Ausgenommen Weller und Plate wurde bisher jeder der Autoren von mindestens zwei der anderen neun Autoren mehr als 35 mal zitiert, Cavanee sogar von fünf der Autoren. Die meisten Zitierungen (62) von einem einzelnen Autor erhielt Prados von Bigner, von dem zusammen mit Weller die meisten Zitierungen innerhalb des Kreises dieser zehn Autoren gemacht wurden. Weller wurde insgesamt relativ wenig zitiert, lediglich Bigner zitierte ihn öfter als 35 mal. Plate steht innerhalb dieser Gruppe isoliert dar, weder zitierte er noch wurde er von einem der anderen Autoren in einem die Schwelle erreichenden Maße zitiert. Plate ist auch der Autor, der die wenigsten Selbstzitierungen der zehn meistzitierten Autoren aufweist (49). Cavanee, Kleihues, Collins und Yung zitierten sich bisher zwischen 50 und 100 mal selbst, Prados zitierte 109 eigene Publikationen, Bigner 186 und unter den Zitierungen von Wellers Publikationen sind sogar 242 Selbstzitierungen zu ermitteln (Abbildung 26).

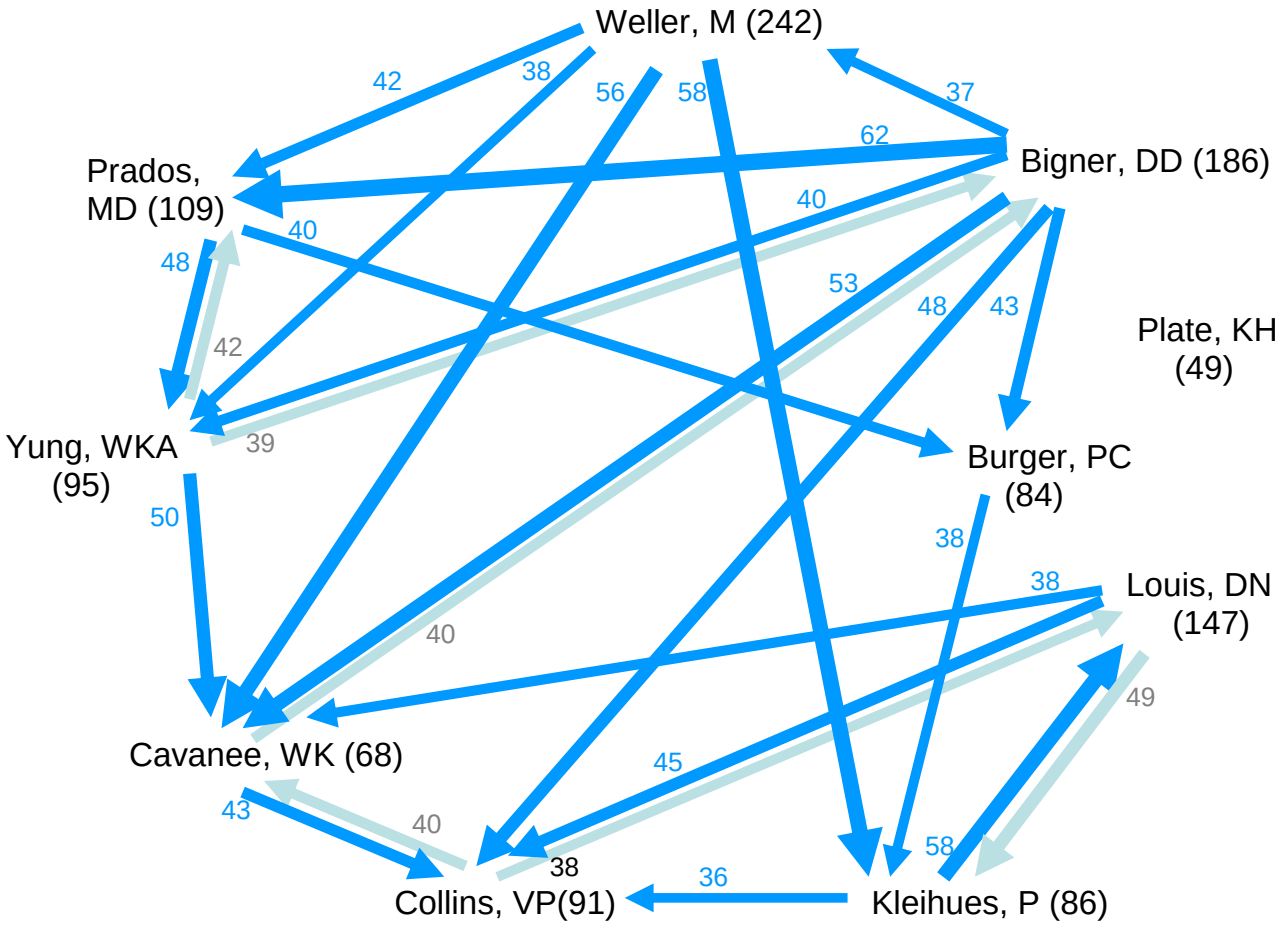

Abbildung 26: Gegenseitige und Selbstzitierungen der zehn meistzitierten Autoren, Schwelle 35 Zitierungen

3.7.5 Analyse von Autorenkooperationen

Unabhängig von Nationalitäten und anderen Merkmalen wurde die Anzahl der weltweiten Kooperationen zwischen einzelnen Autoren untersucht. Zum Erhalt der Übersichtlichkeit fanden nur Kooperationsverhältnisse Berücksichtigung, aus denen mindestens 25 Publikationen hervorgegangen sind. Es gibt drei Kooperationsverhältnisse, mit sechs Autoren, die bei der Auswertung die Zahl von 60 Kooperationspublikationen überschritten hatten. Die beteiligten Autoren gehören alle auch insgesamt zu den produktivsten Autoren, die zum Thema GBM publizieren. Es sind Bigner, DD und Friedmann, M mit 65 Kooperationen, Prados, MD und Chang, SM mit 63 Kooperationen sowie Ohgaki, H und Kleihues, P mit 61 Kooperationen. Es folgen zwei Kooperationsverhältnisse mit mehr als 50 und weniger als 60 Kooperationspublikationen, Prados, MD und Lamborn, KR mit 60 Veröffentlichungen sowie Friedmann, HS und Friedmann, AH mit 51 Veröffentlichungen. Prados, MD und Freidmann HS sind somit jeweils an zwei der fünf produktivsten

Kooperationsverhältnisse beteiligt. Es gibt vier Kooperationen mit mehr als 40 und weniger als 50 Veröffentlichungen. Wieder sind Friedmann, HS, Bigner, DD und Chang, SM beteiligt. Der mit 137 Veröffentlichungen insgesamt produktivste Autor, Weller, M ist ebenfalls an einer Kooperation mit 45 Gemeinschaftspublikationen beteiligt. Alle anderen aufgeführten Kooperationsverhältnisse weisen bisher weniger als 41 Veröffentlichungen auf. An den dargestellten Kooperationsnetzwerken sind in der Mehrzahl nicht mehr als zwei oder drei Autoren beteiligt. Zu ihnen gehören auch die Autoren Weller, M und Yung, WKA, der ebenfalls insgesamt mit 117 Publikationen sehr produktiv ist, aber nicht an großen Kooperationsverhältnissen beteiligt ist. Das größte Netzwerk umfasst sieben Autoren, darunter Bigner, DD und Friedmann HS. Am zweitgrößten Netzwerk von sechs Autoren sind unter anderem. Chang, SM und Prados, MD beteiligt. Kleihues, P und Ohgaki, H, mit der drittgrößten Zahl an Kooperationen, hingegen stehen nur mit einem anderen Autor in einem Kooperationsverhältnis, sie stellen in dieser Hinsicht eine Ausnahme dar (Abbildung 27).

