

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum  
in der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie (CCM)  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Myasthenia gravis:  
Analyse der Forschungsentwicklung  
mit szientometrischen Methoden**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Christoph Koch

aus Erfurt

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. I. Fietze  
2. Priv.-Doz. Dr. med. B. Kütting  
3. Prof. Dr. med. A. Nienhaus

Datum der Promotion: 19. November 2010

## **Inhaltsübersicht**

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>X</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>25</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>45</b>
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>84</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>108</b>
<b>6 Summary.....</b>	<b>111</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>114</b>
<b>8 Veröffentlichungen .....</b>	<b>121</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>122</b>
<b>10 Danksagung.....</b>	<b>123</b>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Geschichte der wissenschaftlichen Forschung zur Myasthenia gravis.....	1
1.2	Epidemiologie .....	3
1.2.1	Myasthene Syndrome bei Kindern .....	4
1.3	Klinische Symptomatik und Klassifikation .....	5
1.3.1	Myasthene Krise .....	7
1.4	Äthiologie und Pathogenese.....	7
1.4.1	Motorische Endplatte und Pathomechanismus der MG.....	8
1.4.2	Thymus und Myasthenia gravis.....	11
1.5	Diagnostik .....	12
1.5.1	Klinisch-neurologische Diagnostik.....	12
1.5.2	Pharmakologische Diagnostik .....	13
1.5.3	Serologische Diagnostik .....	14
1.5.4	Elektrophysiologische Diagnostik.....	15
1.5.5	Bildgebende Diagnostik.....	16
1.6	Differentialdiagnostik .....	17
1.7	Therapie.....	18
1.7.1	Medikamentöse Therapie .....	18
1.7.2	Plasmapherese.....	21
1.7.3	Thymektomie .....	21
1.8	Zielsetzung der Arbeit.....	23
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>25</b>
2.1	Szientometrie als informationswissenschaftliche Methode .....	25
2.2	Szientometrische Maße und Indikatoren.....	26
2.2.1	Journal Impact Factor .....	26
2.2.2	Immediacy Index.....	27
2.2.3	Cited half-life .....	27
2.2.4	Hirsch-Index (H-Index).....	28
2.3	Datenquellen.....	29
2.3.1	Institute for Scientific Information und Web of Knowledge.....	29

2.3.2	Web of Science.....	30
2.3.3	PubMed und MEDLINE .....	30
2.4	Recherchestrategien im Web of Science .....	31
2.4.1	Recherche im Web of Science .....	31
2.4.2	Spezielle Recherchestrategien.....	32
2.5	Datengewinnung im Web of Science .....	32
2.5.1	Aufarbeitung der Datensätze.....	33
2.6	Publikationsspezifische Untersuchungen.....	34
2.6.1	Anzahl und Publikationszeitpunkt.....	34
2.6.2	Publikationsquellen.....	35
2.6.3	Erscheinungsform der Veröffentlichungen .....	35
2.6.4	Sprachabfassungen der Publikationen.....	35
2.6.5	Analyse der Themengebiete („Subject Areas“) .....	36
2.7	Länderspezifische Untersuchungen .....	36
2.7.1	Herkunftsländer der Publikationen .....	36
2.7.2	Kooperation zwischen den Publikationsländern.....	37
2.8	Institutionsspezifische Analysen.....	38
2.8.1	Publizierende Institutionen .....	38
2.8.2	Kooperationsbeziehungen der Institutionen .....	38
2.9	Zitationsanalysen.....	38
2.9.1	Zitierungen und Zitationsraten in Zitations- und Erscheinungsjahr.....	38
2.9.2	Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses .....	39
2.9.3	Zitationen der Veröffentlichungen.....	39
2.9.4	Zitationen und Zitationsraten der Periodika.....	40
2.9.5	Zitationen und Zitationsraten der Publikationsländer .....	40
2.9.6	Modifizierter H-Index der Publikationsländer.....	40
2.10	Autorenanalysen .....	40
2.10.1	Publikationsvolumina der Autoren.....	40
2.10.2	Zitationen und Zitationsraten der Autoren .....	40
2.10.3	Selbstzitierungen der Autoren .....	41
2.10.4	H-Indices der Autoren.....	41
2.10.5	Kooperationsbeziehungen der Autoren.....	41
2.11	Kartenanamorphoten und Density Equalizing Map Projections.....	42

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1	Anzahl der Publikationen	45
3.2	Erscheinungsformen der Veröffentlichungen	46
3.3	Publikationssprachen der Veröffentlichungen	47
3.4	Quellenzeitschriften der Publikationen	47
3.5	Fachzuordnung der Publikationen	49
3.6	Analyse der Publikationsländer	52
3.6.1	Publikationsvolumina der einzelnen Länder	52
3.6.2	Entwicklung der internationalen Kooperation bei der Publikation	54
3.6.3	Struktur der internationalen Kooperationsbeziehungen	56
3.7	Analyse der publizierenden Institutionen	58
3.7.1	Anzahl publizierender Institutionen im Vergleich	58
3.7.2	Veröffentlichungsvolumen der publizierenden Institutionen	59
3.7.3	Kooperationsbeziehungen der publizierenden Institutionen	60
3.8	Zitationsanalysen	62
3.8.1	Entwicklung der Zitationen in den Zitationsjahren	62
3.8.2	Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses	62
3.8.3	Zitierungen der Publikationen nach den Erscheinungsjahren	63
3.8.4	Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen	64
3.8.5	Meistzitierte Publikationen	66
3.8.6	Meistzitierte Journals	68
3.8.7	Zitationsraten der meistpublizierenden Journals	69
3.8.8	Journal Impact Factor und Immediacy Index der Periodika	70
3.8.9	Cited half-life der Journals	71
3.8.10	Zitationen und Zitationsraten der Publikationsländer	71
3.8.11	Modifizierter H-Index der Publikationsländer	74
3.9	Autorenanalysen	75
3.9.1	Durchschnittlich an einer Publikation beteiligte Autoren	75
3.9.2	Meistpublizierende Autoren	76
3.9.3	Meistzitierte Autoren	77
3.9.4	Zitationsraten der Autoren	78
3.9.5	Selbstzitationen der Autoren	79
3.9.6	H-Indices der Autoren	80
3.9.7	Kooperationsbeziehungen bei gemeinsamen Publikationen	82

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>84</b>
4.1	Methodische Diskussion .....	85
4.1.1	Datenquellen und Datenmaterial .....	85
4.1.2	Recherche und Datengewinnung .....	87
4.1.3	Szientometrie und bibliographische Maße .....	89
4.1.4	Kooperationsanalysen .....	93
4.2	Inhaltliche Diskussion .....	94
4.2.1	Entwicklung des Publikationsvolumens.....	94
4.2.2	Rezeption der Veröffentlichungen .....	97
4.2.3	Englisch als Wissenschaftssprache .....	100
4.2.4	Publizierende Periodika .....	101
4.2.5	Forschende Institutionen und Herkunft der Publikationen .....	102
4.2.6	Bedeutung der Autoren.....	104
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>108</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>111</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>114</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>121</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>122</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>123</b>

## Abbildungsverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Rechtsseitige Ptosis bei Myasthenia gravis [27].....	5
Abb. 2:	Rechtsseitige Ptosis aus Abbildung 1 (a) nach positivem Tensilon®- Test (b) [27].....	14
Abb. 3:	Das tCT zeigt linksanterior eine große Raumforderung, die histopathologisch als Thymom identifiziert werden konnte. Außerdem ist eine biliäre Lymphadenopathie bei gleichzeitig vorliegender Sarkoidose auffällig. [27].....	16
Abb. 4:	Die Erfassung des H-Indexes. ....	29
Abb. 5:	Beispiel einer Kartenanamorphote: Die HIV-Prävalenz in der Welt [84]. Die länder- spezifischen Prävalenzraten des Human Development Report der UNO 2004 dienen hier als flächenverändernde Variable...	43
Abb. 6:	Anzahl der Publikationen zur MG in den Jahren 1900 - 2008. ....	46
Abb. 7:	Erscheinungsformen der Publikationen. ....	47
Abb. 8:	Quellenzeitschriften der publizierten Artikel.....	48
Abb. 9:	Zuordnung der Themenbereiche ( <i>Subject Areas</i> )der Publikationen. ...	50
Abb. 10:	Anteil der häufigsten Themengebiete ( <i>Subject Areas</i> ) im Zeitverlauf. .	52
Abb. 11:	Publikationsvolumen, häufigste Länderzuordnungen.....	53
Abb. 12:	Kartenanamorphote. Publikationsvolumen nach Länderzuordnung.....	54
Abb. 13:	Anzahl der teilnehmenden Herkunftsländer bei in internationaler Kooperation publizierten Veröffentlichungen. ....	55
Abb. 14:	Quantitative Entwicklung der internationalen Kooperation. ....	56
Abb. 15:	Netzdiagramm. Internationale Zusammenarbeit. Anzahl der gemeinsamen Publikationen jeweils zweier Staaten, Schwellwert 10. In Klammern: Absolutes Publikationsvolumen / davon in internationaler Kooperation erschienen. ....	58
Abb. 16:	Kartenanamorphote. Anzahl publizierender Institutionen im weltweiten Vergleich. ....	59
Abb. 17:	Netzdiagramm der Kooperationen publizierender Institutionen. Schwellenwert 5. ....	61
Abb. 18:	Entwicklung der Zitationen in den Zitationsjahren 1955 - 2008.....	62



## Abbildungsverzeichnis

Abb. 19:	Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses der Publikationen. Darstellung der durchschnittlichen Anzahl von Quellenverweisen in den Publikationen 1949 - 2008. ....	63
Abb. 20:	Gesamtzahl der erhaltenen Zitate der Publikationen pro Publikationsjahr. ....	64
Abb. 21:	Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen der Publikationsjahre 1949 - 2008. ....	65
Abb. 22:	Meistzitierte Journals und deren Publikationsvolumen. ....	68
Abb. 23:	Zitationsraten der meistpublizierenden Journals. ....	69
Abb. 24:	Impact Factor und Immediacy Index 2008 der meistpublizierenden Journals. ....	70
Abb. 25:	Kartenanamorphote. Erhaltene Zitationen der Publikationsländer. ....	72
Abb. 26:	Kartenanamorphote. Zitationsrate der Publikationsländer. ....	74
Abb. 27:	Anzahl der durchschnittlich an einer Publikation beteiligten Autoren. ...	76
Abb. 28:	Meistpublizierende Autoren. Erst-, Senior- und Koautorenschaft. ....	77
Abb. 29:	Durchschnittliche Zitationsraten der meistzitierten Autoren und deren Publikationsvolumen. Die Reihenfolge der Autoren von links nach rechts entspricht den erhaltenen Gesamtzitationen in absteigender Reihenfolge. (siehe Tabelle 11). ....	79
Abb. 30:	Selbstzitationen der Autoren, absoluter und prozentualer Anteil an den Gesamtzitationen. In Klammern: Gesamtzitationen des jeweiligen Autors. ....	80
Abb. 31:	Autoren mit den höchsten H-Indices und ihr Publikationsvolumen. ....	81
Abb. 32:	Netzdiagramm. Kooperationsbeziehungen anhand gemeinsamer Publikationen. ....	83

## Tabellenverzeichnis

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Klassifikation der MG nach der MGFA, modifiziert nach: [29].	6
Tabelle 2:	Klassifikation der Thymome und Assoziation mit der MG, modifiziert nach: [29].	11
Tabelle 3:	Von der MGFA erweiterter Besinger-Score zur klinischen Erfassung der Ausprägung der MG, modifiziert nach: [44].	13
Tabelle 4:	Markierung bibliometrischer Daten im WoS durch <i>tags</i> .	34
Tabelle 5:	Beispiel der Berechnungsmatrix zur Länderkooperation.	37
Tabelle 6:	Zuordnung der Artikel aus den zehn publikationsstärksten Staaten zu den häufigsten Themenbereichen.	51
Tabelle 7:	Meistpublizierende Institutionen.	59
Tabelle 8:	Meistzitierte Publikationen aus den Jahren 1900 - 2008.	67
Tabelle 9:	Meistzitierte Publikationen aus den Jahren 1900-1924.	67
Tabelle 10:	Erhaltene Zitationen der meistpublizierenden Publikationsländer, Publikationsvolumen und resultierende Zitationsrate (ZR).	73
Tabelle 11:	Meistzitierte Autoren, Publikationszahlen und resultierende Zitationsraten.	78

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AChR-AK	Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor
AChE	Acetylcholinesterase
AP	Aktionspotential
AZA	Azathioprin
CMS	Congenital Myasthenic Syndromes
CYA	Cyclosporin A
DEMP	Density Equalizing Map Projections
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EPP	Endplattenpotential
et al.	et alii oder et aliae
FEV1	Einsekundenkapazität
GB	Großbritannien
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
H-Index	Hirsch-Index
HHS	US Department of Health and Human Services
ISI	Institute for Scientific Information
IF	Impact factor
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
JCR	Journal Citation Report
jMG	Juvenile Myasthenia gravis
LEMS	Lambert-Eaton-(myasthenes-) Syndrom
MeSH	Medical Subjects Headings
MG	Myasthenia gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America

## Abkürzungsverzeichnis

MMF	Mycophenolatmofetil
MuSK	Muskelspezifische Rezeptor-(Thyrosin-) Kinase
MuSK-AK	Antikörper gegen MuSK
nAChR	Nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NLM	National Library of Medicine
NIH	National Institute of Health
NL	Niederlande
NMJ	Neuromuscular junction
oMG	Okuläre Myasthenia gravis
PLEX	Plasmapherese
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SCI	Science Citation Index
SCIE	Science Citation Index Expanded
snMG	Seronegative Myasthenia gravis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UNO	Organisation der Vereinten Nationen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VGCC	Voltage-gated-Calcium-Channel
WoK	Web of Knowledge
WoS	Web of Science
Zit.	Zitation
ZR	Zitationsrate

## 1 Einleitung

Die Myasthenia gravis (MG) stellt trotz ihrer vergleichsweise geringen Prävalenz eine exemplarische Erkrankung für die große und wachsende Gruppe der verschiedenen erkannten autoimmun vermittelten Krankheiten dar. Sie ist eine der unter diesen am weitestgehenden erforschten und verstandenen Krankheiten. Zahlreiche, aus den Untersuchungen zur Myasthenia gravis gewonnene Erkenntnisse der Pathophysiologie, Molekularbiologie und Immunologie konnten das Verständnis für die Krankheiten des autoimmunen Formenkreises insgesamt deutlich erweitern. Damit ist die Myasthenia gravis auch ein klassisches Beispiel der klinischen Anwendung von Grundlagenforschung [1]. Aufgrund eben dieser Forschungsergebnisse ist es uns heute möglich den Erkrankten zahlreiche individuell angepasste Therapieoptionen anzubieten, die Leiden lindern und die Prognose des Krankheitsverlaufes deutlich verbessern konnten.

### 1.1 Geschichte der wissenschaftlichen Forschung zur Myasthenia gravis

Erste bekannt gewordene Berichte über eine Erkrankung mit abnormer Muskelschwäche und ausgeprägter Müdigkeit rühren aus der Mitte des 17. Jahrhunderts und beschreiben die Symptomatik des Leidens des Häuptlings der amerikanischen Powhatan-Indianer *Opechancanough*. Der Neurologe Howard Marsteller schließt aus den zeitgenössischen Berichten der Kolonisten in Virginia auf eine der Symptomatik zugrunde liegende MG. "The excessive fatigue he encountered wrecked his constitution; his flesh became macerated; his sinews lost their tone and elasticity; and his eyelids were so heavy that he could not see unless they were lifted up by his attendants . . . he was unable to walk; but his spirit rising above the ruins of his body directed from the litter on which he was carried by his indians" [2].

Die ersten modernen klinischen Beschreibungen der MG sind Ende des 18. Jahrhunderts zu finden, wie zu dieser Zeit auch erstmals die Assoziation der Erkrankung mit einer pathologischen Veränderung des Thymus benannt wird [3]. Einen wesentlichen Anteil an der genauen klinischen Deskription der Erkrankung

## Einleitung

hatten der Heidelberger Neurologe Wilhelm Erb, der 1878 das Syndrom als *Myasthenia gravis (pseudoparalytica)* benannte und sein Warschauer Kollege Samuel Goldflam. Späterhin wurde die Erkrankung über viele Jahre als Erb-Goldflam-Syndrom benannt. Die heute gebräuchliche Bezeichnung als *Myasthenia gravis (pseudoparalytica)* wurde vor allem durch F. Jolly popularisiert, der 1895 seinen Artikel „*Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica*“ veröffentlichte [4]. Bei der Begriffsbildung der MG handelt es sich um eine Fusion der griechischen Worte „*μύς*“ (Muskel) und „*ἀσθένεια*“ (Schwäche) mit dem lateinischen Wort „*gravis*“ (schwer).