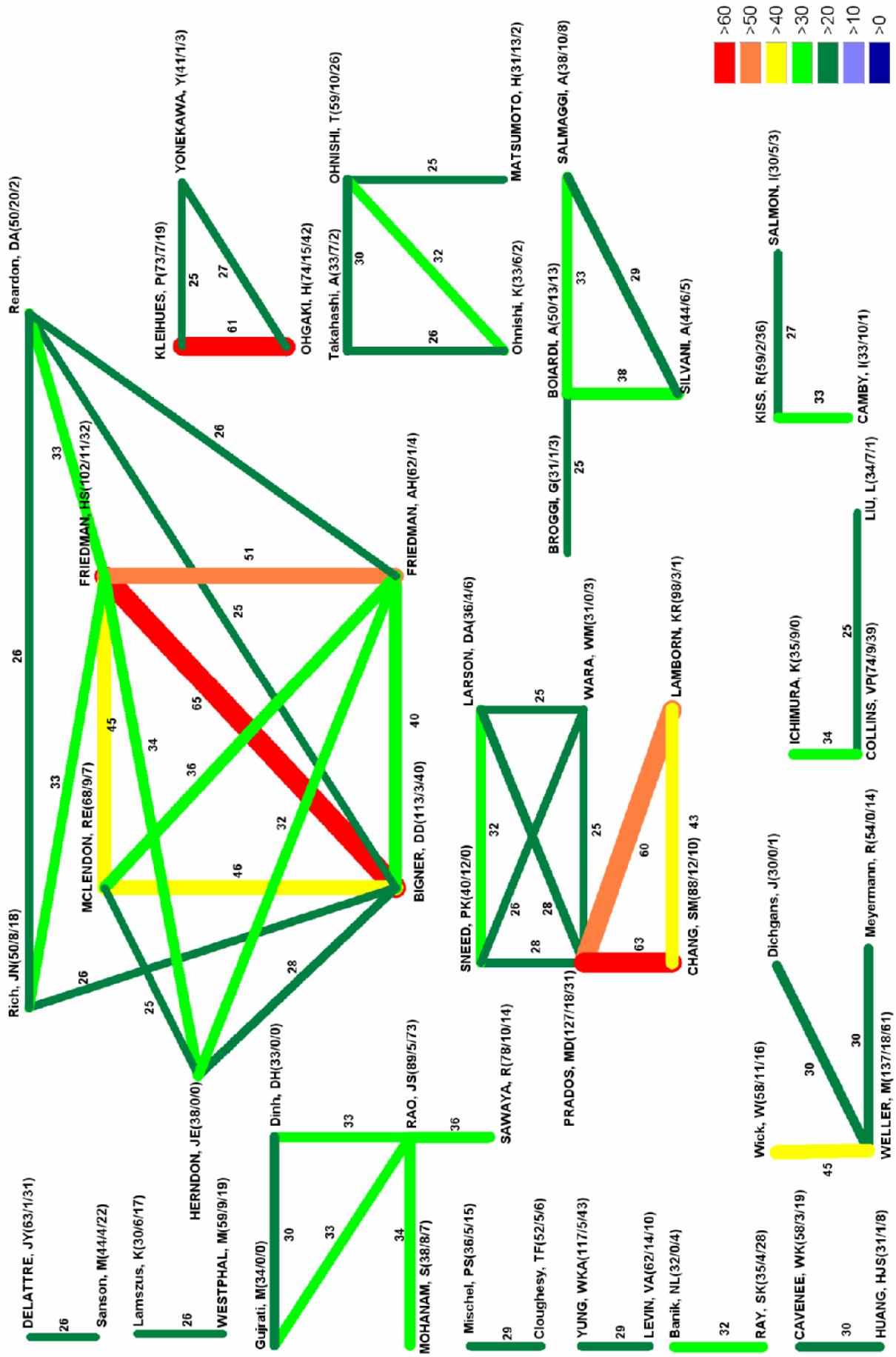

Abbildung 27: Autorenkooperationen, Schwelle 25 Publikationen

4 Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit wird eine szientometrische Analyse der bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeit zum Thema Glioblastoma multiforme präsentiert. Dafür wurden unter anderem ihre quantitative Entwicklung, die regionale und wissenschaftliche Schwerpunktbildung, die Vernetzung der Wissenschaftler und Zitationsdaten ausgewertet. Auf diesem Wege sollen spezielle Entwicklungen und Tendenzen in der weltweiten Glioblastomforschung aufgezeigt werden. Auch die Bedeutung internationaler Kooperationen, die zum Thema GBM veröffentlichen, wird in dieser Arbeit untersucht und evaluiert.

Zu diesem Zweck erfolgte mit Hilfe bibliographischer Instrumente die Analyse der wissenschaftlichen Publikationen zum Thema GBM. Es wurde ein allgemeiner Überblick über Größenordnung, Herkunft und Qualität dieser Publikationen geschaffen. Die Darstellung absoluter Zahlen soll jedoch nicht im Vordergrund stehen, sondern vielmehr ihre Dynamik im Laufe der Zeit, welche es erst ermöglicht, regionale und inhaltliche Schwerpunktbildung in der Glioblastomforschung sowie Veränderungen innerhalb der Wissenschaftswelt aufzuzeigen und zu interpretieren.

4.1 Methodische Diskussion

Die szientometrischen Analysen in dieser Arbeit bewerten die wissenschaftliche Produktivität von Autoren und den Forschungseinrichtungen einzelner Länder und Regionen sowie die Veröffentlichungen der einschlägigen Fachzeitschriften zum Thema GBM. Zusätzlich wurden mit Hilfe von bibliographischen Instrumenten die Entwicklung der Bedeutung der verschiedenen Forschungsbereiche und Themengebiete ermittelt, die im Fokus des wissenschaftlichen Interesses stehen. Durch die durchgeführten detaillierten Zitationsanalysen können darüber hinaus Rückschlüsse auf die Qualität wissenschaftlicher Publikationen gezogen werden und die Bedeutung einzelner Arbeiten oder Autoren kann – unter Vorbehalt - ermessen werden.

4.1.1 Beurteilung der Datenquellen

Zur Datenerhebung wurde die Meta- Datenbank ISI-Web of Science vom *Institute for Scientific Information* verwendet. Sie ist eine bedeutende biomedizinische Datenbank, die zu den größten weltweit gehört. Sie verfügt über Publikationen einer Vielzahl von medizinischen Fachzeitschriften, welche nach definierten Kriterien Eingang in die Suchplattformen finden. Regelmäßig werden neue Veröffentlichungen evaluiert und katalogisiert, so dass die zur Verfügung stehenden Daten ständig dem aktuellen Stand der Forschung entsprechen. Als wichtige Quelle für neue Veröffentlichungen werden die gesammelten Daten dem registrierten Nutzer mit einer Vielzahl assoziierter Daten online zur Verfügung gestellt.
Die Kriterien für die Aufnahme einer Publikation in alle Datenbanken dieser Art sind streng und seit den 1960er Jahren etabliert. Demnach wird jede neue Veröffentlichung, die hier publiziert werden soll, einer Vorauswahl unterzogen, die unter anderem überprüft, ob sie neue wissenschaftliche Informationen beinhaltet und ob diese mit Hilfe nachvollziehbarer, zuverlässiger und wiederholbarer Methoden gewonnen wurden. Eine weitere Bedingung ist, dass Experten aller Unterdisziplinen der entsprechenden Zeitschrift in einem Herausgebergremium vertreten sind und dass die Publikation von einer qualifizierten Arbeitsgruppe evaluiert wird. Die Zeitschriften, deren Publikationen in die Datenbank übernommen werden sollen, müssen regelmäßig erscheinen und in allen relevanten Sekundärquellen vertreten sein sowie einen definierten Impact-Faktor aufweisen.

Für das ISI - Web of Science gelten zusätzlich noch weitere Bedingungen. Danach müssen die Publikationen eine Zusammenfassung in englischer Sprache, eine Autorenadresse sowie eine vollständige Liste bibliographischer Hinweise der vom Autor zitierten Arbeiten aufweisen. Zudem werden bevorzugt Arbeiten von Autoren veröffentlicht, die bereits internationale Anerkennung genießen. Die Datenbank repräsentiert daher nicht das weltweite Publikationsaufkommen zum Thema GBM, da nur Publikationen, welche die o. g. Kriterien erfüllen, Eingang in die Datenbanken gefunden haben. Die vorgenannten allgemeinen Aufnahmekriterien der Datenbanken sowie die spezielle Auswahl des ISI-Web of Science resultieren insofern in einer limitierten Datenlage. Somit sind die Ergebnisse einer wie hier durchgeführten Analyse nur mit gewissen Einschränkungen nutz- und interpretierbar [90]. Ebenso muss in einem solchen Vorgehen aber auch ein Qualitätssicherungsmerkmal gesehen werden.

Hinzu tritt, dass sich die Auswahl der Zeitschriften und Autoren, deren Arbeiten in die Datenbank aufgenommen werden, wie bereits erwähnt, am Erfolg ihrer vorhergehenden Arbeit orientiert. Dies führt zum Eintreten des so genannten Matthäuseffektes, eines positiven Rückkopplungseffektes. Dieses empirische Phänomen beschreibt, dass Zeitschriften und Autoren, die bereits über eine gewisse Reputation verfügen bzw. eine große Leserschaft besitzen, bevorzugt von anderen Wissenschaftlern in ihren Publikationen zitiert werden [91]. Erfolgreiche, etablierte Autoren und Zeitschriften werden dadurch noch erfolgreicher und bekannter, ein sich selbst verstärkender Prozess ist in Gang gesetzt. Auf der anderen Seite erhalten unbekanntere Autoren oder neue und weniger bedeutende Zeitschriften eher weniger Zitationen, weil ihr geringerer Erfolg scheinbar Ausdruck weniger interessanter Ergebnisse ist. Letztendlich führt dies auch zu einer geringeren Aufnahme ihrer Publikationen in die großen Datenbanken, da Zitationszahlen hier ein Aufnahmekriterium sind. Ein weiterer Aspekt, der zu Verzerrungen beim Versuch der repräsentativen Integrierung in die Datenbank führt, ist die Fokussierung auf die Sprache Englisch. Nicht alle anderssprachigen Publikationen erfüllen das Kriterium der englischsprachige Zusammenfassung, daher sind viele von ihnen bereits von vorne herein nicht für eine Indexierung im ISI-Web geeignet.

Zusätzlich zur linguistischen scheint außerdem eine geographische Auswahl stattzufinden, wie die Daten der Ende der 90er Jahre im *Journal Citation Report* erfassten Zeitschriften nahelegen. Trotz der Erfassung noch weiterer englischsprachig publizierender Länder erscheinen die Zeitschriften aus den USA, Großbritannien und Japan deutlich überrepräsentiert [92].

4.1.2 Suchstrategie in der Datenbank

Die Suchstrategien der Datenbanken unterscheiden sich nach dem Modus, mit dem die vorhandenen Publikationen mit dem Suchbegriff abgeglichen werden. Im ISI-Web werden der Titel, die englische Zusammenfassung und die deutschen und englischen Schlüsselwörter nach ihm durchsucht. Als einzige Datenbank bietet ISI-Web die Möglichkeit der Zitationsanalyse. Deshalb beschränkte sich diese Recherche nur auf diese eine Datenbank. Wie bereits beschrieben, wurde im Web of Science „*glioblastom*“* als Suchterminus verwendet. Das gängige Akronym „GBM“ war nicht für die Suche geeignet, da es ebenfalls als Abkürzung für „glomeruläre Basalmembran“ verwendet wird und damit nicht eindeutig ist. Wurde dieser Begriff im

Titel, unter den deutschen oder englischen Schlagwörtern oder in den seit 1991 im ISI - Web of Knowledge verfügbaren *Abstracts* einer Publikation erkannt, erschien diese unter den Suchergebnissen. Eine inhaltliche Übereinstimmung kann durch diese Form der Datenerhebung jedoch nicht garantiert werden, mitunter finden auch Publikationen zu einem völlig anderen Thema Eingang in die Trefferliste. Zur Optimierung der Suchergebnisse muss der Suchbegriff daher so sorgfältig wie möglich gewählt werden, umfassend, aber genau, um eine große Menge nicht relevanter Publikationen im Rechercheergebnis zu vermeiden. Der Term „glioblastom*“ deckt durch den Asterisk * sowohl den deutschen und englischen als auch den lateinischen Namen des Glioblastoms ab, eine umfassende Trefferliste mit 14.411 Publikationen ist das Ergebnis.
Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum zwischen dem 13.04.2009 und dem 22.08.2009. Es wurden alle Publikationen zum Thema GBM ausgewertet, die in der Zeit vom 01.01.1900 bis zum 31.12.2008 verfasst und zum Teil später im ISI-Web veröffentlicht wurden. Da das Jahr 2009 zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war, ging es nicht in die Analyse ein, um die Verzerrung der Einzeljahresauswertung durch einen scheinbar starken Abfall der Publikationszahl in diesem Jahr zu verhindern.

4.1.3 Qualitätskriterien der verwendeten szientometrischen Methoden und Werkzeuge

Um die Ergebnisse dieser Arbeit, die mit Hilfe szientometrischer Methoden aus den Rohdaten erarbeiteten wurden, bewerten zu können, sollen diese Methoden und Werkzeuge im Folgenden kritisch begutachtet werden.

Als besondere Funktion bietet das ISI-Web die Möglichkeit der Erstellung eines *Citation Report.* Er gibt an, wie oft eine einzelne Publikation zitiert wurde und von welchen Autoren. Auch hier gilt: Je mehr Zitate, desto wahrscheinlicher ist die Publikation von hoher Qualität und wissenschaftlicher Bedeutung. Mit diesen Daten können umfangreiche Zitationsanalysen durchgeführt werden, welche die weltweite Entwicklung des Zitationsverhaltens im Allgemeinen über die Jahre, aber auch hinsichtlich der Zitationsgewohnheiten von Einzelpersonen und Autorengruppen darstellen.

Zur Beurteilung von Zitationsanalysen gilt es einige Faktoren, die unter Umständen zur Verfälschung ihrer Ergebnisse führen können, zu beachten. Grundlage jeder Analyse von Zitierungen ist das Zitieren. Wurden hier von den einzelnen Autoren Fehler gemacht, gehen diese auch in die weiterführenden Analysen ein. Dies ist nicht zu vermeiden, selbst gewissenhafte angefertigte Arbeiten weisen in diesem Fall fehlerhafte Zitationsdaten auf [93].

Ein weiterer Schwachpunkt von Zitationsanalysen bestimmter Jahre, Länder und Autoren ist unter Umständen eine zu kleine Zahl von der Analyse zugrunde liegenden Publikationen. Die Ergebnisse sind dann nicht verwertbar, weil sie nicht repräsentativ sind. Um diesen Fehler auszuschließen wurde in dieser Arbeit immer mit Mindestsummen von Publikationen als Schwelle gearbeitet, die ein Jahr, Land oder Autor aufweisen musste um Eingang in die Analyse zu finden. Auch die Gesamtzahl der Publikationen, die untersucht werden, sollte nicht zu klein sein, um überhaupt sinnvolle Teilanalysen durchführen zu können. Diese Voraussetzung wird hier mit über 14.000 Veröffentlichungen zum Thema *Glioblastoma multiforme* erfüllt.

Ein häufig eingesetztes Mittel zur qualitativen Bewertung wissenschaftlicher Fachzeitschriften ist der Impact-Faktor. Er drückt das Verhältnis zwischen der Anzahl der Publikationen der jeweiligen Zeitschrift und der Anzahl der Zitate, die die Gesamtheit dieser Publikationen erhalten hat, aus. Dazu wird der Quotient aus der Summe der Publikationen und der Summe der insgesamt erhaltenen Zitate eines selben Zeitraumes gebildet. Das Ergebnis entspricht dem Wert des Impact-Factors. Je höher er ist, desto höher scheinbar die Qualität der Zeitschriften. Eine auf dieser Grundlage stehende Qualitätsbewertung ist aufgrund ihrer alleinigen Abhängigkeit von der Zitationszahl, einer stark beeinflussbaren Größe, jedoch nicht geeignet, eine definitive Aussage über die Güte wissenschaftlicher Arbeit zu treffen, noch erlaubt sie, Zeitschriften verschiedener Themenbereiche miteinander zu vergleichen, da Zitationszahlen stark von der Größe des Forschungsbereiches und Breite des Publikationsthemas abhängig sind [94]. Der Impact-Faktor wird daher von vielen Wissenschaftlern, unter ihnen auch Eugene Garfield, der ihn in den 1960ern einführte, als nur eingeschränkt zur Qualitätsbewertung von Zeitschriften geeignet bewertet. Aus diesem Grunde dient der Impact-Faktor der in dieser Arbeit untersuchten Zeitschriften lediglich als zusätzliche Information zur Produktivitätsuntersuchung der Zeitschriften, die alle zu demselben Themengebiet publizieren.

Der H-Index, ein 2005 von Jorge E. Hirsch entwickelter Parameter, ist als ein weniger stark beeinflussbares Instrument zur Beurteilung der Qualität wissenschaftlicher Publikationen mittlerweile international anerkannt. Sein Wert entspricht der Zahl an Publikationen (eines Autors, eines Landes etc.), die jeweils dieselbe Anzahl an Zitaten erhalten haben, h Publikationen müssen jeweils h-mal zitiert werden um in den H-Index einzufließen. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass einzelne viel zitierte Arbeiten kaum einen Einfluss auf den H-Index haben, vielmehr wird eine Gesamtleistung bewertet [87].

Der Schwachpunkt dieser Methode ist, dass der Wert des H-Index nicht nur – wie beabsichtigt – durch die Zahl der Zitationen begrenzt wird, sondern auch durch die Zahl der Publikationen. Hat etwa ein Autor nur eine geringe Zahl von Arbeiten publiziert, kann der H-Index nicht größer sein als diese Zahl, eine eventuell große Zitationszahl kann dann nicht ausgedrückt werden. Viel publizierende Autoren haben daher einen Vorteil. Und obwohl er weniger beeinflussbar ist als der Impact-Faktor, kann der H-Index natürlich auch durch Selbstzitationen verfälscht werden.

Die Kartenanamorphote ist aufgrund ihrer Eignung zur vergleichenden synoptischen Darstellung größerer Datenmengen ein häufig eingesetztes Instrument zur Präsentation von Ergebnissen. Gastner und Newman haben die limitierenden Faktoren dieser Methodik aufgezeigt. Ihr Prinzip ist das der Berechnung eines Durchschnittsquotienten, der dann zur Fläche des Landes in Relation gesetzt wird. Daraus ergibt sich ein Bias für Länder mit großer Fläche wie beispielsweise die USA oder Russland, während kleinere Länder sowie Länder mit hohen Publikationszahlen stärker vergrößert werden.

Eine weitere methodische Schwierigkeit dieser Arbeit sind die zum Teil uneinheitlichen Angaben der Autorennamen. Wird mal der Vorname angegeben und mal nicht, oder variieren die genannten Vornamen, wird bei der Datenanalyse angenommen es handle sich um verschiedene Autoren. Dasselbe gilt für Namensänderung durch Heirat o.ä. Die Zahl der Publikationen der betroffenen Autoren wird dadurch falsch erniedrigt angegeben, während gleichzeitig in Wirklichkeit nicht existierende Autoren mit eigenen Publikationen in der Analyse erscheinen. Dieser Fehler kann nur durch den Vergleich der Autorennamen und Adressen in den einzelnen Arbeiten völlig eliminiert werden, eine Prozedur, die bei

dieser Datenmange zu aufwendig wäre. Daher konnte diese Fehlerquelle in der vorliegenden Arbeit nicht behoben werden.

4.2 Inhaltliche Diskussion

4.2.1 Forschungsaufkommen zum Thema *Glioblastoma multiforme*

Das *Glioblastom*a *multiforme* ist ein vor allem in den Industrienationen immer häufiger auftretender. Aufgrund seines schnellen und aggressiven Wachstums sowie der geringen Heilungschancen ist er für die Betroffenen ein besonders schwerer Schicksalsschlag und für die behandelnden Ärzte eine entmutigende Diagnose. Aufgrund dieser Tatsache und der deutlichen Steigerung der Inzidenz arbeitet die medizinische Forschung intensiv an neuen Therapieoptionen und versucht, mögliche Ursachen zu identifizieren. Beflügelt durch neue Erkenntnisse in der Stammzell- und Vektorenforschung sowie durch neue Möglichkeiten in der Darstellung der Tumoren hat sich die wissenschaftliche Arbeit zu diesem Thema besonders in den letzten Jahren gesteigert. Dies spiegelt sich in der Tatsache wider, dass mehr als 40% des gesamten Publikationsaufkommens zum GBM in den letzten fünf Jahren veröffentlicht wurde.

Für jedes Jahr ab der ersten Erwähnung des *Glioblastoma multiforme* im Jahr 1929 bis 2008 wurde die weltweite Publikationsleistung zu diesem Krankheitsbild bestimmt. Die erhobenen Daten zeigen eine stufenweise Entwicklung des Publikationsaufkommens mit einer sehr geringen Steigerung bis zur Mitte der 70er Jahre, einer anschließend mäßigen Zunahme der jährlichen Publikationszahl bis zum Jahr 1990 und einer sich daran anschließenden explosionsartigen Steigerung, die seit dem Jahr 2003 sogar noch zugenommen hat. Insgesamt wurde die Zahl von 14.411 GBM-relavanten Publikationen erreicht. Diese Entwicklung deutet darauf hin, dass in den Jahren jeweils kurz vor einer der Stufen und vor jedem dazwischen liegenden relativen Publikationsmaximum ein Ereignis, wissenschaftlicher oder anderer Natur, stattgefunden hat, welches in seiner Folge zu einem verstärkten Forschungsaufkommen geführt hat.

Dabei ist zu beachten, dass die Publikation wichtiger, forschungsrelevanter Erkenntnisse in renommierten Fachzeitschriften oftmals erst ein bis zwei Jahre nach der eigentlichen Gewinnung dieser Erkenntnisse erfolgt, weil das *Peer-Review-*

Verfahren, bei dem es sich um ein Verfahren zur Beurteilung wissenschaftlicher Arbeiten oder Projekte durch unabhängige Gutachter handelt, häufig nicht früher abgeschlossen ist [95].
Der Steile Anstieg zu Beginn der 1990er Jahre hängt mit größter Wahrscheinlichkeit mit der flächendeckenden Verfügbarkeit des Internet ab diesem Zeitpunkt zusammen. Die dadurch größere Datenverfügbarkeit sowie die leichtere Datengewinnung und -verwaltung, Literaturrecherche und die vereinfachte Kommunikation mit anderen Experten und Kooperationspartnern haben den Arbeitsaufwand für eine Publikation so drastisch verringert, dass an diesem Zeitpunkt somit insgesamt deutlich mehr publiziert werden konnte.

Hinzu kommt, dass das „ISI-Web of Knowledge“ seit dem Jahr 1991 eine größere Datenmenge als in den Jahren zuvor aufgenommen hat, sodass bei der Suche nach dem Stichwort „glioblastom*“ ab diesem Zeitpunkt mehr passende Einträge identifiziert werden konnten.

Unter Zuhilfenahme der Zitationsanalyse kann man genauer ermitteln, in welchen Jahren besonders relevante Daten zum Thema GBM publiziert wurden und auch, in welchen Jahren das wissenschaftliche Interesse an ihnen besonders groß war. Hierzu werden zum einen die Zitationen jedes Publikationsjahres, also die Gesamtzahl an Zitaten, die alle Publikationen eines Jahres auf sich vereinen, und zum anderen die pro Jahr gemachten Zitationen ermittelt und analysiert. Je größer ihre Anzahl, desto stärker war vermutlich das wissenschaftliche Interesse an bzw. in diesem Jahr. Betrachtet man diese Daten in ihrer Entwicklung über eine ausreichend lange Zeitspanne, kann man so die Entwicklung des wissenschaftlichen Interesses zum Thema Glioblastom nachvollziehen [95].