Ein entscheidender Moment in der Geschichte der Erforschung der MG war 1934 die Entdeckung der englischen Assistenzärztin Mary Walkers, dass die Symptome der Erkrankung der toxischen Wirkung des Curaregifts ähnelten. So wie sich die Behandlung mit dem die Cholinesterase hemmenden Indolalkaloid Physostigmin bei Curarevergifteten erfolgreich zeigte, war sie auch bei Patienten mit MG wirkungsvoll [5] [6]. Das Ergebnis des subkutan verabreichten Physostigmins ging als „Wunder von St. Alfeges“ in die Medizingeschichte ein.

Die erste bekannt gewordene Thymektomie im Zusammenhang mit einer MG führte 1911 in Zürich Ferdinand Sauerbruch bei einer 20-jährigen Patientin mit M. Basedow und einer myasthenen Symptomatik durch. Schumacher und Roth berichteten 1912 in ihrem Artikel *Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie* über einen postoperativ deutlichen Rückgang der myasthenen Symptomatik [7]. Im Jahr 1936 demonstrierte Alfred Blalock an einer 19-jährigen Patientin mit schwerer MG eine operative Entfernung einer zystischen Raumforderung des Thymus. Auch hier zeigte sich postoperativ eine deutliche Besserung der Beschwerden der Erkrankten [8]. Blalock arbeitete in den Folgejahren weiter an der operativen Therapie der Patienten und betonte die Wichtigkeit der Thymektomie, die bei jungen Patienten zu einer bleibenden Remission der klinischen Symptomatik führen konnte. Die Weiterentwicklung der modernen Thymuschirurgie zur Behandlung der MG ist in den 1940'er Jahren insbesondere dem englischen Chirurgen Sir G. L. Keynes zu verdanken. Er entwickelte die Technik der Thymektomie weiter und etablierte sie als ein Standardverfahren zur Therapie der MG [9].

Die autoimmune Ätiologie der MG wurde in den Jahren 1959-1960 von Nastuk [10], [11] beschrieben. Unabhängig von diesem entwickelte John A. Simpson ebenfalls die

## Einleitung

Hypothese einer autoimmunvermittelten Genese, MG "is an 'auto-immune' response of muscle in which an antibody to end-plate protein may be formed" [12].

Im Jahr 1973 konnte durch die experimentellen Untersuchungen von Patrick und Lindstrom dann der Beweis einer autoimmun vermittelten Störung der Signalübertragung an den nikotineren Acetylcholin-Rezeptoren der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur (*nAChR*) geführt werden [13]. Sie isolierten Rezeptorproteine aus dem elektrischen Organ des Zitteraals (*Electrophorus electricus*), die eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Acetylcholin-Rezeptoren des Menschen aufweisen. Mit den gereinigten Rezeptorproteinen wurden Versuchstiere (Kaninchen) immunisiert und so eine myasthene Symptomatik bei diesen induziert.

Fambrough et al. konnten schließlich 1973 einen Mangel an bindungsfähigen Acetylcholinrezeptoren bei MG-Erkrankten nachweisen. Das die neuromuskuläre Endplatte blockierende Schlangengift der Krait (*Bungarus*), Bungarotoxin, wurde auf Muskelbiopsate von Erkrankten aufgebracht. Es zeigte sich eine um 80 Prozent verminderte Bindungskapazität für Bungarotoxin bei Erkrankten, verglichen mit der bei einer Kontrollpopulation [14].

### 1.2 Epidemiologie

Die MG ist eine insgesamt seltene Erkrankung, die bei beiden Geschlechtern und allen Ethnien vorkommt, sie stellt jedoch die häufigste neuromuskuläre Übertragungsstörung dar. Aktuelle Studien gehen von einer Prävalenz von 20/100000 aus [15]. Die Erkrankung ist dabei häufiger bei Frauen als bei Männern zu beobachten. In einer schwedischen Studie war bei Frauen eine Prävalenz von 17.1/100000, bei Männern von 10.8/100000 zu beobachten [16]. Insgesamt ist eine Zunahme der Prävalenz der Erkrankung zu beobachten, die sowohl den diagnostischen Fortschritt, als auch die Verlängerung der Lebenserwartung der Patienten wieder spiegelt [17]. Es ist dabei von einer breiten Inzidenzrate auszugehen, welche in verschiedenen Untersuchungen von 2.0 -10.4/1000000 im US-Bundesstaat Virginia [18] bis zu 21.27/1000000 im spanischen Barcelona [19] reicht.

Der onset der Erkrankung ist bimodal abhängig von Geschlecht und Alter der Erkrankten. Während bei den Patienten <40 Jahren der Anteil der Frauen bei den Neuerkrankten überwiegt, sind im Alter >50 Jahren Männer einem höheren Risiko eines Erkrankungsbeginns ausgesetzt. Bei einem durchschnittlichen onset der seropositiven MG in Griechenland von 46.5 Jahren für beide Geschlechter wird ein mean onset von 40.16 Jahren bei Frauen und von 54.46 Jahren bei Männern beobachtet [20]. In der schwedischen Untersuchung von Kalb et al. lag das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei Frauen bei 34.9 Jahren, gegenüber 48.5 Jahren bei Männern [16].

### 1.2.1 Myasthene Syndrome bei Kindern

Eine myasthene Symptomatik bei Kindern ist sehr selten und liegt in 3 Typen vor:

#### 1. Neonatale Form

Bei bis zu 21 Prozent der Neugeborenen von an erworbener MG erkrankten Müttern ist eine transiente myasthene Symptomatik zu beobachten. Bei den erkrankten Kindern sind in der Mehrzahl der Fälle mütterliche AChR-AK vorhanden, jedoch werden nicht alle AChR-AK positive Kinder klinisch auffällig. Die Symptomatik beginnt in den ersten Tagen post partum und hält bis zu einigen Wochen an [21].

#### 2. Kongenitale Form

Die Congenital Myasthenic Syndromes (CMS) manifestieren sich bei Kindern meist in den ersten zwei Lebensjahren, einige bereits bei Geburt. Selten ist ein Beginn der Symptomatik erst in der 2.-3. Lebensdekade festzustellen. [22], [23]. Sie sind prä-, post,- oder synaptisch begründet. Die CMS sind nicht autoimmuner Genese, sondern beruhen auf einer genetisch begründeten Malformation der NJM.

#### 3. Juvenile Form

Die autoimmune Myasthenia gravis zeigt in 10 - 16 Prozent der Fälle bereits einen juvenilen Beginn (*jMG*). Es wird beim präpubertalen onset eine langsamere Progression und eine häufigere Remission der Symptomatik (44 Prozent,  $p = 0.001$ ) beobachtet als beim postpubertalen Beginn der Erkrankung. Durch eine frühe Thymektomie lassen sich Remission und Schwere der Erkrankung positiv für den Patienten beeinflussen [24]. Die *jMG* ist initial oft nicht sicher von der CMS abzugrenzen, da ein hoher Anteil der präpubertal (44 Prozent) und peripubertal (18 Prozent) an einer *jMG* Erkrankten eine seronegative MG (*snMG*) zeigt [25].



### 1.3 Klinische Symptomatik und Klassifikation

Die Kernsymptomatik der MG ist eine abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur, dabei sind in der Mehrzahl der Fälle spezifische Muskelgruppen betroffen, nur eine Minderheit der Betroffenen leidet unter einer generalisierten Muskelschwäche. Eine wiederholte Beanspruchung der Muskulatur führt zu einer deutlich stärker akzentuierten Symptomatik. Dabei ist der Schweregrad der Schwäche zwar generell variabel zu verschiedenen Zeitpunkten, es ist jedoch eine Verschlechterung insbesondere in den Abendstunden zu beobachten. Wie die körperliche Beanspruchung führt auch eine erhöhte Körpertemperatur zu einem erhöhten Grad der Ermüdung.

Die häufigsten initialen Manifestationsorte der Myasthenie sind an Augen, Augenlidern und den äußeren Augenmuskeln zu finden. Die meist asymmetrische Ptosis und die binokulare Diplopie sind oft die ersten Präsentationen der Erkrankung. Der sog. „Schlafzimmerblick“, verbunden mit der korrigierenden Retroflexion des Kopfes sind klassische Symptome der neurologischen Krankheitslehre. Die Ptosis durch die Schwäche eines M. levator palpebrae wird von Patienten außerdem oft durch die willkürliche Kontraktion des ipsilateralen M. frontalis teilkompensiert. Sie zeigt beim anhaltenden Blick nach oben eine Verstärkung. Im Ermüdungstest mit prolongiertem Blick nach oben (*Simpson-Test*) lassen sich typischerweise latente Störungen aufdecken und bestehende Symptome verstärken, kennzeichnend ist hier eine Erholung nach maximalem Lidschluss [26].

Korrigierend versuchen die Patienten auch durch das Abdecken eines Auges die Sehstörung infolge der fluktuierenden Diplopie zu unterbinden. Betroffene berichten häufig von Schwierigkeiten beim Lesen, Autofahren und Fernsehen. Die klinische Untersuchung zeigt hier eine asymmetrische, die Seiten wechselnde Schwäche unterschiedlicher extraokulärer Muskeln bei normaler Funktion der Pupillomotorik.



Abb. 1: Rechtsseitige Ptosis bei Myasthenia gravis [27].

## Einleitung

Während bei einem Teil der Erkrankten die MG zeitlebens beschränkt als *okuläre Myasthenia gravis (oMG)* imponiert, stellt die okuläre Symptomatik bei 40 - 60 Prozent der Erkrankten die Erstmanifestation bei folgender Generalisierung der Muskelschwäche dar [28]. Als eine Generalisierung bezeichnet man jegliche Mitbeteiligung anderer Muskelgruppen, unabhängig von Verteilung und Ausprägung der myasthenen Symptomatik, welche zumeist in den ersten 24 Monaten nach den okulären Initialsymptomen auftritt. Nur selten ist ein Fortschreiten der Myasthenie bei einer sich über 2 Jahre beschränkt als oMG präsentierenden Form.

Andere oft schon früh betroffene Muskelgruppen sind die mimische Muskulatur, die Mund-, Zungen- und Rachenmuskulatur, außerdem die Hals- und Nackenmuskulatur. Dysarthrie und Dysphagie sind daher, wie auch eine Störung der Kopfhaltung, häufige klinische Befunde. Bei vielen Patienten entwickelt sich (meist später im Verlauf) auch eine zunehmende asymmetrische Schwäche der Muskulatur der Extremitäten. Betroffen können dabei alle Muskelgruppen sein, besonders oft sind dies die Mm. deltoidei, triceps brachii und die Fingerextensoren.

Die heute gebräuchlichste klinische Klassifikation der MG ist die der *Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)*, an welcher sich auch die aktuelle Leitlinie der Deutschen der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)* orientiert (siehe Tabelle 1). Sie stellt eine Modifikation der von Osserman bereits 1958 entworfenen Klassifikation der MG dar und kategorisiert Patienten mit gleichen klinischen Charakteristika in Kohorten.

<b>Klasse</b>	<b>Manifestation der Myasthenia gravis</b>
I	Reine okuläre Myasthenie
II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit/ohne Beatmung
<i>Subgruppen innerhalb der Klassen II bis IV:</i>	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer Muskeln und/oder der Atemmuskulatur, geringere bis gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der MG nach der MGFA, modifiziert nach: [29].

### 1.3.1 Myasthene Krise

Die myasthene Krise stellt eine lebensbedrohliche Exazerbation der MG dar. Sie ist durch respiratorische Insuffizienz und Aspiration gekennzeichnet. Infekte, schwere Allgemeinerkrankungen, Infekte und Operationen sowie Fehler bei der Medikamenteneinnahme und unzureichende Immunsuppression sind die häufigsten Auslöser einer myasthenen Krise. 15-20 Prozent der MG-Patienten erleiden in ihrem Leben mindestens einmalig eine myasthene Krise [30], gefährdet sind dabei insbesondere Patienten im höheren Lebensalter. Die Mortalität konnte durch intensivmedizinische Therapie, Plasmapherese und Immunsuppression deutlich reduziert werden, beträgt jedoch trotz dieser Maßnahmen heute noch bis zu 5 Prozent [31].

### 1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die autoimmune Myasthenia gravis ist eine durch Autoantikörper hervorgerufene Störung der neuromuskulären Signalübertragung durch einen Verlust funktionstüchtiger nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (nAChRn) an der *neuromuskulären Endplatte* der quergestreiften Muskulatur (*NMJ*). Sie ist eine autoimmun vermittelte Erkrankung und erfüllt die Witebsky-Rose-Koch- Kriterien [32] für die Diagnose autoimmuner Krankheiten:

1. Kausal der Krankheit zugrunde liegen nachweisbare Antikörper (hier: AChR-AK bzw. MuSK-AK).
2. Das Antigen als Zielort der Antikörper ist bekannt und steht mit der Auslösung der Krankheitssymptomatik in Zusammenhang (hier: AChR bzw. MuSK).
3. Immunglobuline von betroffenen Patienten induzieren die typische Symptomatik (hier: experimentell am gesunden Muskel und durch passiven Transfer bei Versuchstieren).
4. Die aktive Immunisierung von Versuchstieren reproduziert die Erkrankung.

Zahlreiche weitere autoimmun vermittelte Erkrankungen können mit einer MG assoziiert sein. Dies sind insbesondere Erkrankungen der Schilddrüse wie die Hashimoto-Thyreoiditis oder ein Hyperthyreoidismus, aber auch Krankheiten wie

rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Polymyositis, perniziöse Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Pemphigus oder Vitiligo.

### 1.4.1 Motorische Endplatte und Pathomechanismus der MG

Die Ursache für die myasthene Symptomatik bei MG ist eine autoimmunpathogene Störung der Signaltransduktion an der neuromuskulären Endplatte (NMJ), die durch einen Verlust von funktionsfähigen nAChR an den postsynaptischen Endigungen der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet ist. Es lassen sich dabei die *AChR-AK positive MG* (häufig auch: „*seropositive MG*“) und die *MuSK-AK positive MG* (häufig auch: „*seronegative MG*“) unterscheiden.

Die physiologische Hauptaufgabe der neuromuskulären Endplatte ist die Übertragung und Verstärkung eines relativ schwachen nervalen Impulses auf den Muskel, der in der Folge mit einer Muskelkontraktion reagieren kann. Die NMJ kann in drei wesentliche Anteile unterschieden werden, die präsynaptische und die postsynaptische Komponente, sowie den synaptischen Spalt.

Die *präsynaptische Endigung* bezeichnet das aufgeweitete Ende eines Axons des 2. Motoneurons und die darin enthaltenen Strukturen, wie den ACh-enthaltenden Vesikeln. Jedes dieser Vesikel enthält zirka 10000 (+/- 2000) Acetylcholinmoleküle, welche durch die enzymatische Aktivität der Cholintransferase im terminalen Anteil des Neurons aus Acetyl-CoA und Cholin synthetisiert werden.

Durch einen ankommenden elektrischen Stimulus am präsynaptischen Ende des Axons wird ein Einstrom von  $Ca^{++}$  durch die spannungsabhängigen  $Ca^{++}$ -Kanäle ermöglicht. Dieser Influx von  $Ca^{++}$  stellt den Trigger für eine Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran dar, durch welche ACh exozytotisch in den synaptischen Spalt entleert werden kann [33]. Eine antikörpervermittelte Unterbrechung des  $Ca^{++}$  Einstroms durch die spannungsabhängigen  $Ca^{++}$ -Kanäle und die damit verbundene unzureichende ACh-Ausschüttung stellt die Ursache für die myasthene Symptomatik beim Lambert-Eaton-Syndrom dar.