4.2.2 Zitationen in der Glioblastomforschung

Über die Jahre hat mit der Publikationszahl auch die Gesamtzahl der Zitationen zugenommen, aber auch die Literaturverzeichnisse pro Publikation und damit zusammenhängend letztendlich die durchschnittliche Zitationsrate der einzelnen Artikel sind größer geworden.
Zunächst fällt auf, dass die Gesamtzahl der Zitierungen jedes Publikationsjahres im betrachteten Zeitraum wächst, und zwar in einer ähnlichen Weise wie die Zahl der Publikationen. Es gibt einen langsamen Anstieg bis zum Jahr 1990 und im Anschluss

daran eine steile Zunahme der Zitationszahl innerhalb von zwei Jahren. Da die darauf folgenden Jahre, insbesondere die letzten fünf bis zehn, noch nicht so lange zitiert werden können, sinkt die Zahl ihrer Zitationen in der Analyse zunächst wieder ab. Es ist jedoch zu erwarten, dass ihre Zitationszahl in den nächsten Jahren noch stark wachsen wird, da ihre Publikationen weiterhin fortlaufend zitiert werden. Diese Zunahme der Zitationszahl der einzelnen Jahre ist demnach zunächst einmal als Folge der insgesamt stark gestiegenen Publikationsleistung zu sehen. Die Jahre 1976, 1980 und 1987 fallen hinsichtlich der Zitationszahl durch lokale Maxima auf, in den Jahren 1976 und 1987 steht ihnen jedoch auch eine entsprechend hohe Publikationszahl gegenüber.

Um die Entwicklung der Zitationen differenzierter beurteilen zu können, ist daher die Zitationsrate der einzelnen Jahre, also die die durchschnittliche Anzahl von Zitaten, welche die Publikationen eines Jahres erhalten haben, aussagekräftiger. Hier fällt als Resultat der Differenz zwischen der Zunahme von Publikations- und Zitationszahl wieder ein Absinken der Zitationsrate ab dem Jahr 1992 auf. In den Jahren 1976, 1980, 1985 und 1988 sind Zitationsmaxima zu erkennen, welche auf wichtige und über einen längeren Zeitraum wirkende wissenschaftliche Erkenntnisse in diesen Jahren hindeuten. Diese Annahme bestätigt sich bei der Untersuchung der Publikationen jener Jahre. 1976 wurden die Ergebnisse einer Studie zur kombinierten Radiotherapie und Chemotherapie mit Metronidazol publiziert, die bei GBM-Patienten zu einer signifikanten Verlängerung der Remissionsphase im Vergleich zur allein mit Radiatio behandelten Patienten führte [96], sowie eine Studie zum Erfolg von Radiatio bei unterschiedlicher lokaler Ausbreitung des GBM [97]. 1980 erschienen eine weitere Publikation zur Radiotherapie des *Glioblastoma multiforme*, die herausragend häufig zitiert wurde (456), weil sie mit Hilfe verbesserter CT-Technik bis dahin geltende Annahmen bezüglich der Ausdehnung von *Glioblastomen* und die daran angelehnte Radiotherapie korrigierte [98]. Außerdem erschienen zwei vielzitierte Arbeiten zum Auftreten extraneuralen Metastasen [99] und zum Überleben von GBM-Patienten [100]. Im Jahre 1985 wurde von einem der wichtigsten Autoren zu diesem Thema, Burger (2.4.7.2), in der Zeitschrift „Cancer“ einen Artikel über diagnostische Kriterien zur Unterscheidung von Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen sowie ihrer großen prognostischen Bedeutung veröffentlicht, der fast die Hälfte (478 von 1066) aller Zitate dieses Jahres erhielt [101]. Die hohe Zitationsrate des Jahres 1988 ist

hauptsächlich auf eine vielzitierte Arbeit zur Topographie des *Glioblastoms* und ihrer Korrelation in CT-Bildern zurückzuführen [102].

Die durchschnittliche zeitliche Entwicklung wissenschaftlicher Relevanz von GBM-Publikationen und ihre Dauer kann ebenfalls mit Hilfe von Zitationsanalysen ermittelt werden, indem für jedes Jahr nach Erscheinen einer Publikation bestimmt wird, wie oft sie insgesamt zitiert wird und wie groß der Anteil jedes Jahres an den Gesamtzitaten ist. Die auf den ersten Blick erstaunliche Tatsache, dass der Höhepunkt der Zitierungen eines Artikels erst ca. vier Jahre nach seinem Erscheinen erreicht wird, lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass über die Zeit erst eine kritische Mindestanzahl von Zitierungen erreicht sein muss, um die Publikation so bekannt zu machen, dass sie danach in großer Menge zitiert wird. Nach ca. zehn Jahren, bezieht man die Publikationen, die jünger als zehn Jahre sind, nicht mit ein, ist die durchschnittliche Halbwertzeit einer Publikation erreicht, d.h. es sind 50% der auf sie entfallenden Zitate erreicht. Bezieht Publikationen mit ein, die jünger als fünf oder zehn Jahre alt sind, verändern sich sowohl die durchschnittliche Halbwertzeit als auch die Werte für die ersten fünf bis zehn Jahre nach der Veröffentlichung, da diese Publikationen bisher 100% ihrer Zitate in diesen Jahren erhalten haben.

4.2.3 Publikationsländer der Glioblastomforschung und ihre Kooperationen

4.2.3.1 Bedeutung der Einzelländer

Mehr als 14.000 Publikationen aus aller Welt wurden im ISI-Web zum Thema Glioblastom gefunden. Bei der Betrachtung der Herkunft der einzelnen Arbeiten fällt jedoch auf, dass ihre Herkunft keineswegs eine homogene weltweite Verteilung zeigt, sondern dass es ein starkes Übergewicht der Bedeutung Nordamerikas, Europas und Japans gibt. Die USA haben in dieser Hinsicht mit über 6300 Publikationen die absolute Spitzenposition inne. Deutschland und Japan stehen mit einer deutlich geringeren Anzahl an zweiter und dritter Stelle. Weitere Länder mit quantitativ großer Bedeutung sind Kanada, viele osteuropäische und die meisten westeuropäischen Länder, es folgen China, Südkorea, Australien, Indien, Brasilien, Israel und Taiwan. In allen anderen Ländern wurden insgesamt weniger als 75 Arbeiten zum GBM publiziert. Die Ergebnisse der Untersuchung der Zitationsdaten der einzelnen Länder entsprechen weitestgehend denen der Produktivitätsanalyse. Hinsichtlich der Anzahl der Zitate wird die Führungsrolle der USA noch deutlicher,

wieder stehen Deutschland und Japan an zweiter und dritter Stelle. Viele europäische Länder, Kanada, Australien und China folgen.

Mit Hilfe der Berechnung von Zitationsrate und H-Index der Länderpublikationen ist es möglich, auch qualitative Aussagen über die Forschungsarbeit in den einzelnen Ländern zu machen. Die Zitationsrate zeichnet ein etwas anderes Bild der Bedeutung verschiedener Länder, als die vorhergehenden Analysen. Die USA und Deutschland erscheinen hier nicht an der Spitze, vielmehr weist die Schweiz mit 41,1 die höchste durchschnittliche Zitationszahl ihrer Publikationen auf. An zweiter Stelle steht Israel mit 37,7 und auf Position drei steht Schweden mit 33,9. Erst dann folgen die nordamerikanischen Länder Kanada und die USA. Es schließen sich weitere europäische Länder, allen voran Belgien, sowie Australien und Japan an.
Der H-Index, bei dessen Berechnung wie oben erwähnt Länder mit hohen Publikationszahlen im Vorteil sind, unterstreicht wieder die große Bedeutung der USA, Deutschlands, der Schweiz und Japans. Sie führen das Feld mit H-Indices von 165, 87, 81 und 70 an. Die anderen Länder folgen im selben Muster wie in den vorhergehenden Analysen.

Insgesamt ist also die Führungsrolle der Kontinente Nordamerika und Europa in jeder dieser Untersuchungen unumstritten, hierin deutet sich eine deutliche Assoziation der wissenschaftlichen Produktivität eines Landes mit seiner wirtschaftlichen Stärke an. Drei der vier größten Industrienationen bilden die Spitzenriege der Produktion wissenschaftlicher Arbeit, Europa als Kontinent steht an zweiter Stelle nach Nordamerika. Japan, Australien und Israel sowie die großen Schwellenländer folgen. Eine andere mögliche Erklärung für die wissenschaftliche Dominanz der Industrieländer in diesem Bereich bietet die Tatsache, dass das *Glioblastom* in diesen Ländern häufiger auftritt und es daher einen größeren Bedarf an neuen Erkenntnissen sowie größere Datenmengen gibt. Ein weiterer Vorteil für die nordamerikanischen Länder und Großbritannien, welches innerhalb Europas eine Führungsposition in der GBM-Forschung einnimmt, besteht in der Tatsache, dass die englische Sprache den Stellenwert der weltweiten Wissenschaftssprache erlangt hat. Dadurch ist jede in diesen Ländern publizierte Arbeit sofort für eine weltweite Verbreitung geeignet und hat somit bessere Voraussetzungen, häufig zitiert zu werden.

Besondere Bedeutung kommt der Schweiz zu. Trotz einer im Vergleich eher geringen Publikationsanzahl - sie kommt an achter Stelle - erreicht sie die viertgrößte Anzahl von Zitationen und steht damit hinsichtlich ihres H-Index auf Platz drei und hinsichtlich der Zitationsrate sogar auf Platz eins weltweit. Bei der Untersuchung der Autorendaten findet man eine Erklärung für diese Spitzenstellung: Zwei der wichtigsten Autoren für Publikationen zum Thema *Glioblastoma multiforme*, Weller und Kleihues, kommen von der Universität Zürich und haben für sie publiziert.

4.2.3.2 Länderkooperationen

Vom Beginn der 1990er Jahre an ist die Zahl der Publikationen, die in Kooperation mindestens zweier Länder entstanden sind, stetig gewachsen. In den Jahren zuvor bewegte sich ihre Anzahl auf gleich bleibend niedrigem Niveau. Der Grund hierfür ist mit großer Sicherheit in der flächendeckenden Verfügbarkeit des Internets ab diesem Zeitpunkt zu sehen, welche die Kommunikation über größere Entfernungen hinweg revolutioniert hat. Der Datentransfer und die Koordinierung sowie eventuell kurzfristig wichtige Dinge konnten mit Hilfe des Internets sehr viel schneller, effizienter und umfassender kommuniziert werden.

Hierfür spricht auch die Entwicklung der Natur von Länderkooperationen seit dem Jahr 1991. Bis zu diesem Jahr lag die Zahl der Kooperationen nicht benachbarter Länder nur leicht über der Anzahl von Nachbarlandskooperationen, was statistisch nicht zu erwarten wäre, da die meisten möglichen Partner eines jeden Landes keine Nachbarländer sind. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist, dass die Kommunikation zwischen aneinander angrenzenden Ländern leichter und schneller als zwischen weit voneinander entfernt liegenden Ländern war. Seit dem Einsatz des Internets hat sich dies geändert, da im Zuge der Verfügbarkeit der neuen Kommunikationsmethoden, wissenschaftlich-inhaltliche Aspekte eine größere Rolle spielen konnten als praktische, es konnte sehr viel leichter mit Instituten kooperiert werden, deren inhaltliche Arbeit die eigene optimal ergänzt und das über große Entfernungen hinweg. Dementsprechend ist die Zahl der Kooperationen zwischen nicht benachbarten Ländern stark gestiegen, von 5 im Jahr 1990 auf 437 im Jahr 2008. Die Zahl der Nachbarlandkooperationen lag 2008 dagegen lediglich bei 76.

Bis heute ist die große Mehrheit der insgesamt 2164 internationalen Kooperationspublikation in bilateralen Partnerschaften entstanden, ihr Anteil liegt bei über 80%. Es gab bisher ca. 300 Kooperationen zwischen drei beteiligten Ländern, Publikationen aus noch größeren Kooperationen sind sehr selten. Man kann vermuten, dass aufgrund der notwendigen Koordinierung die Effizienz der Zusammenarbeit bei mehr als zwei bis drei Partnern deutlich sinkt und daher wenige Publikationen unter Beteiligung von noch mehr Instituten erarbeitet werden.

An den produktivsten bilateralen Länderkooperationen sind in den meisten Fällen die USA beteiligt. Nur an einer der acht publikationsstärksten Partnerschaften sind sie nicht beteiligt. Die mit 265 Veröffentlichungen bisher produktivste Kooperation besteht zwischen den USA und Deutschland, es folgen die USA mit Kanada, die USA mit Japan und die USA mit Großbritannien. Die drei insgesamt publikationsstärksten Länder zum Thema GBM stehen also auch hier an der Spitze, jedoch fällt auf, dass Deutschland und Japan keine bedeutende Kooperation unterhalten. Zwischen den europäischen Ländern gibt es ein ausgeprägtes Geflecht bilateraler Kooperationen, auch hier fällt besonders die Schweiz mit sehr produktiven Beziehungen zu Deutschland und Frankreich auf. Insgesamt hat die Schweiz mehr als die Hälfte ihrer Publikationen zum Thema GBM in Kooperation verfasst, unter anderem auch mit den USA. Großbritannien, Frankreich und Italien kooperieren in größerem Umfang mit den USA, außerdem mit vielen anderen außereuropäischen Ländern. Auch hinsichtlich ihres Umfangs an Kooperationsbeziehungen nehmen die USA demnach die weltweite Spitzenposition ein.

Betrachtet man nicht die produktivsten Kooperationen der Länder, sondern die der Institute weltweit, wird deutlich, dass nationale Kooperationen noch einen deutlich größeren Stellenwert als die internationalen haben. Unter den Institutskooperationen, die mindestens 15 publizierte Arbeiten vorweisen können, finden sich lediglich zwei, an denen zwei verschiedene Länder beteiligt waren: Die Schweiz und Frankreich sowie Großbritannien und Schweden. Institute aus den USA sind hier in großer Zahl und mit jeweils mehreren produktiven Partnerschaften vertreten. Es wird deutlich, dass Forschungskooperationen innerhalb der USA eine sehr große Rolle spielen.

Der Grund für diese deutliche Dominanz der USA ist in mehreren Umständen zu suchen. So ist neben dem sprachlichen Vorteil, der, wie schon erwähnt, Publikationen aus den USA und anderen auf Englisch publizierenden Ländern unmittelbare weltweite Verbreitung ermöglicht, auch die öffentliche Förderung medizinischer Forschung stärker. Nach Angaben der OECD, der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, wurden im Jahre 2007 in den USA allein von staatlichen Stellen 7.290 Dollar pro Kopf, insgesamt 16% des GDP, für das Gesundheitswesen ausgegeben [103]. Der OECD-Durchschnitt liegt mit 3.083 Dollar deutlich darunter. Auch wenn dieses Geld in mehreren Bereichen des Gesundheitssystems eingesetzt wird, liegt die Vermutung nahe, dass auch der Forschung in den USA mehr staatliche Mittel, zu denen Mittel aus Industrie und anderen privaten Quellen ja noch hinzukommen, zur Verfügung stehen. Außerdem verwenden die USA bereits seit den 1970er Jahren quantitative szientometrische Daten als Grundlage für Entscheidungen über die Vergabe von Fördergeldern. Hierdurch erhalten Institutionen mit hoher Publikationsleistung mehr Forschungsgelder als weniger produktive Einrichtungen und werden somit im Sinne einer positiven Rückkopplung in ihren Leistungen weiter unterstützt. Ein weiterer Grund für die Ausnahmestellung der USA hinsichtlich der Publikationsdaten ist vermutlich auch ihr bereits errungenes wissenschaftliches Renommee. Viele erfolgreiche Wissenschaftler emigrieren in die USA, um vor Ort zu forschen und zu publizieren. Dadurch kann sicherlich auch die beeindruckende Anzahl der Kooperationen zwischen den USA und anderen Ländern zum Teil erklärt werden. Dieser Umstand zeigt sehr deutlich, dass gelungene Forschungsförderung eine Eigendynamik in Kraft setzen kann, die den Standort aufwertet.

4.2.4 Themenschwerpunkte der Glioblastomforschung

Etwas mehr als die Hälfte der Publikationen, die sich mit dem *Glioblastoma multiforme* beschäftigen, lassen sich mehr als einem bestimmten medizinischen Themenschwerpunkt zuordnen, ca. 45% der Veröffentlichungen befassen sich dagegen nur mit einem speziellen Thema. Onkologie, Neurologie/Neurosciences, Chirurgie sowie Pathologie und Radiologie sind hierbei sowohl die häufigsten Einzel- als auch Kombinations-Themenschwerpunkte von GBM-Veröffentlichungen. Da es sich um eine onkologische Erkrankung mit neurologischer Symptomatik, die primär chirurgisch zu behandeln ist, handelt, kann das nicht überraschen. Aus den

ausgewerteten Daten wird jedoch auch deutlich, dass die Themenschwerpunkte der GBM- Publikationen in den vergangenen Jahren unterschiedlich stark gewachsen sind. Während Onkologie und Neurologie auch in den letzten Jahren ihre Schwerpunktstellung halten konnten, ist der Zahl der Publikationen zum Themenbereich Chirurgie hinter die anderen zurückgefallen. Der Anteil der Publikationen, die sich hauptsächlich mit chirurgischen Aspekten des GBM befassen, betrug in den fünf Jahren von 2004 bis 2008 nur knapp 30% aller bis dahin jemals zu diesem Themenschwerpunkt publizierten Arbeiten, während alle anderen Schwerpunkte in der selben Zeit deutlich stärker gewachsen sind. Auf dem Feld der Chirurgie scheinen demnach vergleichsweise weniger wichtige neue Erkenntnisse gewonnen worden zu sein. Der wissenschaftliche Fortschritt bzw. das Gewinnen neuer Erkenntnisse in anderen Bereichen der Medizin spiegelt sich dagegen in dem starken Wachstum ihrer Publikationszahlen wider: Beispielsweise lag der Anteil der Themengebiete Biochemie und Molekularbiologie, Zellbiologie und Nuklearmedizin/Radiologie an der Gesamtzahl der Publikationen zu diesen Themen im Zeitraum von 2004 bis 2008 bei ca. 45%, 44% und 44%. Die beiden wichtigsten Themengebiete von GBM-Publikationen, das Fach Onkologie mit insgesamt 6433 und die klinische Neurologie mit 4350 Publikationen, sind ebenfalls in dem genannten Zeitraum stark gewachsen, fast 51% bzw. 43% der Veröffentlichungen zu diesem Thema wurden zwischen 2004 und 2008 publiziert.

4.2.5 Bedeutung der Zeitschriften

Publikationen zum Glioblastom erscheinen in einer Vielzahl medizinischer Zeitschriften, hauptsächlich in solchen mit neurologisch-onkologischem Schwerpunkt. Die wichtigsten 15 Journals zum Thema GBM – alle englischsprachig – haben im Auswertungszeitraum zwischen knapp 900 und ca. 200 Artikel zu diesem Thema veröffentlicht, mit großem Abstand liegt hier das „Journal of Neuro-Oncology“ (Impact-Faktor von 5) vorne. Hinsichtlich der Zitationsrate, also der durchschnittlich erlangten Zitierungen pro Publikation, befindet es sich jedoch nicht unter den ersten zehn Zeitschriften. Betrachtet man die Gesamtzahl der Zitierungen liegt diese Zeitschrift wiederum im Mittelfeld der wichtigen Journals, da die große Zahl der Publikationen hier selbst bei niedriger Zitationsrate für eine relativ hohe Zahl sorgt. Insgesamt fällt dieses Muster auch bei der Auswertung der anderen Zeitschriften auf. Jene, welche in der Reihe der Gesamtpublikationszahl zu den niedrigplatzierten

gehören, erzielen zum großen Teil eine deutlich höhere Zitationsrate ihrer Arbeiten, als die Journals, welche die meisten Arbeiten veröffentlicht haben. Bewertet man die Zitationsrate als am aussagekräftigsten im Bezug auf die Qualität der Publikationen eines Journals, so ergibt sich demnach eine andere Rangfolge, als bei der Betrachtung der Produktivität: Besonders fällt hier die Zeitschrift „Nature“ auf, deren Zitationsrate mehr als zehnmal so groß ist wie die der meistzitierten Zeitschrift „Cancer Research“. Die Qualität und wissenschaftliche Relevanz ihrer Publikationen ist demnach herausragend, erkennbar auch an ihrem Impact-Faktor von 31,434. Trotzdem ist „Nature“ sicherlich nicht das wichtigste Journal im Bezug auf das GBM, da die Gesamtzahl der Artikel hierzu mit elf sehr gering ist. Alleine „Cancer Research“ liegt hinsichtlich beider Kriterien, Produktivität und Zitationsrate, vorne. Diese Kombination qualitativ und quantitativ bedeutender Veröffentlichungen macht „Cancer Research“, mit einem Impact-Faktor von 7,514, zur wichtigsten Zeitschrift für Publikationen zum Thema Glioblastom.