Der *synaptische Spalt* bezeichnet den, ca. 70 nm breiten, mit der extrazellulären Matrix kommunizierenden Raum zwischen der präsynaptischen Membran des Nervs und der postsynaptischen Membran des Muskels. Das in den synaptischen Spalt entleerte ACh diffundiert dort zu seinen Rezeptoren (AChRn) am postsynaptischen

## Einleitung

Ende der NJM und kann dort über die Öffnung des im Zentrum des AChR liegenden Na<sup>+</sup>-Kanals für die Weiterleitung des Reizes. Das für die Übertragung des nervalen Reizes im Spalt befindliche ACh wird durch das ebenfalls dort befindliche Enzym Acetylcholinesterase (AChE) hydrolysiert, sodass die neuromuskuläre Übertragung eines Reizes beendet werden kann, um eine erneute Stimulation des Muskels möglich zu machen. Inhibitoren der AChE finden therapeutisch Einsatz in der Behandlung der MG. Durch den, von AChE-Inhibitoren induzierten, verminderten hydrolytischen Abbau des ACh verbleibt eine erhöhte Quantität von ACh im synaptischen Spalt und kann mit den AChRn reagieren. Ein quantitativer Exzess von ACh kann jedoch reaktiv die Empfindlichkeit der AChRn vermindern und die bestehende Muskelschwäche massiv verschlechtern (cholinerge Krise).

Die *postsynaptische Endigung* der NJM ist die dem Axon gegenüberliegende gefaltete (junctional folds) Membran des Muskels. An den Spitzen der Faltungen erreichen die in der Membran liegenden nAChR eine besonders hohe Dichte. Eine pathologische Veränderung der Struktur der Faltung, sowie des Rezeptors selbst sind die pathologische Grundlage der MG [34]. Der AChR ist ein aus fünf, um einen zentralen Kanal angeordneten, Untereinheiten bestehendes Glykoprotein. Wenn ACh-Moleküle an den beiden  $\alpha$ -Untereinheiten des Rezeptors binden, wird der vorher geschlossene Kationenkanal des nAChR für Na<sup>+</sup>-Ionen passierbar. Durch den Netto-Einstrom von Kationen resultiert eine partielle Depolarisation der postsynaptischen Membran, welche ein exzitatorisches postsynaptisches Potential, das Endplattenpotential (EPP) generiert. Wenn das EPP eine ausreichende Amplitude aufweist, kann sich das Potential durch die zusätzliche Öffnung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen als Aktionspotential (AP) weiter an der Muskelfaser entlang ausbreiten. Durch die daraus resultierende Freisetzung interner Ca<sup>++</sup>-Reserven kann so die Muskelkontraktion initiiert werden. Ein weiteres wesentliches Protein der postsynaptischen Membran stellt die *muskelspezifische Rezeptor-(Thyrosin-)Kinase (MuSK)* dar. Die MuSK ist Teil des Rezeptors für das Protein Agrin, dass in Interaktion mit dieser für die Clusterung der nAChR an der gefalteten Membran der NJM. Im Experiment zeigen Agrin- oder MuSK-defizitäre Mäuse denn auch nicht die typische Anordnung der nAChR in der Membran. Sie sind post partum bei ausgeprägter Muskelschwäche nicht überlebensfähig.

#### **1.4.1.1 AChR-AK positive MG („seropositive MG“)**

Autoantikörper gegen AChR lassen sich bei > 90 Prozent aller Patienten mit einer generalisierten Myasthenie finden, bei einer okulären MG jedoch nur in etwa 50 Prozent der Fälle nachweisen. Die pathogene Bedeutung der AChR-AK wurde bereits Mitte der 70er Jahre durch Transferversuche bewiesen, bei welchen Immunglobulin G von AChR-AK-positiven MG-Patienten bei Versuchstieren eine myasthene Symptomatik auslöste [35].

Die Bindung von AChR-AK an verschiedene Epitope der postsynaptischen Membran der NMJ initiiert eine Strukturveränderung der komplexen, gefalteten Region. Es wird außerdem neben der qualitativen Veränderung auch eine deutliche quantitative Abnahme der Anzahl der AChR beobachtet. [36]

Unterschreitet die Anzahl der funktionsfähigen ACh-bindenden nAChR dabei ein kritisches Maß, sinkt die Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen neuromuskulären Reizweiterleitung, da die getriggerte Freisetzung von ACh durch fehlende funktionstüchtige nAChR nicht in suffizientem Ausmaß zu einer Depolarisation der Muskelmembran durch das Endplattenpotential führt. Besonders in späten Stadien von unbehandelten Patienten imponiert die NMJ als Folge der chronischen Destruktion der Endplatte als erweiterter Spalt mit irreversibel reduzierter Zahl von AChR.

#### **1.4.1.2 MuSK-AK positive MG („seronegative MG“)**

Bei bis zu 20 Prozent der MG-Patienten lassen sich keine AChR-AK finden [37]. 31-41 Prozent dieser als „seronegativ“ (*snMG*) beschriebenen Patienten [38] entwickeln jedoch Antikörper gegen eine muskelspezifische Rezeptor-(Thyrosin-)Kinase (*MuSK*).

Klinisch weisen die MuSK-AK-positiv Betroffenen häufig eine bulbopharyngeale und seltener eine okuläre Symptomatik auf [39]. AChR-AK und MuSK-AK kommen epidemiologisch praktisch nicht gemeinsam vor [40], eine bemerkenswerte Ausnahme bildet hier jedoch eine japanische Gruppe von Patienten [41].

### 1.4.2 Thymus und Myasthenia gravis

Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten mit einer MG weist der Thymus eine pathologische Veränderung auf. Eine lymphofollikuläre Hyperplasie mit Keimzentren als Zeichen eines immunologisch aktiven Prozesses kann bei bis zu 65 Prozent der Patienten gesichert werden, Thymome liegen bei rund 10 Prozent der MG-Patienten vor [42]. Die MG stellt mit 60 Prozent das häufigste Syndrom unter den thymomassoziierten, paraneoplastischen Syndromen dar, 30 Prozent aller Thymome gehen mit einer myasthenen Symptomatik einher.

MG-Patienten mit einem Thymom leiden meist unter einer stärker ausgebreiteten und schwereren Symptomatik, fast alle zeigen positive AChR-AK. Es lassen sich bei ihnen im Vergleich höhere AChR-AK-Titer und ausgeprägtere elektrophysiologische Veränderungen finden. Bei Patienten im Alter unter 40 Jahren sind außerdem Anti-Titin-AK (MGT-30) hochverdächtig auf das Vorliegen eines Thymoms [43]. Pathophysiologisch wird vermutet, dass die Bildung von AChR-AK durch immunologische Prozesse im Thymus initiiert wird. Von den im Thymus von AChR-AK positiven Patienten vorgefundenen myoiden Zellen werden Oberflächenstrukturen exprimiert, welche mit dem AChR identisch sind. Die Bildung der AChR-AK ist dabei abhängig von den diese Zellen umgebenden T-Helferzellen.

Klinisch-pathologische Klassifikation	Histopathologische Klassifikation	WHO Klassifikation	Häufigkeit bei MG
Benignes Thymom	Medulläres Thymom, Spindelzellthymom	A	7%
	Thymom vom Mischtyp	AB	17%
Maligne Thymome Kategorie I	Vorherrschend Kortikales Thymom	B1	10%
	Kortikales Thymom	B2	37%
	Gut differenziertes Thymuskarzinom	B3	27%
Maligne Thymome Kategorie II	Nichtorganotypische Thymustumoren / Thymuskarzinome	C	4%

Tabelle 2: Klassifikation der Thymome und Assoziation mit der MG, modifiziert nach: [29].

### 1.5 Diagnostik

#### 1.5.1 Klinisch-neurologische Diagnostik

Ein Belastungstest zeigt die rasche Ermüdung der Muskulatur bei alternierenden Bewegungen. Bei wiederholtem Faustschluss stellt sich bei an betroffenen Muskeln eine belastungsabhängige Erschöpfung der Muskulatur ein.

Der *Simpson-Test* (Lid-Ermüdungstest) beim Blick nach oben über eine Minute mit Erholung nach kurzzeitigem maximalem Lidschluss kann bei betroffenen eine Zunahme der Ptosis als auch das Auftreten von Doppelbildern und eine Vergrößerung des Abstands der Doppelbilder hervorrufen [26].

Der *Rotglastest* mit einem roten Glas vor dem einen und einer Lichtquelle vor dem anderen Auge kann durch die farbliche Differenzierung von Doppelbildern Abstand und Stellung dieser erfassen. So können systematische, einem Hirnnerven zuzuordnende Doppelbilder von den unsystematischen und fluktuierenden Doppelbildern bei einer MG unterschieden werden. Das *Cogan-Zeichen* beschreibt eine, unmittelbar nach kurzem Abwärts- und anschließendem Aufwärtsblick auftretende, kurze (1 - 2 s) Lidhebung mit anschließender Senkung [26].

Ein *Signe de cils* (Wimpernzeichen), bei dem auch bei maximalem Lidschluss die Wimpern zu sehen sind, kann auf eine Schwäche der periokulären Muskulatur hinweisen.

Ein wesentliches Instrument zur klinischen Erfassung der MG, wie auch zur ihrer semiquantitativen Dokumentation stellt der von der MGFA modifizierte *Besinger- oder Myasthenie-Score* nach Besinger und Toyka [44] () dar. Dabei werden die okuläre und pharyngeale Symptomatik erfasst, die belastungsabhängige Kraft der befallenen Muskelgruppen getestet, sowie Vitalkapazität und FEV1 bestimmt. Der Score ist außerdem ein wesentliches Hilfsmittel zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs, der Erfassung des therapeutischen Effektes der Behandlung und bei der Abschätzung der Entwicklung myasthener Krisen. Im Rahmen der klinisch-pharmakologischen Diagnostik mittels des Tensilon®- bzw. Mestinon®-Tests bietet er eine wertvolle Einschätzung des Effektes des Pharmakons.



## Einleitung

Test	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Arme vorhalten (bds., 90°, stehend)	> 180 s	60 – 180 s	10 - 59 s	< 10 s
Beine vorhalten (bds., 45°, in Rückenlage)	> 45 s	31 - 45 s	5 - 29 s	< 5 s
Kopfheben (in flacher Rückenlage)	> 90 s	30 - 90 s	5 - 29 s	< 5 s
Vitalkapazität, Mann	> 4 l	2,5 - 4 l	1,5 - 2,5 l	< 1,5 l
Vitalkapazität, Frau	> 3 l	2 - 3 l	1,2 - 2 l	< 1,2 l
FEV1	>90	60 – 90%	40 – 59%	< 40%
Kauen / Schlucken	Normal / Normal	Kauschwäche / Schluckstörung	Weiche Kost / Häufiges Verschlucken	Magensonde
Gesichtsmuskeln	Normal	Mimische Schwäche	Inkompletter Lidschluss	Keine Mimik
Doppelbilder (Aufwärts- oder Seitwärtsblick)	> 60 s	10 - 60 s	0 - 9 s	Spontan
Ptosis (Aufwärtsblick)	> 60 s	10 - 60 s	0 - 9 s	Spontan

Tabelle 3: Von der MGFA erweiterter Besinger-Score zur klinischen Erfassung der Ausprägung der MG, modifiziert nach: [44].

### 1.5.2 Pharmakologische Diagnostik

Die pharmakologische Testung mit dem intravenös applizierbaren, kurzwirksamen Acetylcholinesterasehemmer Edrophoniumchlorid (Tensilon®, Camsilon®) gehört zu den Standardverfahren der Diagnostik von Patienten mit einer myasthenen Symptomatik. Durch die kurzfristige Bindung der synthetischen Ammoniumverbindung an die Acetylcholinesterase (AChE) wird die hydrolytische Spaltung von Acetylcholin (ACh) gehemmt [45]. ACh akkumuliert im synaptischen Spalt in der Nähe seiner nikotineren Rezeptoren (nAChRn) und führt zu einer verstärkten neuromuskulären Übertragung an der NJM. Endrophoniumchlorid induziert außerdem eine verstärkte cholinerge Informationsübertragung an den nikotineren Ganglien, den cholinergen Rezeptoren des ZNS [46], sowie der über die muskarineren Rezeptoren der autonomen Zielorgane vermittelten parasymphatischen Aktivität am Herz, der glatten Muskulatur und den Drüsen.

Durch das Monitoring der Funktion mindestens einer betroffenen Muskelgruppe (z.B. Ptosis, Dysarthrie oder Diplopie) kann bei MG-Patienten der Eintritt einer Besserung der myasthenen Symptomatik beobachtet werden. In der Praxis wird über einen intravenösen Zugang, unter Bereithaltung von 1 mg Atropin, in Intervallen jeweils 1-3 mg Tensilon® appliziert, bis sich eine deutliche Minderung der Symptomatik einstellt. Beim Ausbleiben einer Besserung der Muskelschwäche gilt der Test als negativ. Ein

positiver Tensilon®-Test ist stark verdächtig auf das Vorliegen einer MG, jedoch nicht spezifisch, da der Test auch bei anderen Erkrankungen, z.B. dem Lambert-Eaton-Syndrom, positiv ausfallen kann.

Alternativ zum Tensilon®-Test kann insbesondere bei ambulanten Patienten auch der orale Pyridostigmin-Test mit 30 oder 60 mg Mestinon® durchgeführt werden. Auch Pyridostigmin hat wie Edrophoniumchlorid eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie Neostigmin [47]. Wenn innerhalb von 30-45 Minuten nach der Einnahme von Mestinon® eine deutliche Besserung der Myasthenie sichtbar wird, kann der pharmakologische Test auch hier als positiv bewertet werden.

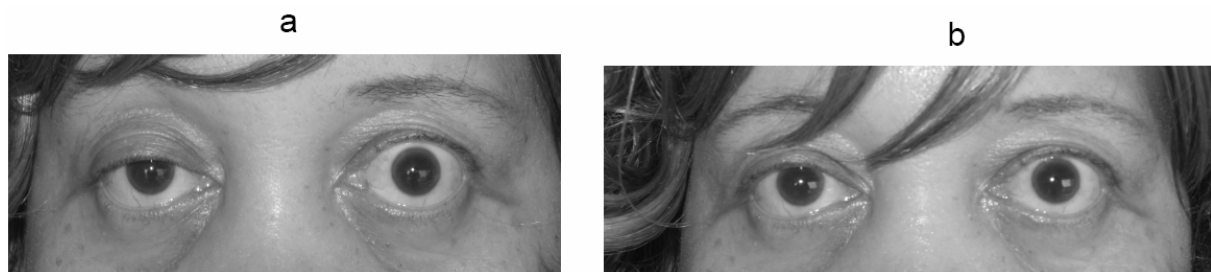


Abb. 2: Rechtsseitige Ptosis aus Abbildung 1 (a) nach positivem Tensilon®-Test (b) [27]

### 1.5.3 Serologische Diagnostik

Die Bestimmung des Titers der AChR-AK in einem Immunpräzipitationstest unter Verwendung von humanem Zelllinien oder Amputatmuskeln ist bei der Diagnostik der MG unabdingbar [48]. Ein AChR-AK-Titer gilt als hochspezifisch für eine autoimmune MG. Nur vereinzelt sind falschpositive Ergebnisse bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen, z. B. rheumatoider Arthritis oder systemischem Lupus erythematoses, sowie bei Patienten mit einem Thymom ohne MG berichtet. AChR-AK finden sich in den Seren von 80 - 90 Prozent der Patienten mit gMG, jedoch nur bei 30 - 50 Prozent der oMG-Patienten [49].

Bei den von einer snMG Betroffenen ist eine Bestimmung des MuSK-AK-Titers indiziert [50].

Bis zu 5 Prozent der Patienten zeigen jedoch weder AChR-AK noch MuSK-AK. Bei Betroffenen mit einem Thymom sind häufig Anti-Titin-AK zu finden, deren Anwesenheit eine wichtige Information bei radiologisch nicht entdeckten Thymomen geben kann [51].

Im Einzelfall kann bei negativen AChR-AK und MuSK-AK auch die differentialdiagnostische Bestimmung der, für das Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) typischen, Auto-AK gegen die spannungsabhängigen Ca<sup>++</sup>-Kanäle (VGCC-AK) angezeigt sein.

Eine Koinzidenz von MG und LEMS mit positiven AChR- und VGCC-AK ist äußerst selten [52], [53]. Wegen der Assoziation der MG mit autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse sollten bei Verdacht auf MG neben der Kontrolle der freien Schilddrüsenhormone auch die Autoantikörper der Schilddrüse bestimmt werden.

### 1.5.4 Elektrophysiologische Diagnostik

Der elektrophysiologischen Diagnostik kommt eine wichtige Rolle bei der Diagnostik der MG zu. Die *Nervenserienreizung* als repetitive supramaximale Reizung eines Nervs bei 3 Hz zeigt bei Patienten ein pathologisches Dekrement der Summenaktionspotentiale als Ausdruck einer progressiven Reduktion der Amplitude der Reizantwort der betroffenen Muskeln. Sind die Reizantworten auf eine Stimulation um mehr als 10 Prozent reduziert (Fläche unter der Kurve) gilt der Test als positiv, ebenso wie eine Reduktion der Amplitude um mehr als 15 Prozent. Der Test fällt häufiger positiv aus, wenn ein auch klinisch auffälliger Muskel untersucht wird [54]. Insgesamt ist die Nervenserienreizung in fast allen Fällen von generalisierter MG positiv, bei Patienten mit reiner oMG nur bei 50 Prozent [54]. Die Sensitivität des Tests bezüglich der Erkrankung beträgt insgesamt zirka 75 Prozent. Weitaus sensitiver ist die *Elektromyographie*. Sie erlaubt meist die Abgrenzung gegenüber einer Myopathie bzw. einer Myositis.

Bei der aufwendigen *Einzelfaserelektromyographie* („single-fibre-electromyography“, Sensitivität 95 Prozent) werden Potentiale benachbarter Muskelfasern einer motorischen Einheit mit einer feinen Elektrode gemessen [55]. Dabei wird die Variabilität der Intervalle der benachbarten Muskelaktionspotentiale bestimmt („jitter“). Das Intervall ist beim Gesunden geringer als 55 ms, beträgt bei MG jedoch Werte von über 100 ms. Limitiert bleibt die Aussagefähigkeit der Einzelfaserelektromyographie trotz ihrer hohen Sensitivität aufgrund der Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und der Compliance der Patienten. Außerdem ist sie in ihrer Spezifität eingeschränkt, da auch bei Neuropathien, sowie Erkrankungen des Motorneurons pathologische Ergebnisse vorliegen können.

### 1.5.5 Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung mittels CT/MRT hat in der Diagnostik der MG ihren Stellenwert hinsichtlich der beschriebenen Assoziation der Erkrankung mit pathologischen Veränderungen des Thymus. Die Ausschlussdiagnostik hinsichtlich des Vorliegens eines Thymoms ist ein Standardverfahren bei allen neu diagnostizierten MG-Patienten. In einer Studie niederländischer Radiologen und Thoraxchirurgen an einem Patientenkollektiv mit bestätigter MG fand sich eine durchschnittliche Sensitivität der CT von 75 Prozent und eine durchschnittliche Spezifität von 62 Prozent in Bezug auf das Vorliegen eines Thymoms [56].

Nach vorausgegangenen Operationen mit ausgeprägter Narbenbildung kann eine szintigraphische Untersuchung mit  $^{111}\text{In}$ -[DTPA-D-Phe1]-Octreotid die Ausdehnung eines Thymoms mittels der Darstellung von, an der Oberfläche exprimierten, Somatostatinrezeptoren bestimmen [57].

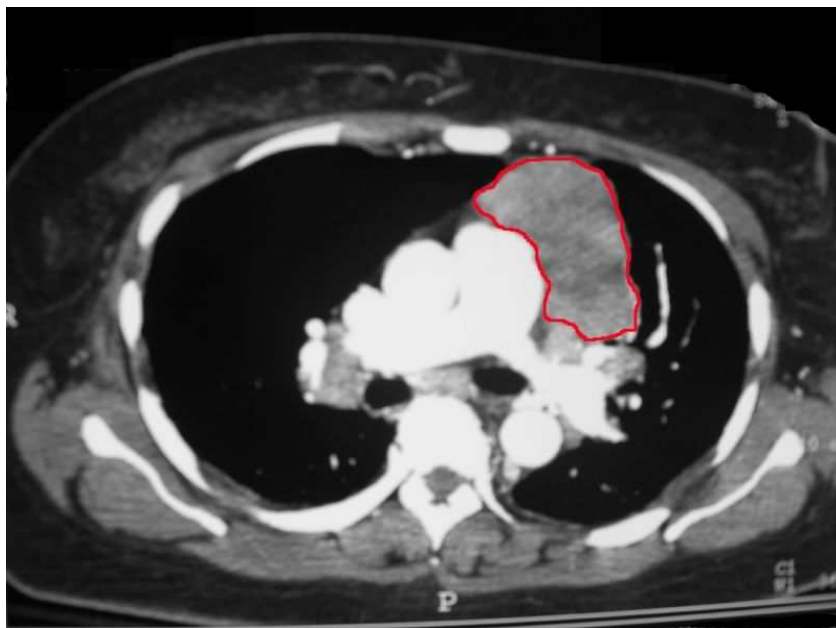


Abb. 3: Das tCT zeigt linksanterior eine große Raumforderung, die histopathologisch als Thymom identifiziert werden konnte. Außerdem ist eine bilaterale Lymphadenopathie bei gleichzeitig vorliegender Sarkoidose auffällig. [27]

### 1.6 Differentialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch von der Myasthenia gravis sind insbesondere andere, die NMJ betreffende Erkrankungen abzugrenzen. Hervorzuheben sind der Botulismus durch eine Lebensmittelvergiftung, die kongenitalen myasthenen Syndrome und die seltene, durch ein Neurotoxin verschiedener Zeckenarten übertragene *Tick-Paralyse*. Auch können die akute entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuritis (AIDP, Guillain-Barré-Syndrom), wie auch die Variante *Miller Fisher Syndrom* eine Symptomatik wie beim Vorliegen einer MG aufweisen.

Im klinischen Alltag jedoch weitaus häufiger abzugrenzen gilt es das *Lambert-Eaton-(myasthene-) Syndrom (LEMS)*. Die Prävalenz des LEMS liegt etwa 1-2/100000, seine Ursache ist eine präsynaptisch bedingte neuromuskuläre Übertragungsstörung. Wie die Myasthenia gravis ist das LEMS eine erworbene Autoimmunerkrankung. Es werden Antikörper gegen die spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle (VGCC) gebildet, die den Einstrom der Ionen in das präsynaptische Axon reduzieren, sodass es in der Folge nicht zu einer ausreichenden Ausschüttung von ACh in den synaptischen Spalt kommt, die Hürde zur Auslösung eines EPP an betroffenen Muskeln daraufhin nicht immer erreicht wird. Nach wiederholter Reizkonfrontation kann es zu einer Akkumulation von  $\text{Ca}^{++}$  im präsynaptischen Anteil der NJM kommen, die daraufhin mehr ACh ausschütten kann. Daher können repetitive Bewegungen nach einigen Sekunden die Schwäche kurzzeitig bessern, indem eine maximale Kraftentwicklung erreicht wird. Bei fortgesetzter Willkürbewegung zeigt sich jedoch eine Ermüdung der betroffenen Muskulatur. Besonders häufig betroffen bei einem LEMS sind die proximale Muskulatur der Extremitäten und die Rumpfmuskulatur. Neben der klinischen und elektrophysiologischen Diagnostik hat die Serologie auch beim LEMS einen hohen Stellenwert, da bei ca. 85 Prozent der Patienten mit LEMS VGCC-AK nachweisbar sind. Bei ca. 60 Prozent der Patienten ist das LEMS eine paraneoplastische Erkrankung, die dann meist mit einem kleinzelligen Bronchial-Karzinom assoziiert ist. Das LEMS kann dabei lange vor dem Tumornachweis und der Diagnose eines Karzinoms stehen. Eine regelmäßige Tumorsuche ist daher bei den betroffenen Patienten indiziert [58].

## 1.7 Therapie

### 1.7.1 Medikamentöse Therapie

Durch die medikamentöse Therapie ist es einem großen Teil der MG-Patienten heute möglich ein fast normales Leben zu führen. Die symptomatische Behandlung mit AChE-Inhibitoren ist jedoch nur bei okulär beschränkter MG oder selten auch bei leichten Verlaufsformen ausreichend. Eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden, häufig ergänzt um Azathioprin oder Cyclosporin A, gehört zur Basistherapie bei Patienten mit einer generalisierten Verlaufsform. Bei Nonrespondern, Patienten mit sehr ausgeprägten Verlaufsformen oder bei starken unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter den genannten Therapieoptionen, kann die Behandlung um einen off-label Einsatz weiterer Pharmaka eskaliert werden. Es stehen unter anderem Mycophenolatmofetil, Methotrexat, Cyclophosphamid, Tacrolimus und Rituximab zur Option [59].

#### 1.7.1.1 Symptomatische Therapie

Den wichtigsten Bestandteil der Therapie der MG stellen bis heute die Acetylcholinesterase- (AChE) Inhibitoren dar. Durch die Hemmung der enzymatischen Hydrolyse des AChs an den cholinergen Synapsen kann ACh an den NMJ akkumulieren und dort prolongiert wirken.

Die interindividuelle Response der Patienten auf die Gabe von AChE-Inhibitoren und damit der therapeutische Profit der Patienten unterliegen dabei einer breiten Streuung. Es ist außerdem häufig ein Nachlassen des gewünschten Effekts bei lang andauernder Therapie festzustellen [60].

Medikament der Wahl ist heute Pyridostigmin-Bromid (Mestinon®, Kalymin®). Die initiale orale Therapie des Erwachsenen beginnt in der Regel 30–60 mg/d, bei Kindern gewichtsadaptiert mit 0,5–1,0 mg/kg KG. Der Wirkungseintritt der Medikation liegt bei 45-60 min, die Wirkdauer bei 3-4 h. Im Verlauf sollte die orale Tageshöchstdosis im Regelfall nicht mehr als 450 mg betragen. Retardierte Präparate bedürfen aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsverhältnisse und der Wirksamkeitsdauer von 6-12 Stunden einer strengen Indikationsstellung.

Bei einer oralen Tagesdosis von unter 300 mg sind cholinerge Krisen (Miosis, abdominelle Koliken, Hypersalivation, Schwitzen, AV-Block) aufgrund der

Wirksamkeit von AChE-Inhibitoren auf das vegetative Nervensystem selten. Die parenterale Gabe von Pyridostigmin (kurzzeitig bis zu 20mg/d) sollte jedoch wegen der Gefahr einer cholinergen Intoxikation unter intensivmedizinischem Monitoring erfolgen [29].

### **1.7.1.2 Immunsuppressive Therapie**

Die immunsuppressive Therapie stellt ein gängiges Verfahren mit breiter Akzeptanz unter Klinikern bei generalisierten Myasthenien dar [61]. Es sind formal jedoch nur zu wenigen der eingesetzten Wirkstoffe Studien mit Klasse-1-Evidenz vorhanden [29].

Am häufigsten eingesetzte Substanzen sind Corticosteroide, insbesondere Prednison. Es werden zwei alternative Eindosierungsschemata verwendet. Bei leichteren Verläufen kann eine langsame Eindosierung indiziert sein, bei allen anderen Formen ist der Beginn mit der Zieldosis von 1-1,5 mg/kg KG angeraten. Die Dosis sollte dann über Monate bis zur Erhaltungstherapie mit der geringsten Wirkstoffmenge mit anhaltendem Effekt reduziert werden. Hierbei sind interindividuell deutlich unterschiedliche Mengen möglich, idealer Weise sollten bei Erwachsenen Dosen von unter 20 mg/d angestrebt werden [60] um die Gefahr von Cushing-Syndrom assoziierter Nebenwirkungen möglichst gering zu halten.

Eine Pulstherapie mit Corticosteroiden findet Anwendung bei schwerer Exazerbation der MG. Wegen UAW wie Schluckstörungen und der Steroidmyopathie wird die Pulstherapie nur nach strenger Indikationsstellung und oft nur in Verbindung mit einer Plasmapherese oder nach der Gabe von IVIG angewandt [29].

Meist in Kombination mit Corticosteroiden eingesetzte Wirkstoffe sind Azathioprin (AZA) und Cyclosporin A. AZA wurde bereits in den 1980'er Jahren von Mertens in die Therapie der MG eingeführt [62], sodass eine breite Erfahrung mit dem Medikament vorliegt. Trotz der im Allgemeinen guten Verträglichkeit von AZA gilt es bei der Therapie zu beachten, dass es in wenigen Fällen initial zu idiosynkratischen Reaktionen mit Schwäche, Fieber, Hautreaktionen und gastrointestinalen Beschwerden kommen kann. Bei einem Mangel an Thiopurin-Methyltransferase oder der gleichzeitigen Medikation mit Allopurinol bei Gicht, wird AZA nur unzureichend abgebaut, sodass bereits eine herkömmliche Dosis zu einer ausgeprägten Leukopenie führen kann. In diesem Fall sind eine Umstellung der Behandlung der

## Einleitung

Gicht von Allopurinol auf eine urikosurische Therapie oder eine Reduktion des AZA um 25 - 30 Prozent mögliche Alternativen.

Ein weiteres, meist in Verbindung mit Corticosteroiden angewandtes potentes Immunsuppressivum ist Cyclosporin A (CYA). Es liegen limitierte Evidenzklasse-1-Studien [63] zur Wirksamkeit bei generalisierter MG vor. Häufigste UAW sind Nephrotoxizität, hepatische Störungen und Hypertension.

Bei insuffizientem Therapieerfolg, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder starken UAW einer Kombinationstherapie aus Corticosteroiden und AZA oder CYA, kann die Therapie mit weiteren Immunsuppressiva fortgeführt werden. Das insbesondere zur Rejektionsprophylaxe nach allogenen Transplantationen verwandte Mycophenolatmofetil (MMF) stellt eine im Vergleich nebenwirkungsarme Therapieoption dar [63]. Es inhibiert unter anderem die Proliferation aktivierter B- und T-Lymphozyten. Klinische Studien und Fallbeschreibungen sprechen von einer Wirksamkeit der Therapie des Wirkstoffes [64]. Eine aktuelle internationale, prospektive, randomisierte und placebokontrollierte, doppelblinde Phase III Studie zeigte jedoch keinen Vorteil von MMF als steroidsparendes Agens in der Therapie der MG [65].

Als Option ist außerdem der off-label Einsatz von Methotrexat, Cyclophosphamid, Tacrolimus und Rituximab möglich. Diese Wirkstoffe sollten jedoch aufgrund der Studienlage (Evidenzklassen 2-3) und ihrer zum Teil beträchtlichen UAW der Eskalationstherapie bei Non-Respondern und Patienten mit sehr starken Ausprägungen der MG oder schweren Nebenwirkungen unter der Therapie mit vorgenannten Immunsuppressiva vorbehalten werden [63].

### **1.7.1.3 Immunmodulierende Therapie**

Die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (Ig) beruht unter anderem auf der Wirkung der Ig auf die Neutralisation zirkulierender Antikörper, der Hemmung der Komplement- und B-Zell-Aktivierung, der Modulation der T-Zellfunktion und einer Blockade von Fc-Rezeptoren. Eine aktuelle deutsch-französische Studie von Gajdos, Chevret und Toyka aus dem Jahre 2008 zeigte bei Patienten mit



Exacerbation einer MG einen signifikanten Unterschied bei Behandlung mit IVIG vs. Placebo, jedoch keinen Vorteil der Behandlung mit IVIG vs. Plasmapherese (PLEX) [66]. IVIG können alternativ zur PLEX bei schwerer progressiver Muskelschwäche oder myasthenen Krisen bei Kontraindikation der PLEX (Sepsis, alte und multimorbide Patienten) oder sehr schlechten Gefäßzugängen eingesetzt werden [63].

### **1.7.2 Plasmapherese**

Von einer Plasmapherese (PLEX) profitieren kurzzeitig fast alle Patienten mit progredienter generalisierter MG, insbesondere im Fall einer myasthenen Krise. Es liegen noch keine ausreichenden Daten zur Frage des längerfristigen Profitierens der Patienten von einer Plasmapherese vor [67]. Im Regelfall werden über 2 Wochen jeweils 3 Mal pro Woche 2-3 l Plasma entfernt und durch ein Substitut ersetzt, wobei meist bereits in der ersten Woche eine deutliche Verbesserung sichtbar ist. Der Effekt hält bis zu 3 Monaten an, der PLEX sollte daher schon frühzeitig die immunsuppressive Therapie folgen. Schwere Komplikationen ergeben sich selten und sind meist induziert durch den venösen Zugang (Thrombosen, Thrombophlebitis, bakterielle Endokarditiden).