4.2.6 Bedeutung der Autoren

Die qualitative und quantitative Erfassung der wissenschaftlichen Veröffentlichungen in der Forschung beschäftigter Mediziner und ihrer Arbeitsgruppen stellt heute ein Hauptkriterium für die Vergabe von finanziellen Mitteln dar. Daten wie der Publikationszahl, der Zitationszahl, der Zitationsrate sowie dem H-Index kommen damit eine besondere Bedeutung zu. Um in keinem dieser Bereiche schlecht abzuschneiden müssen daher möglichst viele möglichst gute Publikationen erarbeitet werden. Die Beteiligung an Kooperationsverhältnissen, welche die Produktivität der beteiligten Autoren steigern (3.7.5), die Erweiterung der Literaturverzeichnisse (3.2.4) und Selbstzitierungen erleichtern dies. Den meisten der hier untersuchten Autoren gelten Selbstzitierungen als anwendbare Vorgehensweisen (3.7.4) um die Reputation ihrer Veröffentlichungen zu steigern. Der Versuch auf diesem Wege das Ansehen in der Wissenschaftslandschaft und die Vergabe finanzieller Mittel zu beeinflussen ist deshalb kein seltenes Phänomen [104].Bei der Betrachtung der Autoren, die auf dem Forschungsgebiet des Glioblastoms anhand o.g. Kriterien zu den Besten zu zählen sind, fällt auf, dass sich deren Publikationszahlen, Zitationsraten und H-Indices zum Teil deutlich unterscheiden. Anhand dieser Diskrepanzen lassen sich Vermutungen hinsichtlich der Bedeutung ihrer

wissenschaftlichen Erkenntnisse anstellen. Dabei müssen verschiedene Einflussgrößen beachtet werden, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen.

Eine Hürde bei der Analyse der Autorendaten stellen eventuelle Homonyme dar, unter denen die Autoren verzeichnet sind. Autoren, die den gleichen Nachnamen haben und deren Initialen im Vornamen gleich sind, werden als eine Person identifiziert. Auch wird ein Autor, dessen Nachname aus zwei Teilen besteht, wie es bei spanischen oder arabischen Wissenschaftlern häufig der Fall ist, als zwei unterschiedliche Autoren verzeichnet. Dies kann zu falschen Ergebnissen und letztlich zu falschen Schlussfolgerungen führen.

Der produktivste Autor im Bereich der Veröffentlichungen zum Glioblastoma multiforme ist der Autor Michael Weller, Neuro-Onkologe der Universität Zürich. Er ist außerdem der Autor, der die meisten Zitierungen auf sich vereint. Daraus könnte man versucht sein zu folgern, dass er der wichtigste Wissenschaftler für das Krankheitsbild GBM sei. Betrachtet man jedoch seinen H-Index, der versucht, eine Auskunft über die Qualität (gemessen in Zitaten in Relation zur Publikationsmenge) des Gesamtwerks eines Autors zu machen, so fällt er deutlich hinter andere Autoren zurück. Eine mögliche Erklärung für einen niedrigen H-Index ist eine niedrige Publikationszahl, was jedoch in seinem Falle nicht zutrifft. Der Grund hier ist, dass Weller einige sehr viel zitierte Arbeiten publiziert hat, aber auch eine größere Zahl weniger zitierter. Dies macht ihn zu einem wichtigen Autor für das Thema GBM, aber eine konstante sehr hochqualitative Publikationsleistung scheint er nicht zu erbringen. Außerdem wurde in der Auswertung gezeigt, dass Weller sich von allen betrachteten Autoren am häufigsten selbst zitiert, dies ist ein Grund für seine Spitzenposition hinsichtlich des Kriteriums Zitate. In der Erarbeitung konstant vielzitierter Publikationen sind Kleihues, jetzt emeritierter Professor der Universität Zürich, und Bigner von der Johns Hopkins University in Baltimore deutlich erfolgreicher. Kleihues, der den zweitbesten H-Index der Autoren erreicht und der Fünfte hinsichtlich der Gesamtzitate ist, taucht hinsichtlich seiner Produktivität gar nicht unter den ersten zehn Autoren, die zum Thema GBM veröffentlichen, auf. Dies bedeutet, dass er es schafft, mit deutlich weniger zitierbaren Arbeiten trotzdem mehr Zitate auf sich zu vereinen, als andere. Dies spricht für eine ausgesprochen hohe wissenschaftliche Qualität seiner Veröffentlichungen. Bigner erreicht den besten H-Index aller Autoren, ist der zweitmeistzitierte und gehört mit einer Publikationsleistung von 113 Arbeiten zum Thema GBM zu den produktivsten vier

Autoren. Er erbringt eine konstant hochqualitative, sehr produktive wissenschaftliche Leistung. Diese beiden Autoren sind daher hinsichtlich ihrer szientometrischen Daten die wichtigsten Autoren zum Krankheitsbild GBM. Nur die Betrachtung aller verfügbaren Daten ergibt demnach am Ende ein umfassendes Bild der qualitativen Leistung eines Wissenschaftlers.

Die Auswertung der gegenseitigen und Selbstzitierungen der meistzitierten Autoren zeigt, dass es ein relativ ausgewogenes Muster von gegenseitigen Zitierungen innerhalb dieses Kreises gibt. Auch Selbstzitierungen werden, in leicht unterschiedlichem Ausmaß, bei allen Autoren in größerer Zahl gefunden. Als einziger Autor sticht hier Professor Karl Heinz Plate vom neurologischen Edinger Institut der Uni in Frankfurt/Main hervor: Er zitiert die anderen Autoren nicht häufig und wird von ihnen nicht häufig zitiert. Außerdem weist er die wenigsten Selbstzitierungen dieser zehn Autoren auf und er ist an keinem der dargestellten Kooperationsverhältnisse beteiligt. Trotzdem gehört er zu den insgesamt meistzitierten Autoren weltweit und ist der produktivste deutsche Forscher zum Thema *Glioblastoma multiforme*.

5 Zusammenfassung

Die gut 14.000 weltweiten Publikationen, die sich mit dem Krankheitsbild *Glioblastoma multiforme* befassen und die Gegenstand dieser szientometrischen Analyse waren, entstammen dem Zeitraum von 1929 bis 2008, wurden in 69 Ländern und von insgesamt fast 40.000 Autoren verfasst.
Über die Hälfte aller dieser Publikationen wurden im letzten Jahrzehnt veröffentlicht. Der Beginn dieses Anstiegs der Produktivität fiel mit der Verfügbarkeit des Internets zu Beginn der 90er Jahre zusammen und mit ihm nahmen auch die durchschnittliche Anzahl der Zitate, die jährlich gemacht wurden, von ca. 1.000 im Jahr 1991 auf fast 40.000 in 2008 zu.
Auch die Größe der Literaturverzeichnisse von Publikationen verdoppelte sich von 20 auf über 40 und die Anzahl der Zitate, die jede Publikation durchschnittlich erhält, versiebenfachte sich in den 90er Jahren auf ca. 21.000. Außerdem stieg die Zahl der Autoren, die durchschnittlich an einer Publikation beteiligt sind, im betrachteten Zeitraum stetig bis auf ca. 7 im Jahr 2008.

Die meisten Publikationen zum Thema *Glioblastoma multiforme* beschäftigten sich mit onkologischen und neurologischen Aspekten der Krankheit. Darüber hinaus spiegelt sich auch die Relevanz chirurgischer und radiologischer Aspekte des GBM bei der Analyse der Themengebiete der Publikationen wider. Die Zeitschriften, die die meisten Artikel zum Thema *Glioblastoma multiforme* publiziert haben, sind alle englischsprachig, die wichtigste unter ihnen ist „Cancer Research“. Sie weist eine sehr hohe Publikationszahl und eine sehr hohe durchschnittliche Zitationszahl auf. Mit insgesamt 867 ist das „Journal of Neuro-Oncology“ die produktivste Zeitschrift für das Thema GBM.

Das Land, aus dem die meisten Publikationen stammen, sind mit 6342 Publikationen die USA. Damit kommt fast die Hälfte aller untersuchten Artikel hierher. Aus den westeuropäischen Ländern Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Italien, Spanien, Portugal, den Benelux-Staaten, den skandinavischen Ländern, sowie aus Österreich und der Schweiz stammen zusammengenommen 6257 Publikationen und damit insgesamt eine ähnlich große Zahl. Betrachtet man Länder im Einzelnen, folgt

an zweiter Stelle nach den USA mit 1937 Veröffentlichungen Deutschland und an dritter Stelle Japan, aus dem 1422 GBM-Publikationen stammen. Daraus wird deutlich, dass die starken Volkswirtschaften die produktivsten Länder hinsichtlich der wissenschaftlichen Produktionen zum Thema GBM sind. Die Schwellenländer China, Indien und Brasilien waren im Vergleich zu ihnen deutlich weniger produktiv, sie setzen sich aber auf der anderen Seite deutlich positiv von den meisten anderen Ländern ihrer Weltregion ab.

Die im Durchschnitt meistzitierten Publikationen kommen aus der Schweiz, aus Schweden und aus Israel. Diese drei Länder haben einen sehr hohen Anteil an Publikationen, die in Zusammenarbeit mit anderen Ländern entstanden sind, in Schweden und der Schweiz sind es sogar mehr als die Hälfte aller Veröffentlichungen. Die Schweiz hat insgesamt 43% ihrer Publikationen in Kooperation mit den USA und Deutschland erarbeitet. Den besten H-Index der Länder erreichen wiederum die USA, gefolgt von Deutschland und Japan. Auch hinsichtlich der Gesamtzahl der erreichten Zitate zeigen die Nordamerika, Westeuropa und Japan eine deutliche Dominanz.

Insgesamt sind 2164 Artikel aus der Zusammenarbeit zweier oder mehrerer Länder entstanden. Auch ihre Zahl stieg innerhalb der letzten 20 Jahre stark an, vor allem nahmen die Kooperationen zwischen weit voneinander entfernt liegenden Ländern nach der Einführung des Internets sprunghaft zu. Die produktivste Länderkooperation besteht zwischen den beiden wichtigsten Ländern zu diesem Thema, den USA und Deutschland. 265 Veröffentlichungen wurden in ihrer Zusammenarbeit erarbeitet. Die USA sind auch insgesamt das am häufigsten an Kooperationen beteiligte Land. 1289 ihrer Artikel entstanden unter anderem mit Kanada, Japan, China, Großbritannien und anderen europäischen Ländern. Die europäischen Länder unterhalten vielfältige Kooperationen miteinander, die produktivste besteht zwischen Deutschland und der Schweiz.