### **1.7.3 Thymektomie**

Die Thymektomie ist ein häufiges, sicheres und seit langem angewandtes Verfahren zur Therapie der Myasthenia gravis [68]. Da der Erfolg eines solchen Eingriffes sich aber oft erst nach langer Latenz zeigt, ist die Studienlage jedoch weiter unbefriedigend, insbesondere mangels ausreichend prospektiver kontrollierter Untersuchungen. Retrospektive Studien sprechen jedoch von einer deutlichen Besserung der Symptomatik wie auch kompletten Remissionen bei Patienten mit generalisierter MG.

Im Langzeitverlauf profitieren insbesondere junge Patienten und Frauen mit generalisierter Myasthenie und hohen AChR-AK Titern. Patienten ohne AChR-AK Titer und mit MuSK-AK positiver MG scheinen nicht von einer operativen Therapie zu profitieren. Zurückhaltend sollte die Indikation bei Patienten mit länger bestehender okulär beschränkter MG gestellt werden. Unabhängig von der Ausprägung einer

## Einleitung

myasthenen Symptomatik ist hingegen die Thymektomie beim Nachweis eines Thymoms indiziert.

Standardzugang der Thymektomie ist die transsternale Thorakotomie, entfernt wird der gesamte Thymus, eventuell ektopes Thymusgewebe, sowie das retrosternale Fettgewebe. Neben diesem Operationsweg sind jedoch auch die Möglichkeiten des transzervikalen Zuganges und der minimalinvasiven thorakoskopischen Thymektomie etablierte Verfahren [69]. Im Einzelfall kann dem operativen Verfahren nach einer bioptischen Sicherung zunächst eine präoperative Chemo- und/oder Strahlentherapie vorausgehen.

### 1.8 Zielsetzung der Arbeit

Trotz ihrer vergleichsweise geringen Prävalenz gilt die Myasthenia gravis als eine der besterforschten Erkrankungen des autoimmunen Formenkreises.

Die wissenschaftliche Forschung zur Myasthenia gravis als interdisziplinärer Herausforderung konnte daher neben den Erkenntnissen um die Myasthenie selbst auch wichtige Grundlagen für das Verständnis anderer Leiden setzen. So gilt denn auch der Entwicklungsprozess des Erkenntnisgewinns zur Myasthenia gravis als exemplarisch für die Verbindung wissenschaftlicher Grundlagenforschung und der klinischen Anwendung ihrer Ergebnisse.

Eine komplexe szientometrische Analyse der Publikationen, welche die zu diesen Fortschritten führenden Erkenntnisse beinhalten, ist nach derzeitigem Kenntnisstand bisher noch nicht veröffentlicht worden. Dabei kann gerade auch die quantitative und qualitative Untersuchung der Publikationsleistung dazu beitragen, den Prozess wissenschaftlicher Forschung zu beschreiben. So soll denn auch die vorliegende Untersuchung die Entwicklung der Forschungsarbeit zur Myasthenia gravis anhand bibliographischer *items* nachvollziehen und aufzeigen. Dazu werden durch die Anwendung szientometrischer Methoden die themenbezogenen Publikationen analysiert und ausgewertet.

Die Untersuchungsziele der vorliegenden Arbeit können als folgende Fragestellungen formuliert werden:

- Welche Publikationen aus dem Untersuchungszeitraum sind thematisch der Myasthenia gravis zugeordnet? Wann wurden sie publiziert und wie entwickelte sich das Publikationsaufkommen ausgehend vom letzten Jahrhundert bis zum heutigen Zeitpunkt?
- In welcher Form wurden die Forschungsergebnisse publiziert? Welchen inhaltlichen Schwerpunkten können sie zugeordnet werden und wie sind diese Themengebiete verteilt?
- Welche Autoren sind als besonders relevant zu identifizieren und wie umfangreich ist ihre publizierte Arbeit? Wie kann die Resonanz der Forschergemeinde auf die Veröffentlichungen der Wissenschaftler beschrieben werden? Wie ist der individuelle Beitrag einzelner Autoren anhand bibliographischer Mittel zu bewerten?

## Einleitung

- Was sind die wichtigsten zur Myasthenia gravis publizierenden Periodika und welche Stellung nehmen sie in der Welt der Wissenschaft ein?
- In welchem institutionellen Rahmen entstanden die Forschungsarbeiten und wie kann der Beitrag der wissenschaftlichen Einrichtungen erfasst werden?
- In welchen Staaten sind die wichtigsten publizierenden Forscher und Institutionen ansässig und wie kann ihr Anteil am Gesamtvolumen der Veröffentlichungen ermessen werden?
- Wie hoch ist der Anteil der aus der Zusammenarbeit mehrerer Autoren und Institutionen entstanden Publikationen? Welche Muster sind dabei zu erkennen und wie kann die internationale Kooperation der publizierenden Forscher bewertet und dargestellt werden?

### 2 Material und Methoden

Zur Untersuchung der in den Jahren 1900 - 2008 publizierten Forschungsbeiträge zur Myasthenia gravis werden die Methoden der Szientometrie angewandt. Als informationswissenschaftliche Disziplin dient sie der Erfassung der veröffentlichten Forschungsleistung und kann Publikations- und Zitationsmuster innerhalb des vorgegebenen Untersuchungsfeldes identifizieren.

Das in dieser Arbeit analysierte Datenmaterial stützt sich auf die Datensammlungen des „Web of Science“ (WoS) von „Thomson Reuters“ (früher „Institute of Scientific Information“ (ISI), sowie „MEDLINE“, die durch „PubMed“ zur Verfügung gestellte Datenbank der amerikanischen „National Library of Medicine“.

Das im Ergebnisteil untersuchte Datenvolumen entstammt dabei dem „Web of Science“. „MEDLINE“ wird ergänzend insbesondere bei der Recherche der für den Einleitungs- und Diskussionsteil erforderlichen Literatur verwandt. Zur Identifikation publizierter Forschung und zur Bearbeitung ihrer bibliographischen Fakten wird das „Web of Science“ in der vorliegenden Arbeit deshalb anderen Datenbanken vorgezogen, weil es eine große Genauigkeit hinsichtlich der bibliographischen Angaben aufweist und Zitationsanalysen ermöglicht. Es schließt außerdem die veröffentlichten Beiträge sozialwissenschaftlicher Publikationen ein und bietet eine erweiterte Möglichkeit des Datentransfers der zur Prozessierung und Analyse notwendigen Daten.

#### 2.1 Szientometrie als informationswissenschaftliche Methode

Der russische Mathematiker Vasily Vasilyevich Nalimov veröffentlichte nach seiner Lagerhaft aufgrund der stalinschen „Säuberungen“ im Jahr 1969 sein Werk „*Naukometriya*“ (russ. Наукометрия) [70]. „*Naukometrija*“ (Nauka, russ. Наука, die Wissenschaft) bedeutet wie sein Pendant „Szientometrie“ das „Messen der Wissenschaft“, im offiziellen heutigen Gebrauch auch das „Studium der Messung von wissenschaftlichem und technologischem Fortschritt“ [71].

„*Naukometriya*“ wurde 1971 erstmals durch die Foreign Technology Division der US Airforce Systems Command unter dem Titel „*Measurement of science. Study of the*

*development of science as an information process*” [72] in das Englische übersetzt. Später wurden die meisten der Werke Nalimovs vom „Institute for Scientific Information“ (ISI) in Philadelphia (heute Teil von „Thomson Reuters“), welches unter anderem den „Science Citation Index“ (SCI) herausgibt, öffentlich editiert, oft noch vor der russischsprachigen Ausgabe. Die Entwicklung des SCI begann im Jahre 1961 auf Betreiben des amerikanischen „National Institute of Health“ (NIH), um die stetig steigende Anzahl insbesondere der medizinischen Fachpublikationen zu erfassen und zu katalogisieren. Heute ist der „Science Citation Index Expanded“ (SCIE) die Grundlage für den jährlich veröffentlichten Impact Factor wissenschaftlicher Journale.

Einen wesentlichen Anteil an der Entwicklung der Szientometrie in der westlichen Welt hat der Informationswissenschaftler, Begründer und CEO des „Institute for Scientific Information“, der Amerikaner Dr. Eugene Garfield.

## **2.2 Szientometrische Maße und Indikatoren**

### **2.2.1 Journal Impact Factor**

Der Journal Impact Factor als Zitationsmaß wissenschaftlicher Journals wurde von Eugene Garfield in den 1960er Jahren entwickelt und vorgestellt [73]. Er beschreibt die Relation von Zitationen durch andere Fachzeitschriften zum Publikationsvolumen des jeweils untersuchten Journals.

Errechnet wird der Impact Factor aus der Anzahl der Zitationen, die Publikationen eines Journals in einem Jahr erhalten haben und der Gesamtzahl der Veröffentlichungen des Journals in den beiden Jahren zuvor. Da die in einem Jahr erhaltenen Zitationen erst im Folgejahr vollständig erfasst sein können, wird der Impact Factor immer für das vorangegangene Jahr herausgegeben. Der im Jahr 2009 veröffentlichte Impact Factor für das Jahr 2008 berechnet sich daher wie folgt:

$a =$  Anzahl der Zitationen, welche die in den Jahren 2006 -  
2007 publizierte Artikel im Jahr 2008 erhalten haben

$b =$  Anzahl der zitierbaren, in den Jahren 2006 - 2007  
publizierten Artikel

Impact Factor 2008 =  $a/b$

### 2.2.2 Immediacy Index

Auch der Immediacy Index ist ein vom ISI entwickeltes Zitationsmaß. Wie der Impact Factor beschreibt auch der Immediacy Index das Verhältnis der Zitationen eines Journals durch andere Periodika und die Menge der in diesem Journal publizierten Artikel. Beide unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des Zeitraums der Untersuchung. Während der Impact Factor ein Intervall von insgesamt 3 Jahren erfasst, gehen in die Analyse des Immediacy Index nur die Informationen eines einzigen Jahres ein.

Der Immediacy Index gibt daher Auskunft darüber, wie häufig die in einem Jahr publizierten Veröffentlichungen eines Journals noch im selben Jahr durch andere Periodika zitiert wurden. Er kann so als Indikator für die Geschwindigkeit der Verbreitung und Rezeption der Publikationen eines Journals betrachtet werden. Der Immediacy Index des Jahres 2008 eines Journals ist daher definiert als:

$a =$  Anzahl der Zitationen, welche die in den Jahren 2008 publizierten Artikel im Jahr 2008 erhalten haben

$b =$  Anzahl der zitierbaren, im Jahr 2008 publizierten Artikel

Immediacy Index 2008 =  $a/b$

### 2.2.3 Cited half-life

In Anlehnung an die Halbwertszeit als Maß der Zerfallsgeschwindigkeit von Radionukliden wurde durch das ISI das „cited half-life“ eingeführt. Es misst die Anzahl von Jahren, in der ein Journal die Hälfte aller bis dato vorliegenden Zitationen erreicht hat. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da die aktuelle Wichtigkeit von Publikationen und Periodika in verschiedenen Fachgebieten sehr unterschiedlich ausfällt. So liegen in sehr schnelllebigen Disziplinen wie der Molekularbiologie Halbwertszeiten von meist unter 5 Jahren vor, während in eher langfristig orientierten Fächern wie der biologischen Systematik ein „cited half-life“ oftmals über 10 Jahre betragen kann.

### 2.2.4 Hirsch-Index (H-Index)

Der Hirsch-Index (H-Index) ist ein weiteres bibliometrisches Maß. Er ermöglicht die Leistung von Wissenschaftlern anhand der Publikationszahlen und der Zitationshäufigkeit zu messen. Der Index wurde von dem amerikanischen Physiker Prof. Jorge E. Hirsch entwickelt und im Jahr 2005 in „Proceedings of the National Academy of Sciences“ (PNAS) erstmals vorgestellt [74]. Darin formulierte Hirsch: *“A scientist has index  $h$  if  $h$  of [his/her]  $N_p$  papers have at least  $h$  citations each, and the other  $(N_p - h)$  papers have at most  $h$  citations each.”* [74].

Zur Erfassung des Index werden also die Publikationen eines Wissenschaftlers ermittelt und nach der jeweiligen Anzahl der Zitierungen sortiert. Die höchste Zahl der Publikationen, die mit der Anzahl ihrer Zitierungen übereinstimmt oder durch diese übertroffen wird ist der H-Index. So bedeutet ein Hirsch-Index von 14, dass der betreffende Wissenschaftler 14 Publikationen veröffentlicht hat, die jeweils mindestens 14 Mal zitiert wurden (siehe Abbildung 4).

Der H-Index ermöglicht somit die Breite der häufig zitierten Artikel eines Autors zu erfassen und dabei auszuschließen, dass einzelne, sehr hoch zitierte Arbeiten das Abbild der Gesamtforschungsleistung zu stark verzerren.

Die Höhe des H-Indexes fällt jedoch in verschiedenen Fachdisziplinen sehr unterschiedlich aus und ist außerdem vom Schaffensalter des Wissenschaftlers und der jeweiligen Popularität des Sachgebiets abhängig. Im Jahr der Veröffentlichung des Hirsch-Indexes (2005) zeigte der Amerikaner Edward Witten, Professor für theoretische Physik, den mit 120 höchsten H-Index unter den untersuchten Physikern [75].

Für die Berechnung des Hirsch-Faktors kommen prinzipiell unterschiedlichste Datenquellen in Frage. In der vorliegenden Arbeit wurde das auch von Prof. Hirsch empfohlene WoS aufgrund seiner umfassenden Datenlage als Quelle genutzt



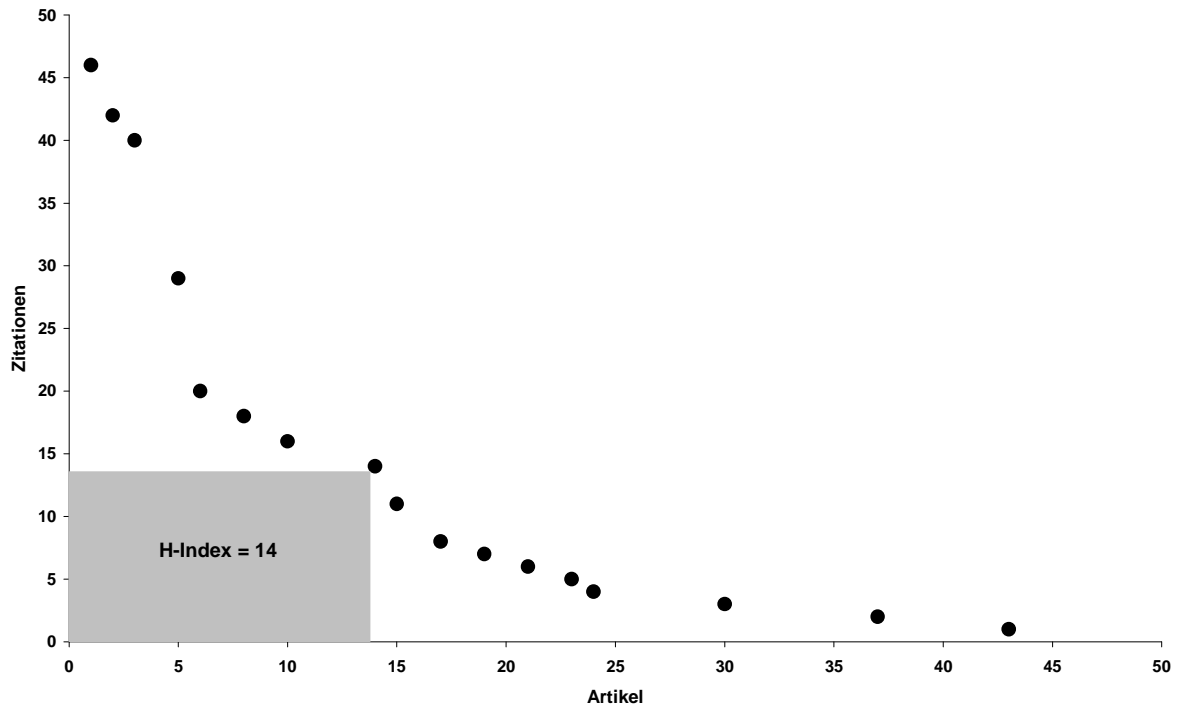


Abb. 4: Die Erfassung des H-Indexes.

## 2.3 Datenquellen

### 2.3.1 Institute for Scientific Information und Web of Knowledge

Das „Institute for Scientific Information“ (ISI) wurde 1960 von Eugene Garfield gegründet. Es entwickelte sich bis heute zum Anbieter einer der bedeutendsten bibliographischen Datenbanken der Welt. 1992 wurde das ISI Teil von „Thomson Scientific & Healthcare“, heute ist es Bestandteil der „Thomson Reuters Corporation“. Aktuell werden bibliographische Daten von mehr als 16.000 wissenschaftlichen Periodika verwaltet und indexiert.

Insbesondere die auf Garfields szientometrische Forschung zurückzuführenden Zitationsindizes „Science Citation Index“ (SCI), „Social Sciences Citation Index“ (SSCI) und „Arts and Humanities Citation Index“ (AHCI) werden stetig aktualisiert und regelmäßig herausgegeben. Die Indizes sind heute Bestandteile des „Web of Science“ (WoS), welches das zentrale Element der online verfügbaren Datenbank „Web of Knowledge“ ist. Dieses bietet neben dem Zugang zum WoS auch die Nutzung weiterer Anwendungen wie „MEDLINE“, „Researcher ID“, „Current Contents“ und „Essential Science Indicators“.

### **2.3.2 Web of Science**

Zur Gewinnung des in dieser Arbeit prozessierten Datenvolumens wurde das „Web of Science“ von Thomson Reuters genutzt. Das WoS ermöglicht einen Zugriff auf die Indizes „Science Citation Index“ (SCI), „Social Sciences Citation Index“ (SSCI), „Arts and Humanities Citation Index“ (AHCI), „Current Chemical Reactions“ sowie den „Index Chemicus“ und damit einen Zugriff auf bibliographische Daten von über 10.000 wissenschaftlichen Zeitschriften, zurückreichend bis ins Jahr 1900 [76]. Als Kriterien für die Aufnahme in die Indizes gelten unter anderem eine regelmäßige Erscheinungsweise, die Vollständigkeit bibliographischer Daten, „KeyWords“ und englischsprachige „Abstracts“ zu den einzelnen Publikationen, sowie die Anzahl der Zitationen der Zeitschriften.

Neben der einfachen Literaturrecherche können auch verschiedene analytische Funktionen genutzt werden. So ermöglicht der „Journal Citation Report“ die zitationsbasierte Auswertung von Zeitschriften oder Artikeln. Eine sehr bekannte Nutzung dieser Analysefunktion stellt der „Impact Factor“ für wissenschaftliche Publikationen dar, der auf den Datensammlungen des „Science Citation Index“ und des „Social Sciences Citation“ Index basiert. Ein zweites Instrument ist die „Analyze“ Funktion des WoS, mit welcher es ermöglicht wird individuelle Untersuchungen durchzuführen.

### **2.3.3 PubMed und MEDLINE**

Ein Teil der für diese Arbeit notwendigen Recherchen wurde mithilfe der textbasierten Meta-Datenbank „PubMed“ durchgeführt. „PubMed“ ist ein Bestandteil des „Entrez - Global Query Cross-Database Search Systems“, welches es ermöglicht, gleichzeitig verschiedene Datenbanken des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI) zu durchsuchen. Das NCBI ist der „National Library of Medicine“ (NLM) zugeordnet, die dem „National Institute of Health“ (NIH) des „US Department of Health and Human Services“ (HHS) untersteht.

„PubMed“ stellt auch die neben dem „Web of Science“ in dieser Arbeit genutzte Referenzdatenbank „MEDLINE“ (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) zur Verfügung. Für deren bibliographische Sammlung ist die „National Library of Medicine“ zuständig, die größte medizinische Bibliothek der Welt [77]. Diese gab seit 1879 eine geruckte Fachbibliographie für medizinische Publikationen heraus, den „Index Medicus“ (später „Index Medicus / Cumulated Index Medicus“). Durch die

Onlineverfügbarkeit der Datenbank „MEDLINE“ änderte sich das Nutzerverhalten jedoch so deutlich, dass im Dezember 2004 die Publikation des gedruckten „Index Medicus“ eingestellt wurde [78].

„MEDLINE“ ist die deutlich umfangreichste Komponente von „PubMed“, so enthielt sie am 13. Juli 2009 17.481.868 Datensätze ab 1966 („PubMed“ insgesamt 19.000.897 Datensätze ab 1949). Mehr als 5.200 Fachzeitschriften aus über 80 Ländern sind in „MEDLINE“ verzeichnet, darunter neben den medizinischen und biomedizinischen Publikationen auch zahnmedizinische, veterinärmedizinische, biologische, psychologische und fachübergreifende Periodika.

Zur Sacherschließung der Artikel nutzt „MEDLINE“ die „Medical Subject Headings“ (MeSH). Diese sind ein dokumentationswissenschaftlicher Thesaurus von der NLM zur Katalogisierung der Medienbestände und zur Indexierung der Datenbanken benutzt und wird. Der Thesaurus besitzt ein kontrolliertes Vokabular, welches eindeutige Benennungen (Deskriptoren) für jeden Begriff ermöglicht. So werden unterschiedliche Schreibweisen eines Begriffes, Abkürzungen, Synonyme oder Übersetzungen durch Äquivalenzrelationen miteinander in Beziehung gesetzt. Die Begriffe werden außerdem durch Assoziationsrelationen und polyhierarchische Relationen vernetzt, sodass jeder einzelne Begriff mehreren Oberbegriffen zugeordnet werden kann.

Herausgegeben durch das „Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information“ (DIMDI) ist der MeSH seit 1996 auch in deutscher Sprache auf Datenträgern verfügbar und wird stetig aktualisiert und erweitert.

## **2.4 Recherchestrategien im Web of Science**

### **2.4.1 Recherche im Web of Science**

Die Datenrecherche erfolgt unter Zuhilfenahme der Suchfunktion des „Web of Knowledge“ in den Datenbanken des „Web of Science“. Der Suchbegriff „Myasthenia gravis“ wird unter der Rubrik „Topic“ als Suchanfrage recherchiert.

Die Sucheinstellung „Topic“ ermöglicht die Suche aller indexierten Artikel in denen der Begriff „Myasthenia gravis“ in Titel und Abstract vorkommt, oder aber als eines der Schlüsselwörter („KeyWords“) gesetzt ist.

Da sämtliche Schlagworte und Abstracts in Englisch vorliegen und „Myasthenia gravis“ sowie „Myasthenia gravis pseudoparalytica“ die universalen Bezeichnungen

für die Erkrankung darstellen sind Begriffsabwandlungen und Synonyme von keiner Bedeutung für die Recherche. Hinsichtlich des Zeitraums der Publikationen wird eine Eingrenzung vorgenommen, sodass nur Artikel aus den Jahren 1900 bis 2008 in die Suchanfrage eingehen. Der Grund hierfür ist, dass im laufenden Jahr 2009 veröffentlichte Artikel nicht in eine valide szientometrische Analyse eingehen können, da wesentliche Bestandteile der Untersuchung sich auf abgeschlossene Jahre beziehen. Praktisch sind im WoS trotz voreingestellter Eingrenzung auch Artikel des Jahres 2009 im Suchergebnis zu finden, welche deshalb manuell aus der Trefferliste entfernt werden.

Die Recherche erfolgte wiederholt zu verschiedenen Zeitpunkten, da durch ThomsonReuters® eine kontinuierliche Aktualisierung der Datenbanken vorgenommen wird. Die letzte Aktualisierung erfolgte am 25.02.2008.

### **2.4.2 Spezielle Recherchestrategien**

Die Recherche zu den hier auszuwertenden Publikationen erfolgt zunächst wie im Abschnitt 2.4.1 beschrieben, indem alle relevanten Publikationen identifiziert werden. Für einen Teil der weiteren Untersuchungen werden nun die bibliographischen Daten durch eine externe Software maschinell ausgelesen und aufbereitet.

Andere Analysen erfolgen mehrschrittig unter Nutzung der speziellen analytischen Funktionen des Web of Science. Dabei kann die identifizierte Menge der Publikationen weiter in Bezug auf unterschiedliche bibliographische Merkmale eingegrenzt und untersucht werden. Es steht außerdem die Nutzung des „Journal Citation Reports“ (JCR) zur Verfügung. Die im JCR abgebildeten Informationen bieten eine Grundlage für das in den Zitationsanalysen untersuchte Datenvolumen.

## **2.5 Datengewinnung im Web of Science**

In der vorliegenden Arbeit werden, wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, die bibliographischen Daten von den im WoS indexierten und die Myasthenia gravis betreffenden Artikeln recherchiert und ausgewertet. Die Datengewinnung zu einem Teil der Untersuchungen erfolgt zunächst durch die Sicherung der zuvor identifizierten Daten der Publikationen der Jahre 1900 - 2008, einschließlich ihrer durch *tags* markierten bibliographischen Informationen.

Diese *tags* oder auch „field identifier“ der Datensätze zu den einzelnen Publikationen markieren jeweils eine bibliografische Information. In Tabelle 4 sind die für diese Arbeit notwendigen *tags* sowie der durch sie repräsentierte Informationsgehalt an einem Beispiel in Originalschreibweise aufgeführt. Es handelt daher nicht um eine vollständige Auflistung aller im „Web of Science“ verwandten *tags*.

Technisch werden die so markierten Daten der als relevant identifizierten Artikel in Blöcken zu je maximal 500 publikationsspezifischen Datensätzen über die Funktion „Output records“ im Format „plain text file“ gespeichert. Die darin enthaltenen Daten können anschließend weiterverarbeitet werden, da die Informationen durch die *tags* eine eindeutige Zuordnung besitzen.

### **2.5.1 Aufarbeitung der Datensätze**

Um die softwaregestützte Weiterverarbeitung der in den gespeicherten „plain text files“ enthaltenen Daten zu ermöglichen, ist für einige Untersuchungen eine Neuordnung der Datensätze und ihres Informationsgehaltes notwendig. Daher wird zur weiteren Datenprozessierung der gewonnenen Datenmenge (9775 Datensätze in 12.407.178 Byte \*.txt) eine im „Borland C++ Builder 6.0®“ entwickelte C++ basierte Software genutzt. Die durch die *tags* eindeutig gekennzeichneten Daten können damit ausgelesen und, den Bedürfnissen der vorliegenden Arbeit angepasst, neu konfiguriert werden. Als Arbeitsmittel wird eine Datenbank mithilfe des proprietären Datenbankmanagementsystem „MS Access®“ erstellt, sodass aufbereitete Datensätze nach dem Informationsbedarf der Untersuchung vorliegen. Davon ausgehend wird außerdem eine Überführung der Daten in „MS Excel®“ vorgenommen um weitere Analysen und die Veranschaulichung durch Diagramme zu ermöglichen.

tag	Markierter Inhalt	Beispiel [79]
PT	Neuer / Nächster Artikel	
AU	Autor(-en)	Wang, ZY; Diethelm-Okita, B; Okita, DK; Kaminski, HJ; Howard, JF; Conti-Fine, BM
TI	Titel	T cell recognition of muscle acetylcholine receptor in ocular myasthenia gravis
SO	Name des Journals	JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY
DE	Keywords Autor	ocular myasthenia gravis; acetylcholine receptor; T cell recognition; autoimmunity
ID	Keywords Plus (WoS)	EMBRYONIC GAMMA-SUBUNIT; ALPHA-SUBUNIT; PEPTIDE RECOGNITION; EXTRAOCULAR-MUSCLE; EPITOPE REPERTOIRE; HEALTHY-SUBJECTS; CD4(+); EXPRESSION; MODEL; MICE
C1	Anschrift der Autoren	Univ Minnesota, Dept Biochem Mol Biol & Biophys, Minneapolis, MN 55455 USA. Univ Minnesota, Dept Pharmacol, Minneapolis, MN 55455 USA. Case Western Reserve Univ, Dept Neurol, Cleveland, OH 44106 USA. Univ N Carolina, Dept Neurol, Chapel Hill, NC USA.
RP	Anschrift des Corresponding Author	Conti-Fine, BM, Univ Minnesota, Dept Biochem, 1479 Gortner Ave, St Paul, MN 55108 USA.
NR	Anzahl der Literaturquellen	28
TC	Anzahl der erhaltenen Zitate	18
SN	ISSN-Nummer	0165-5728
PY	Erscheinungsjahr	2000
SC	Subjektkategorie	Immunology; Neurosciences

Tabelle 4: Markierung bibliometrischer Daten im WoS durch *tags*.

## 2.6 Publikationsspezifische Untersuchungen

### 2.6.1 Anzahl und Publikationszeitpunkt

Unter Anwendung der Suchfunktion des WoS erfolgt die in Abschnitt 2.4.1 dargestellte Identifikation der Publikationen. Dabei wird eine Eingrenzung des Publikationszeitraums auf die Jahre 1900 - 2008 vorgenommen, nichtzugehörige Artikel werden entfernt. Der letzte Zeitpunkt der Datenrecherche zu dieser Arbeit war der 25.02.2009. Die durch das *tag* „PY“ markierten Publikationsjahre werden durch Prozessierung der Datenmenge (siehe Abschnitt 2.5.1) in das Datenbankmanagementsystem „MS Access®“ und das Tabellenkalkulationsprogramm „MS

Excel“ überführt. Die Informationen können damit rechnerisch und graphisch ausgewertet werden. Es werden die Publikationszeitpunkte der Veröffentlichungen des untersuchten Gesamtvolumens dargestellt.

### **2.6.2 Publikationsquellen**

Die Analyse der Quellenzeitschriften der Publikationen erfolgt analog zu der im Abschnitt 2.5 vorgenommenen Verfahrensweise. Die Datensätze werden nach den Quellzeitschriften untersucht. Die das meistpublizierenden Journals werden identifiziert. Weitere, nicht in den *tags* „SO“ kodierte Informationen der einzelnen Journals wurden hier unter Zuhilfenahme von „MEDLINE“ gewonnen. Diese ergänzende Informationsgewinnung zu den Quellenzeitschriften wurde am 08.08.2009 beendet.

### **2.6.3 Erscheinungsform der Veröffentlichungen**

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben können durch die „Analyse“ Funktionen spezifische Eingrenzungen der bereits gewonnenen Datenmengen erfolgen. Das hier untersuchte Datenmaterial wird durch diesen Mechanismus auf seine Veröffentlichungsform („Document Type“) hin analysiert und die quantitativen Informationen zu den einzelnen Formen der Publikationen werden ins Verhältnis zur gesamten untersuchten Datenmenge gesetzt. Diese Datenerhebung erfolgte am 25.02.2009.

### **2.6.4 Sprachabfassungen der Publikationen**

Auch die Spracheigenschaften der Veröffentlichung sind mithilfe der analytischen Funktion des WoS zu identifizieren. Hierfür wird den der Myasthenia gravis zugeordneten Publikationen durch die Untersuchungsfunktion „Language“ die jeweilige sprachliche Abfassung zugeordnet. Die Zahl der einer Sprachfassung zugehörigen Publikationen wird ins Verhältnis zum gesamten Publikationsvolumen gesetzt und hier in prozentualen Anteilen an der gesamten untersuchten Publikationsmenge angegeben.

### **2.6.5 Analyse der Themengebiete („Subject Areas“)**

Die Gewinnung der Informationen erfolgt wie in Abschnitt 2.5 beschrieben. Die im WoS durch die „Subject Area“ „SC“ gekennzeichneten Informationen werden in „MS Access“ und „MS Excel“ prozessiert. Die absolute Anzahl und die Zahl der am häufigsten den Artikeln zugeordneten Themenbereiche werden numerisch und im Verhältnis zum gesamten untersuchten Datenvolumen dargestellt.

Es wird außerdem ausgewertet und dargestellt, wie sich die Anteile der häufigsten Themenbereiche im Zeitverlauf entwickelt haben.

## **2.7 Länderspezifische Untersuchungen**

### **2.7.1 Herkunftsländer der Publikationen**

Die Untersuchung erfolgt nach der in 2.5 beschriebenen Methode. Durch das Auslesen der jeweils dem *tag* „C1“ zugeordneten Information kann das Land in welchem ein Artikel erschienen ist identifiziert werden. Im Fall des Fehlens einer „C1“ Information kann alternativ auch die Information des *tag* „RP“ („Corresponding Author“) ausgewertet werden. Dabei markiert dann das Ende dieser Zeile die Information über das Land der Publikation.