Unter den Autoren, die zum Thema Glioblastoma multiforme publiziert haben, befinden sich sieben, die mehr als 100 Artikel zum Glioblastom vorweisen können. Die beiden wichtigsten Autoren sind Darell Bigner, Onkologe der Johns Hopkins University, Baltimore, und Paul Kleihues, emeritierter Professor für Neuropathologie

der Universität Zürich. Michael Weller, ebenfalls von der Universität Zürich, ist der Autor, dessen Publikationen insgesamt die meisten Zitate erhalten haben. Der meistzitierte deutsche Autor ist mit über 5.000 Zitaten Karl Heinz Plate von der Universität Frankfurt/Main.

6 Englische Zusammenfassung / Abstract

More than 14.000 articles treating the subject *Glioblastoma multiforme* were analysed in this scientometric analysis. They were published in 69 countries by nearly 40.000 authors between the years of 1929 and 2008. Over 50% of these publications originate in the last ten years. The beginning of this sudden increase of publication coincided with the broad availability of the internet at the beginning of the 1990s. Along with the productivity the average extent of the bibliography doubled from 20 to 40 and the number of citations per article multiplied by seven during the 1990s up to 21.000. Also the average number of authors per article increased during the analysed time period constantly until it reached about seven in 2008.

Most of the GBM articles regard oncological or neurological, surgical or radiological aspects of the disease. The most important medical journals for GBM are all published in English. The most important is “Cancer Research” with a very high number of articles and citations received. The “Journal of Neuro-Oncology“ with 867 publications on the subject is the most productive Journal.

The country publishing the most on Glioblastoma multiforme are the USA with 6342 articles. Nearly 50% of all articles on the subject originate there. In the western European countries Germany, France, Great Britain, Italy, Spain, Portugal, Belgium, the Netherlands and Luxemburg and the Scandinavian countries as well as Switzerland and Austria altogether 6257 publications were published.

While examining the countries in detail, the second position after the USA was occupied by Germany with 1937 articles, followed by Japan with 1422. This clearly demonstrates the predominance of the biggest national economics in the field of scientific publishing regarding *Glioblastoma multiforme.* The newly industrialising countries China, India and Brazil were less productive when compared to them. But compared to the countries surrounding them they show a clear advance.

In Switzerland, Sweden and Israel the most cited articles were published. Those three countries have a very high percentage of cooperation publications among their articles. In Sweden and Switzerland they have a share of more than 50% of all published articles. Switzerland published 43% of its articles in cooperation with either the USA or Germany. The highest H-Index was reached by the USA, followed by Germany and Japan which also are the three best countries concerning the overall number of citations.

Altogether, 2164 articles have arisen from cooperation of two or more countries. The number of such cooperation has much increased during the last 20 years, especially between countries far away from each other which was facilitated by the internet. The most productive cooperation with 265 publications was the one between the USA and Germany. The USA are the country most involved in cooperation worldwide. 1289 of its articles were elaborated together with Canada, Japan, China, Great Britain and other European countries. An intensive network of cooperation connects European countries, the most productive being the one between Germany and Switzerland.

Among the authors publishing on GBM were seven with more than 100 articles on the subject. Most important are Darell Bigner from the Johns Hopkins University, Baltimore, and Paul Kleihues, now professor emeritus of the Zürich University. Michael Weller, also from the University of Zürich, is the author having received the most citations for his GBM articles. The most cited German author is Karl Heinz Plate from the University of Frankfurt/Main with more than 5.000 citations.

7 Literaturverzeichnis

1. Ferguson, S. and M.S. Lesniak, *Percival Bailey and the classification of brain tumors.* Neurosurg Focus, 2005. **18**(4): p. e7.
2. Scherer, *Cerebral astrocytomas and their derivatives.* American Journal of Cancer, 1940. **40**: p. 159-198.
3. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4. überarbeitete Auflage ed. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
4. Kleihues, P., et al., *The WHO classification of tumors of the nervous system.* J Neuropathol Exp Neurol, 2002. **61**(3): p. 215-25; discussion 226-9.
5. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.* Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
6. Organization WWH, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 1992, Geneva.
7. Ohgaki, H., *Epidemiology of brain tumors.* Methods Mol Biol, 2009. **472**: p. 323-42.
8. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Epidemiology and etiology of gliomas.* Acta Neuropathol, 2005. **109**(1): p. 93-108.
9. European Network of Cancer Registries. *ENCR*. 2001 [cited; Eurocim Version 4.0:[
10. Central Brain Tumor Registry of the United States. *CBTRUS statistical report: primary brain tumors in the United States 1998-2002*. 2006 [cited.
11. Schwartzbaum, J.A., et al., *Epidemiology and molecular pathology of glioma.* Nat Clin Pract Neurol, 2006. **2**(9): p. 494-503; quiz 1 p following 516.
12. Kleihues, P. and H. Ohgaki, *Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis.* Neuro Oncol, 1999. **1**(1): p. 44-51.
13. Whelan, S.L. and J. Ferlay, *Cancer Incidence in Five Continents. Age-specific and standardized incidence rates.* IARC Sci Publ, 1992(120): p. 178-861.
14. Kaderali, Z., M. Lamberti-Pasculli, and J.T. Rutka, *The changing epidemiology of paediatric brain tumours: a review from the Hospital for Sick Children.* Childs Nerv Syst, 2009. **25**(7): p. 787-93.
15. Henson, J.W., *Treatment of glioblastoma multiforme: a new standard.* Arch Neurol, 2006. **63**(3): p. 337-41.
16. Hardman, P.D., et al., *Familial glioma: a report of glioblastoma in identical twins and oligo-astrocytoma in siblings.* Br J Neurosurg, 1989. **3**(6): p. 709-15.
17. Bondy, M., et al., *Genetics of primary brain tumors: a review.* J Neurooncol, 1994. **18**(1): p. 69-81.
18. de Andrade, M., et al., *Segregation analysis of idiopathic talipes equinovarus in a Texan population.* Am J Med Genet, 1998. **79**(2): p. 97-102.
19. Paulino, A.C., et al., *Radiation-induced malignant gliomas: is there a role for reirradiation?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(5): p. 1381-7.
20. Hodges, L.C., et al., *Prevalence of glioblastoma multiforme in subjects with prior therapeutic radiation.* J Neurosci Nurs, 1992. **24**(2): p. 79-83.
21. Bien, E., et al., *Poor-risk high-grade gliomas in three survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia--an overview of causative factors and possible therapeutic options.* Childs Nerv Syst, 2009. **25**(5): p. 619-26.
22. Alexander, V. and J.H. DiMarco, *Reappraisal of brain tumor risk among U.S. nuclear workers: a 10-year review.* Occup Med, 2001. **16**(2): p. 289-315.

23. Loomis, D.P. and S.H. Wolf, *Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990.* Am J Ind Med, 1996. **29**(2): p. 131-41.
24. Gundestrup, M. and H.H. Storm, *Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study.* Lancet, 1999. **354**(9195): p. 2029-31.
25. Wrensch, M., et al., *Environmental risk factors for primary malignant brain tumors: a review.* J Neurooncol, 1993. **17**(1): p. 47-64.
26. Dropcho, E.J. and S.J. Soong, *The prognostic impact of prior low grade histology in patients with anaplastic gliomas: a case-control study.* Neurology, 1996. **47**(3): p. 684-90.
27. Burger, P.C. and P. Kleihues, *Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies.* Cancer, 1989. **63**(10): p. 2014-23.
28. Hainaut, P., *The tumor suppressor protein p53: a receptor to genotoxic stress that controls cell growth and survival.* Curr Opin Oncol, 1995. **7**(1): p. 76-82.
29. Louis, D.N., *The p53 gene and protein in human brain tumors.* J Neuropathol Exp Neurol, 1994. **53**(1): p. 11-21.
30. Ohgaki, H., et al., *Genetic alterations associated with the evolution and progression of astrocytic brain tumours.* Virchows Arch, 1995. **427**(2): p. 113-8.
31. Watanabe, K., et al., *Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas.* Brain Pathol, 1996. **6**(3): p. 217-23; discussion 23-4.
32. Lang, F.F., et al., *Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors.* J Neurosurg, 1994. **81**(3): p. 427-36.
33. Sidransky, D., et al., *Clonal expansion of p53 mutant cells is associated with brain tumour progression.* Nature, 1992. **355**(6363): p. 846-7.
34. Zauberman, A., et al., *A functional p53-responsive intronic promoter is contained within the human mdm2 gene.* Nucleic Acids Res, 1995. **23**(14): p. 2584-92.
35. Olson, D.C., et al., *Identification and characterization of multiple mdm-2 proteins and mdm-2-p53 protein complexes.* Oncogene, 1993. **8**(9): p. 2353-60.
36. Biernat, W., et al., *Amplification and overexpression of MDM2 in primary (de novo) glioblastomas.* J Neuropathol Exp Neurol, 1997. **56**(2): p. 180-5.
37. Ekstrand, A.J., et al., *Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(10): p. 4309-13.
38. Wong, A.J., et al., *Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(7): p. 2965-9.
39. von Deimling, A., et al., *Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme.* J Neurosurg, 1992. **77**(2): p. 295-301.
40. Tohma, Y., et al., *PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas.* J Neuropathol Exp Neurol, 1998. **57**(7): p. 684-9.
41. Brandes, A.A., et al., *Glioblastoma in adults.* Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **67**(2): p. 139-52.