Die ausgelesenen Namen der Herkunftsländer werden nun mit einer Liste von 251 Ländern abgeglichen, welche neben den zurzeit 193 vollständig von der UNO anerkannten souveränen Staaten auch nicht mehr existente Staaten, Teilgebiete von Staaten und nicht von der UNO anerkannte, de facto aber souveräne Staaten wie die Republik China auf Taiwan erfasst. Bei unterschiedlichen Bezeichnungen für denselben Staat werden diese unter einem gemeinsamen Namen und unter einer Identifikationsnummer zusammengefasst. Insbesondere wird diese Verfahrensweise zwingend, um Länder die zu einem Staat gehören unter nur ebenjenem Staatsnamen zusammenzufassen (z.B. England als Teil Großbritanniens). Analog werden Artikel aus der Deutschen Demokratischen Republik und der Bundesrepublik Deutschland jeweils Germany/Deutschland zugeordnet. Publikationen aus nicht mehr existenten Staatsgebilden die in einzelne Staaten zerfallen sind, müssen manuell den neu entstandenen Staaten zugeordnet werden. Dies betrifft insbesondere Arbeiten aus der ehemaligen Sowjetunion, Jugoslawien und der Tschechoslowakei.



Im Fall fehlender Informationen in den „C1“ und den „RP“ tags kann der betreffende Artikel nicht in die Analyse der Länderzugehörigkeit einbezogen werden.

### 2.7.2 Kooperation zwischen den Publikationsländern

Die bei dieser Untersuchung zu prozessierenden Daten des WoS sind den tags „PT“, „PY“ und „C1“/„RP“ zugeordnet (siehe Tabelle 4) Die ausgelesenen Informationen enthalten Artikelnummer, Erscheinungsjahr und die Länderkennzeichnung der jeweiligen Publikationen. Es sind somit alle Länder erfasst, welche mindestens einmal in der Adressspalte „C1“/„RP“ erscheinen, sodass in einem weiteren Schritt die eindeutige Zuordnung der Länder zu ihrer jeweiligen Identifikationsnummer erfolgen kann.

Es werden dann die n Länder mit mindestens einer Ländernennung in einer Matrix erfasst und sowohl in x-axialer Anordnung als auch in y-axialer Anordnung aufgetragen. Ein Beispiel der Matrix gibt die Tabelle 5. Es wird anschließend gerastert, wie häufig Autoren jeweils zweier Staaten gemeinsam publizierten, Veröffentlichungen also mindestens zwei Ländernennungen aufweisen. Die ermittelte Häufigkeit von Kooperationen zwischen den Autoren der Länder wird in die entsprechenden Zellen eingefügt.

Identifikationsnummer	1	2	3	...	n
1	-	4	17	40	28
2	4	-	2	9	8
3	17	2	-	32	0
...	40	9	32	-	5
n	28	8	0	5	-

Tabelle 5: Beispiel der Berechnungsmatrix zur Länderkooperation.

Es erfolgt eine quantitative Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der Zahl teilnehmender Länder und der Entwicklung der internationalen Zusammenarbeit bei der Publikation. Zur graphischen Darstellung der gewonnenen Ergebnisse wird außerdem ein Netzdiagramm erstellt, in der die kooperierenden Länder angeordnet sind und durch Linien miteinander verbunden sind. Sowohl anhand der Breite der

Linien zwischen den kooperierenden Ländern als auch deren Farbe lässt sich der Stellenwert der gemeinsamen Publikationen der Länder visualisieren. Um eine ausreichende Übersichtlichkeit zu gewährleisten ist eine Schwellenwertfunktion implementiert, sodass in dieser Arbeit nur Länder mit >10 gemeinsamen Publikationen im Netzdiagramm der Länderkooperationen dargestellt sind.

### **2.8 Institutionsspezifische Analysen**

#### **2.8.1 Publizierende Institutionen**

Nach der unter 2.5 geschilderten Methodik werden die ausgelesenen und in der Datenbank abgelegten Informationen zu den Veröffentlichungen auf ihre publizierenden Einrichtungen hin untersucht. Die Ergebnisse werden numerisch dargestellt und länderbezogen anhand einer Kartenanamorphote graphisch visualisiert.

#### **2.8.2 Kooperationsbeziehungen der Institutionen**

Analog zu der unter 2.7.2 beschriebenen Methode der Auswertung der Länderkooperation erfolgt nach Zuordnung der publizierenden Institutionen auch eine Untersuchung der Kooperationsbeziehungen zwischen diesen. Neben der numerischen Auswertung wird ein Netzdiagramm erstellt, welches die Relationen der institutionellen Beziehungen veranschaulicht.

### **2.9 Zitationsanalysen**

#### **2.9.1 Zitierungen und Zitationsraten in Zitations- und Erscheinungsjahr**

Die unter Abschnitt 2.4.2 beschriebene Verfahrensweise erlaubt durch die Nutzung der speziellen Funktion „Citation Report“ des WoS die zeitliche Zuordnung der Zitationen, welche die Publikationen erhalten haben, damit also die Zitationen in den einzelnen Zitationsjahren. Das große Datenvolumen wird zunächst mehrschrittig prozessiert, gesichert und anschließend in „MS Excel“ gespeichert und bearbeitet. Es erfolgt dann die Berechnung der Anzahl der jährlichen Gesamtzitationen der Publikationen. Aufgrund der im WoS nicht jahreexakten Angaben in den Jahren bis 1954 können diese erst für die darauf folgenden Jahre ermittelt werden.

Die Zitationen werden auch hinsichtlich des Erscheinungsjahres der Publikationen untersucht, auf welche sich die Zitationen beziehen. Dazu werden durch die „Analyze Results“ Funktion des WoS die in den jeweiligen Publikationsjahren veröffentlichten Artikel identifiziert, ihre Zitationen mit Hilfe des „Citation Report“ analysiert und die Daten wie oben beschrieben weiter prozessiert. Der Bezug der Zitationen auf die Erscheinungsjahre kann für den gesamten Zeitraum der hier untersuchten Publikationen (1900-2008) analysiert werden.

Es werden außerdem die durchschnittlichen Zitationsraten der Publikationen anhand der Erscheinungsjahre der Veröffentlichungen berechnet. Da eine valide Aussage zu den Zitationsraten erst ab einer Größe von 30 Items (hier Publikationen) möglich ist [80], werden nur die Jahre 1949 - 2008 untersucht, in welchen mindestens diese Zahl von Veröffentlichungen erschienen ist.

### **2.9.2 Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses**

Die Entwicklung der Größe der Literaturverzeichnisse der Publikationen gibt die Anzahl der in den Publikationen genannten Referenzen an. Analog der in 2.5 beschriebenen Methode der Erfassung bibliographischer Informationen, können auch die durch den das Merkmal „NR“ gekennzeichneten Informationen zu den Publikationen (siehe auch Tabelle 4) ausgelesen und prozessiert werden. Wie im vorigen Abschnitt dargelegt erfolgen Berechnung und Darstellung der durchschnittlichen Größe der Literaturverzeichnisse in den einzelnen Publikationsjahren erst ab dem Publikationsjahr 1949.

### **2.9.3 Zitationen der Veröffentlichungen**

Nach der unter 2.4 beschriebenen Identifikation des relevanten Datenvolumens werden durch die Analysefunktion „Times Cited“ die insgesamt meistzitierten Publikationen der untersuchten Datenmenge identifiziert und abgegrenzt. Durch eine weitere Untersuchung können auch die diese Artikel veröffentlichenden Periodika identifiziert werden. Die Ergebnisse werden für verschiedene Zeiträume tabellarisch dargestellt.

#### **2.9.4 Zitationen und Zitationsraten der Periodika**

Die nach der in 2.4.1 beschriebenen gewonnenen Datenmenge wird mithilfe der Funktion „Times Cited“ auf die je Publikation erreichten Zitate untersucht. Die Daten werden in „MS Access“ und „MS Excel“ aufbereitet. Die Datensätze werden dann hinsichtlich Artikel, Zitationszahl und Quellzeitschrift analysiert und die meistzitierten Journale werden dargestellt. Aus dem Verhältnis von erhaltenen Zitationen zu den im Datenvolumen enthaltenen Veröffentlichungen der Periodika kann die Zitationsrate abgeleitet werden. Diese wird für die meistpublizierenden Journals numerisch und verbildlicht aufgezeigt.

#### **2.9.5 Zitationen und Zitationsraten der Publikationsländer**

Das Datenvolumen wird wie oben dargelegt aufbereitet und hinsichtlich der erhaltenen Zitationen und das jeweilige Publikationsland untersucht. Es erfolgt eine numerische und graphische Darstellung der Ergebnisse.

#### **2.9.6 Modifizierter H-Index der Publikationsländer**

Der ausführlich in 2.2.4 vorgestellte, von Hirsch im Jahr 2005 eingeführte Index wird hier modifiziert und nicht auf die einzelnen Autoren, sondern extrapoliert auf die Publikationsländer angewandt.

### **2.10 Autorenanalysen**

#### **2.10.1 Publikationsvolumina der Autoren**

Nach der unter 2.5 dargestellten Datengewinnung können den Veröffentlichungen der erhobenen Datenmenge auch die jeweiligen Autoren zugeordnet werden. Neben der numerischen Auswertung der Ergebnisse erfolgt eine Darstellung der Anzahl der Autoren, die im Zeitverlauf an der Publikation des ausgewerteten Materials beteiligt waren, sowie der Produktivität der meistpublizierenden Autoren. Es wird außerdem eine Auswertung hinsichtlich der Erst-, Senior- und Koautorenschaft vorgenommen.

#### **2.10.2 Zitationen und Zitationsraten der Autoren**

Wie beschrieben, umfasst der Funktionsumfang des „Citation Report“ des WoS die Möglichkeit das Datenvolumen nach erfolgter Suche weiter einzugrenzen. Nach der

Identifikation der Autoren werden so deren erhaltene Zitierungen quantitativ erfasst und ausgewertet. Die meistzitierten Autoren werden vergleichend an ihrem Publikationsumfang dargestellt. Das Verhältnis aus den erhaltenen Zitierungen und dem autorenspezifischen Publikationsvolumen bildet das individuelle szientometrische Maß der Zitationsrate.

### **2.10.3 Selbstzitationen der Autoren**

Die Zahl der Zitationen mit denen Autoren auf eigene Publikationen verweisen lässt sich in mehreren Schritten mithilfe des „Citation Report“ ermitteln. Anhand der Beziehung von Gesamtzitationen und Selbstzitationen kann die Selbstzitationsrate errechnet und dargestellt werden.

### **2.10.4 H-Indices der Autoren**

Die Hirsch-Indizes der Autoren werden wie in 2.2.4 dargelegt aus dem gewonnenen Publikations- und Zitationsvolumen der Autoren errechnet und ausgewertet. Methodisch werden dabei die einzelnen Publikationen eines Autors in absteigender Reihe nach der Anzahl ihrer Zitierungen tabellarisch aufgelistet. Es wird dann die Reihe absteigend gelesen und festgehalten, an welcher Stelle  $n$  eine Publikation auch mindestens  $n$ -Mal zitiert wurde. Die so ermittelten H-Indices werden numerisch und graphisch dargestellt und ausgewertet.

### **2.10.5 Kooperationsbeziehungen der Autoren**

Analog zur Bestimmung der Länderkooperationen in 2.7.2 erfolgt eine Bestimmung der Kooperationsbeziehungen zwischen den ermittelten am häufigsten publizierenden Autoren. Neben der numerischen Analyse erfolgt eine graphische Visualisierung durch ein Netzdiagramm. Dargestellt werden Zusammenarbeiten von Autoren ab einem Schwellwert von 10 gemeinsamen Publikationen.

### 2.11 Kartenanamorphoten und Density Equalizing Map Projections

Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse dieser Arbeit dienen auch „Kartenanamorphoten“. Diese anamorphen kartographischen Darstellungen können verschiedene Inhalte und Ergebnisse länder- und regionsspezifisch anhand einer größenvariablen Darstellung verdeutlichen.

Neben den in dieser Arbeit benutzten Begriffen „Anamorphote“ oder „Kartenanamorphote“, welche wahrscheinlich auf einer Rückübertragung aus dem Russischen basieren, werden im deutschen Sprachraum mitunter auch die Begriffe „kartographische Anamorphosen“ oder „Kartenanamorphosen“ gebraucht [81].

Historisch sind kartographische Abbildungen in welchen einzelne Regionen aufgrund eines besonderen Merkmals unverhältnismäßig groß visualisiert sind bereits aus der Antike bekannt. Diesen lag aber keine wissenschaftliche Determinante zugrunde, sondern die Wahrnehmung einzelner Orte oder Regionen als besonders wichtig aufgrund ihrer damaligen Bekanntheit oder ihrer politischen, wirtschaftlichen oder religiösen Bedeutung.

Die heute vielfältig genutzten „Density Equalizing Map Projections“ (DEMP) sind seit Mitte der 80'er Jahre durch das Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) der University of California, Berkeley entwickelt worden [82]. Es handelt sich bei den DEMP um Darstellungen einer Karte, bei welcher die einzelnen Länder oder Regionen einen variablen Maßstab besitzen, der sich jeweils proportional zu einem untersuchten Attribut verhält. Dabei bleiben aber die topologischen Relationen des Gesamtnetzwerkes der Weltkarte insgesamt erkennbar. Dem Betrachter wird dadurch die Perzeption der um das jeweilige Attribut in den Größenverhältnissen veränderten kartographischen Struktur durch den intuitiven Vergleich mit der ihm bekannten geographischen Karte ermöglicht.

Ein besonders geläufiges Beispiel von Anamorphoten sind isodemographische Karten, die die Größe von Ländern proportional zur Einwohnerzahl darstellen. Im medizinischen und gesundheitswissenschaftlichen Bereich wird die Methode heute insbesondere zur Verbildlichung epidemiologischer Forschungsergebnisse genutzt. Das Beispiel in Abbildung 5 zeigt eine klassische Kartenanamorphote, welche die weltweite Prävalenz von HIV in Bezug zur geographischen Fläche der Einzelländer setzt.

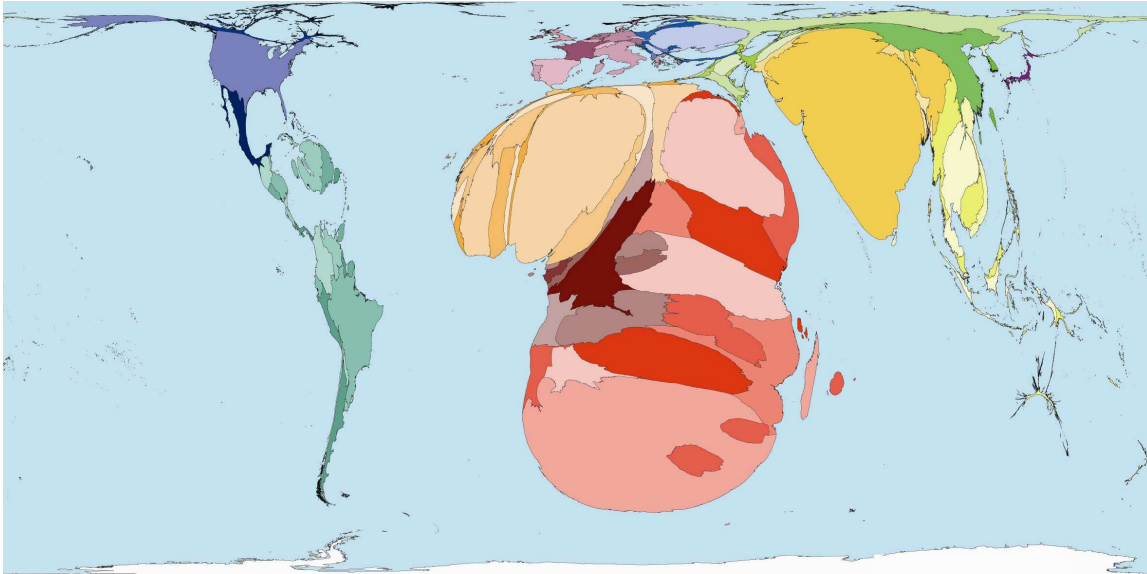


Abb. 5: Beispiel einer Kartenanamorphote: Die HIV-Prävalenz in der Welt [83]. Die länderspezifischen Prävalenzraten des Human Development Report der UNO 2004 dienen hier als flächenverändernde Variable.