42. Albarosa, R., et al., *Deletion mapping of gliomas suggest the presence of two small regions for candidate tumor-suppressor genes in a 17-cM interval on chromosome 10q.* Am J Hum Genet, 1996. **58**(6): p. 1260-7.
43. Louis, D.N., *A molecular genetic model of astrocytoma histopathology.* Brain Pathol, 1997. **7**(2): p. 755-64.
44. Krex, D., et al., *Long-term survival with glioblastoma multiforme.* Brain, 2007. **130**(Pt 10): p. 2596-606.
45. Esteller, M., et al., *Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents.* N Engl J Med, 2000. **343**(19): p. 1350-4.
46. Maher, E.A., et al., *Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter.* Genes Dev, 2001. **15**(11): p. 1311-33.
47. De Vita, V. and S. Rosenberg, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. J Natl Cancer Inst. Vol. 93. 2001. 583-96.
48. DeAngelis, L.M., *Brain tumors.* N Engl J Med, 2001. **344**(2): p. 114-23.
49. Butowski, N.A., P.K. Sneed, and S.M. Chang, *Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(8): p. 1273-80.
50. Stummer, W., et al., *Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias.* Neurosurgery, 2008. **62**(3): p. 564-76; discussion 564-76.
51. Lacroix, M., et al., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival.* J Neurosurg, 2001. **95**(2): p. 190-8.
52. Fischbach, A.J., et al., *Long-term survival in treated anaplastic astrocytomas. A report of combined RTOG/ECOG studies.* Am J Clin Oncol, 1991. **14**(5): p. 365-70.
53. Wood, J.R., S.B. Green, and W.R. Shapiro, *The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group.* J Clin Oncol, 1988. **6**(2): p. 338-43.
54. Barbagallo, G.M., M.D. Jenkinson, and A.R. Brodbelt, *'Recurrent' glioblastoma multiforme, when should we reoperate?* Br J Neurosurg, 2008. **22**(3): p. 452-5.
55. Long, D.M., et al., *Outcome and cost of craniotomy performed to treat tumors in regional academic referral centers.* Neurosurgery, 2003. **52**(5): p. 1056-63; discussion 1063-5.
56. Walker, M.D., et al., *Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery.* N Engl J Med, 1980. **303**(23): p. 1323-9.
57. Kristiansen, K., et al., *Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group.* Cancer, 1981. **47**(4): p. 649-52.
58. Walker, M.D., et al., *Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial.* J Neurosurg, 1978. **49**(3): p. 333-43.
59. Laperriere, N.J., et al., *Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(5): p. 1005-11.
60. Payne, D.G., et al., *Malignant astrocytoma: hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial.* Cancer, 1982. **50**(11): p. 2301-6.

61. Prados, M.D., et al., *Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(1): p. 71-7.
62. Tsao, M.N., et al., *Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis.* Cancer Treat Rev, 2005. **31**(4): p. 256-73.
63. Nieder, C., et al., *Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma.* Am J Clin Oncol, 2008. **31**(3): p. 300-5.
64. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.* N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.
65. Taphoorn, M.J., et al., *Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2005. **6**(12): p. 937-44.
66. Weiler, M.H. and L. Whyte, *Herausforderungen in der Diagnose und Behandlung von Rezidivgliomen.* Onkopipeline, 2009. **2**(1): p. 23-29.
67. Lamers, L.M., et al., *Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981 NCI-C CE3 Intergroup Study.* Cancer, 2008. **112**(6): p. 1337-44.
68. Lawler, S.E., P.P. Peruzzi, and E.A. Chiocca, *Genetic strategies for brain tumor therapy.* Cancer Gene Ther, 2006. **13**(3): p. 225-33.
69. Giese, A. and M. Westphal, *Glioma invasion in the central nervous system.* Neurosurgery, 1996. **39**(2): p. 235-50; discussion 250-2.
70. Chiocca, E.A., *Gene therapy: a primer for neurosurgeons.* Neurosurgery, 2003. **53**(2): p. 364-73; discussion 373.
71. Aboody, K.S., et al., *Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(23): p. 12846-51.
72. Germano, I.M., M. Uzzaman, and G. Keller, *Gene delivery by embryonic stem cells for malignant glioma therapy: hype or hope?* Cancer Biol Ther, 2008. **7**(9): p. 1341-7.
73. Leon, S.P., R.D. Folkerth, and P.M. Black, *Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors.* Cancer, 1996. **77**(2): p. 362-72.
74. Hanahan, D. and J. Folkman, *Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis.* Cell, 1996. **86**(3): p. 353-64.
75. Plate, K.H., et al., *Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo.* Nature, 1992. **359**(6398): p. 845-8.
76. Norden, A.D., J. Drappatz, and P.Y. Wen, *Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas.* Lancet Neurol, 2008. **7**(12): p. 1152-60.
77. Eller, J.L., et al., *Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab augments radiation effects in glioblastoma multiforme in vitro and in vivo.* Neurosurgery, 2005. **56**(1): p. 155-62; discussion 162.
78. Goldbrunner, R.H., et al., *PTK787/ZK222584, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, decreases glioma growth and vascularization.* Neurosurgery, 2004. **55**(2): p. 426-32; discussion 432.
79. Lamszus, K., et al., *Inhibition of glioblastoma angiogenesis and invasion by combined treatments directed against vascular endothelial growth factor*

receptor-2, epidermal growth factor receptor, and vascular endothelial-cadherin. Clin Cancer Res, 2005. **11**(13): p. 4934-40.
80. Sathornsumetee, S. and J.N. Rich, *Antiangiogenic therapy in malignant glioma: promise and challenge.* Curr Pharm Des, 2007. **13**(35): p. 3545-58.
81. Omuro, A.M., S. Faivre, and E. Raymond, *Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas.* Mol Cancer Ther, 2007. **6**(7): p. 1909-19.
82. Argyriou, A.A., E. Giannopoulou, and H.P. Kalofonos, *Angiogenesis and anti-angiogenic molecularly targeted therapies in malignant gliomas.* Oncology, 2009. **77**(1): p. 1-11.
83. Gupta, N., et al., *Dose prescription in boron neutron capture therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **28**(5): p. 1157-66.
84. Scott, C.B., et al., *Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(1): p. 51-5.
85. Garfield, E., *"Science Citation Index"--A New Dimension in Indexing.* Science, 1964. **144**(3619): p. 649-654.
86. Garfield, E., *The history and meaning of the journal impact factor.* Jama, 2006. **295**(1): p. 90-3.
87. Hirsch, J.E., *An index to quantify an individual's scientific research output.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(46): p. 16569-72.
88. *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication.* Haematologica, 2004. **89**(3): p. 264.
89. Gastner, M.T. and M.E. Newman, *From The Cover: Diffusion-based method for producing density-equalizing maps.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(20): p. 7499-504.
90. De Groote, S.L. and J.L. Dorsch, *Measuring use patterns of online journals and databases.* J Med Libr Assoc, 2003. **91**(2): p. 231-40.
91. Merton, R.K., *The Matthew effect in science. The reward and communication systems of science are considered.* Science, 1968. **159**(810): p. 56-63.
92. Nieminen, P. and M. Isohanni, *Bias against European journals in medical publication Databases.* Lancet, 1999. **353**(9164): p. 1592.
93. Ojasoo, T., H. Maisonneuve, and Y. Matillon, *[The impact factor of medical journals, a bibliometric indicator to be handled with care].* Presse Med, 2002. **31**(17): p. 775-81.
94. Seglen, P.O., *Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research.* Bmj, 1997. **314**(7079): p. 498-502.
95. Ball, R., *Bibliometrische Analysen - Daten, Fakten und Methoden.* , ed. D. Tunger. Vol. 12. 2005: Forschungszentrum Jülich GmbH
96. Urtasun, R., et al., *Radiation and high-dose metronidazole in supratentorial glioblastomas.* N Engl J Med, 1976. **294**(25): p. 1364-7.
97. Salazar, O.M. and P. Rubin, *The spread of glioblastoma multiforme as a determining factor in the radiation treated volume.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1976. **1**(7-8): p. 627-37.
98. Hochberg, F.H. and A. Pruitt, *Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma.* Neurology, 1980. **30**(9): p. 907-11.

99. Pasquier, B., et al., *Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas: clinicopathological study of two cases and review of literature.* Cancer, 1980. **45**(1): p. 112-25.
100. Salcman, M., *Survival in glioblastoma: historical perspective.* Neurosurgery, 1980. **7**(5): p. 435-9.
101. Burger, P.C., et al., *Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications.* Cancer, 1985. **56**(5): p. 1106-11.
102. Burger, P.C., et al., *Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme.* J Neurosurg, 1988. **68**(5): p. 698-704.
103. OECD. *"OECD Health Data"*. 2009 [cited; Available from: http://www.oecd.org/document/16/0,3343,en_2649_34629_2085200_1_1_1_1,00.html.
104. Hyland, K., *Self-citation and self-reference: Credibility and promotion in academic publication.* Journal of the American Society for Information Science and Technology, 2003. **54**(3): p. 251-259.

8 Veröffentlichungen

Groneberg DA, Scutaru C, Lauks M, Takemura M, Fischer TC, Kölzow S, van Mark A, Uibel S, Wagner U, Vitzthum K, Beck F, Mache S, Kreiter C, Kusma B, Friedebold A, Zell H, Gerber A, Bock J, Al-Mutawakl K, Donat J, Geier MV, Pilzner C, Welker P, Joachim R, Bias H, Götting M, Sakre M, Addicks JP, Börger JA, Jensen AM, Grajewski S, Shami A, Neye N, Kröger S, Hoffmann S, Kloss S, Mayer S, Puk C, Henkel U, Rospino R, Schilling U, Krieger E, Westphal G, Meyer-Falcke A, Hupperts H, de Roux A, Tropp S, Unger V, Weiland M, Mühlbach J, Schöffel N, Steinberg J, Szerwinski A, Falahkohan S, Sudik C, Bircks A, Noga O, Springer J, Dickgreber N, Dinh QT, Golpon H, Kloft B, Groneberg RN, Witt C, Fischer A, Spallek M, Quarcoo D
Mobile Air Quality Studie (MAQS)-an international project
J Occup Med Toxicol. 2010 Apr 9;5:8.

Götting M, Addicks JP, Uibel S, Jensen AM, Groneberg DA, Quarcoo D.
Pulmonale Hypertonie – Klinik, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.
Versicherungsmedizin. 2010 Mar 1;62(1):9-15.

Addicks JP, Götting M, Jensen AM, Uibel S, Groneberg DA.
MRSA - aktuelle Aspekte der Resistenzentwicklung, Pathomechanismen, Epidemiologie und Therapie
Versicherungsmedizin. 2010 Dec 1;62(4):183-8.

Götting M, Ph Addicks J, Spallek M, Jensen AM, Groneberg DA.
Effekte von Rauchexposition auf Lungenerkrankungen
Versicherungsmedizin. 2011 Mar 1;63(1):11-6.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

10 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Groneberg herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche, umfassende Betreuung. Dipl.-Ing. Cristian Scutaru gebührt großer Dank für die informatische Betreuung und die schnelle, unkomplizierte Hilfe bei allen Problemen, die bei der Datenauswertung und beim Erstellen der Grafiken aufgetreten sind. Mein Ehemann Johann Addicks und Michael Götting standen mir stets freundschaftlich mit Rat und Tat zur Seite und haben mir damit die Arbeit sehr erleichtert. Und ich danke meinen Eltern, ohne die mir weder Studium noch Promotion möglich gewesen wären, für ihr Vertrauen und ihre uneingeschränkte Unterstützung.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anna-Maria Addicks, geb. Jensen, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel *Glioblastoma multiforme- eine szientometrische Analyse* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, sie ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 10.08.2011 Unterschrift