Der in der Arbeit angewandte Algorithmus der Diffusionskartenanamorphoten geht insbesondere auf die Weiterentwicklung der Methodik des amerikanischen Geographen Waldo R. Tobler [84] durch die Physiker Michael T. Gastner and M. E. J. Newman zurück. Die von Tobler bereits in den 1960er Jahren entwickelten mathematischen, algorithmischen und kartographischen Grundlagen für die Konstruktion von Kartenanamorphoten mit Polygonen konnten durch Gastner und Newman 2004 um die Einführung der diffusionsbasierten „Density Equalizing Map Projections“ (DEMP) erweitert werden [85]. Der von ihnen beschriebene Algorithmus ermöglicht eine mathematisch korrekte Wiedergabe mit einer möglichst anschaulichen Darstellung der topologischen Länderbeziehungen zu verbinden.

Frühere rechnergestützte Anwendungen bargen die Schwierigkeit, dass die erstellten Kartenanamorphoten die Grenzbeziehungen zwischen einzelnen Ländern oder Regionen nicht wahren konnten, somit zum Beispiel eine so deutliche Verformung des ursprünglichen Umrisses eines Landes entstand, dass der Wiedererkennungswert deutlich herabgesetzt wurde.

Methodisch auf dem Diffusionsprinzip der Physik der Elementarteilchen basierend, wird nach Gastner und Newman zunächst vorausgesetzt, dass die „Flächendichte“ eines jeden, durch eine Grenze definierten Landes auf einer Karte gleich ist. Nach der länderspezifischen Attribution der jeweilig darzustellenden Variablen (zum

## Material und Methoden

Beispiel das „Publikationsvolumen“) verändert sich die Flächendichte der einzelnen Länder abhängig um den Wert der Variablen. Es entsteht dabei zunächst eine um die Variable veränderte „Flächendichte“. Im Beispiel also eine länderspezifische „Publikationsvolumendichte“. Die jeweils unterschiedlichen „Flächendichten“ führen nun in Analogie zum Diffusionsprinzip zu einer Ausgleichsbewegung von Bereichen hoher „Flächendichte“ zu Bereichen niedriger „Flächendichte“. Abhängig von der Diffusionsbewegung verändern sich die Größen und Grenzen der einzelnen Länder um die Relation zur jeweiligen Variablen. Verbildlicht im Beispiel „fließen“ also „Publikationsvolumenanteile“ aus Bereichen hoher „Flächendichte“ in Bereiche niedrigerer „Flächendichte“ ab. Sie dehnen jedoch bei diesem Prozess die Grenzen ihrer Bezugsflächen aus, bis nicht ihre „Flächendichte“ sondern ihre Größe annähernd proportional zum „Publikationsvolumen“ ist. Wesentlicher Bestandteil der Methode ist, dass Gebieten ohne zugeordnete Variable, wie zum Beispiel den Meeren oder der Antarktis ein globaler Mittelwert des zu untersuchenden Parameters attribuiert wird. Sie verhalten sich somit faktisch neutral und ermöglichen dem Betrachter daher einen Vergleich mit der ihm bekannten, konventionellen Struktur der Flächenverteilung.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Anzahl der Publikationen

Im Rahmen der in den Absätzen 2.4 und 2.5 beschriebenen Datenerhebung unter Nutzung der Datenbanken des ISI Web of Science (WoS) ließen sich 9.775 der Myasthenia gravis zugeordnete Publikationen aus den Jahren 1900 - 2008 identifizieren. Dieses Datenvolumen wird in den folgenden Abschnitten analysiert und ausgewertet.

Die Untersuchung der absoluten Publikationszahlen von 1900 - 2008 zeigt eine ansteigende und undulatorische Verteilung über den gesamten Zeitraum. Wie in Abbildung 6 ersichtlich sind erste Publikationsmaxima mit 16 Artikeln in den Jahren 1935 und 1937 festzustellen, weitere Maxima 1955 (42 Publikationen), 1966, 1971, 1976-1978, 1981, 1987, 1993 und 2006.

Es lassen sich signifikante Anstiege der durchschnittlichen Publikationszahlen jeweils ab den Jahren 1935, 1976 und 1993 feststellen.

Betrachtet man die letzten 20 Jahre, so ist nach dem Publikationsminimum von 1989 (114 Publikationen) ein steter Anstieg bis 1993 (378 Publikationen) zu konstatieren. Diese Anzahl wird nach einem Rückgang erst wieder im Jahr 1998 (393 Artikel) überschritten. Nach einem erneuten Zurückgehen der Zahlen bis zu einem Minimum 2001 (270 Publikationen) wurden im Jahr 2006 schließlich 439 Artikel publiziert.

## Ergebnisse

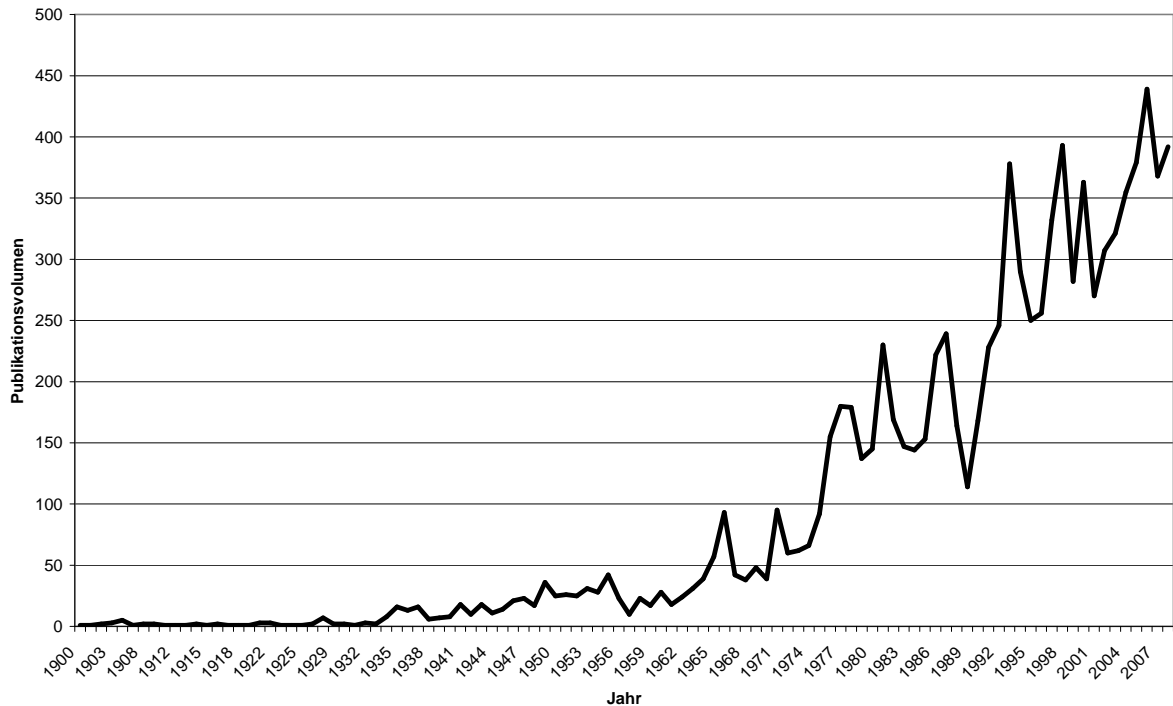


Abb. 6: Anzahl der Publikationen zur MG in den Jahren 1900 - 2008.

### 3.2 Erscheinungsformen der Veröffentlichungen

Die Veröffentlichungen konnten wie in Abschnitt 2.6.3 beschrieben durch die analytischen Funktionen des WoS hinsichtlich der Art ihrer Publikation untersucht werden. Bei dieser Analyse wurden insgesamt 17 verschiedene Publikationsformen identifiziert.

Die häufigste Erscheinungsform ist dabei mit einem Anteil von 60 Prozent des Gesamtvolumens der „Article“. 14 Prozent der Publikationen erschienen als „Meeting Abstract“, 8 Prozent als „Letter“ und 6 Prozent als „Proceedings Paper“. Ebenfalls nur ein Anteil von 6 Prozent der Publikationen ist der Kategorie „Review“ zugeordnet. Abbildung 7 zeigt anhand eines Kreisdiagramms die wichtigsten Publikationsformen und ihren prozentualen Anteil am untersuchten Datenvolumen.

## Ergebnisse

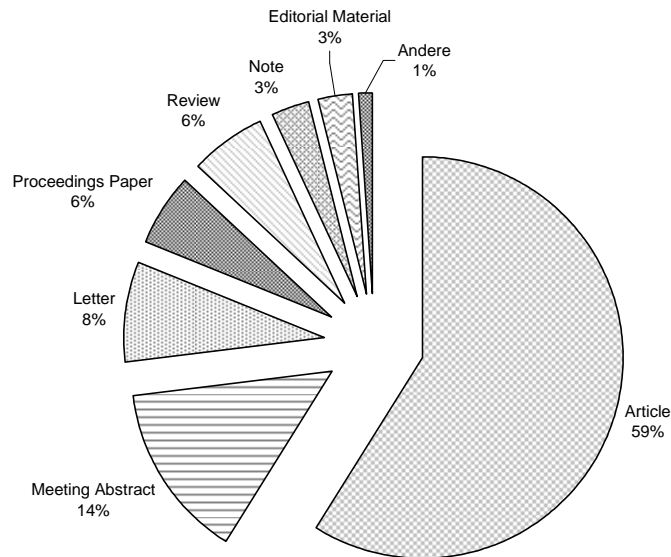


Abb. 7: Erscheinungsformen der Publikationen.

### 3.3 Publikationssprachen der Veröffentlichungen

Von den anhand ihrer Sprachabfassung im WoS identifizierten Artikeln sind fast 93 Prozent in englischer Sprache verfasst. Das Deutsche spielt mit zirka 3,5 Prozent ebenso wie das Französische (1,7 Prozent) und das Spanische (1,3 Prozent) nur eine untergeordnete Rolle.

Publikationen in Russisch, Tschechisch und Italienisch sind mit einem Anteil von <0.2 Prozent des Gesamtvolumens sehr selten. Es konnten außerdem 10 weitere Publikationssprachen mit einem Anteil von jeweils <0,1 Prozent am Gesamtvolumen der Veröffentlichungen identifiziert werden.

### 3.4 Quellenzeitschriften der Publikationen

Die produktivsten Quellenzeitschriften sind in Abbildung 8 nach Anzahl ihrer die MG betreffenden Publikationen abgebildet. Der exemplarisch interdisziplinäre Charakter der MG spiegelt sich in den unterschiedlichen Zuordnungen zu den Fachgebieten der Journals wieder. Die meisten Artikel zur MG veröffentlichte „Neurology“ (590 Artikel), das offizielle Journal der AAN. Weitere Journals mit primär neurologischem Fokus

## Ergebnisse

sind die „Annals of Neurology“ (172 Artikel), die „Acta neurologica Scandinavica“ (171 Artikel) und das „Journal of the Neurological Sciences“ (164 Artikel).

Hinsichtlich des gesamten Publikationsaufkommens stehen die „Annals of the New York Academy of Sciences“ an mit 453 Artikeln an zweiter Stelle, „Muscle & Nerv“ (364 Artikel) an dritter.

Das spezifisch die aktuelle Neuroimmunologie erfassende „Journal of Neuroimmunology“ publizierte 352 Artikel. Es befinden sich auch zwei, die Immunologie insgesamt abdeckende Journals unter den häufigsten Quellzeitschriften, das „Journal of Immunology“ (164 Artikel) und „Clinical and Experimental Immunology“ (105 Artikel).

Im interdisziplinär ausgerichteten Journal „The Lancet“ wurden 179 Artikel mit Bezug auf die MG publiziert. Am häufigsten publizierender Vertreter der chirurgischen Periodika sind die „Annals of the Thoracic Surgery“ (103 Artikel).

Unter den deutschen Zeitschriften wies die „Aktuelle Neurologie“ mit 46 Publikationen den höchsten Anteil an Publikationen zur MG auf. Es folgen die „Deutsche Medizinische Wochenschrift“ mit 39 und der „Nervenarzt“ mit 31 Veröffentlichungen. Der bereits seit 1888 bestehenden österreichischen Zeitschrift „Wiener Klinische Wochenschrift“ konnten 36 Publikationen zugeordnet werden.

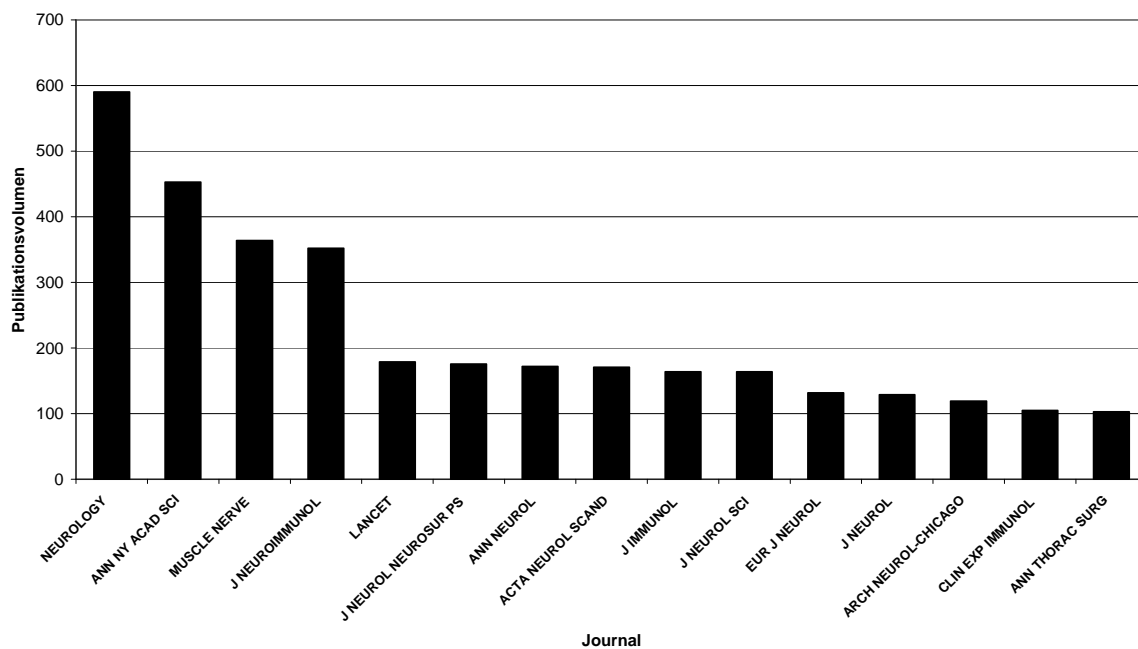


Abb. 8: Quellzeitschriften der publizierten Artikel.

### 3.5 Fachzuordnung der Publikationen

Die Analyse der Zuordnung der MG-spezifischen Publikationen zu einzelnen Themenbereichen („Subject Areas“) ergibt eine Verteilung über insgesamt 115 Fachgebiete. In Abbildung 9 sind die fünfzehn häufigsten Kategorien denen das untersuchte Datenmaterial zugeordnet werden kann in der englischsprachigen Originalklassifikation aufgeführt. Nur einer der 9775 Publikationen ist kein Themenbereich zugeordnet. Es handelt sich um den Artikel „*Thymomas: a cytological and immunohistochemical study, with emphasis on lymphoid and neuroendocrine markers.*“ [86], der im Jahr 2007 in „Diagnostic Pathology“ erschienen ist.

Dabei ist festzustellen, dass die Zahl der den Artikeln zugeordneten Subject Areas mit 14.003 das Datenvolumen der untersuchten Veröffentlichungen (9.775 Artikel) deutlich übersteigt. Dieser Umstand ist der mehrfachen Zuordnung einiger Publikationen zu unterschiedlichen Fachbereichen geschuldet. So wurde beispielsweise der im Jahr 2002 in „Muscle & Nerve“ publizierte Artikel „*The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction*“ [87] sowohl der Subject Area „Klinische Neurologie“ als auch der Kategorie „Neurowissenschaften“ zugeordnet. In Abbildung 9 addieren sich daher allein die Prozenträge der dargestellten 15 häufigsten Kategorien der untersuchten Publikationen auf 117 Prozent.

Als häufigster Themenbereich ist die „Klinische Neurologie“ mit 30,6 Prozent der Subject Areas zu nennen, gefolgt von den „Neurowissenschaften“ (19,2 Prozent), der „Allgemeinen und Inneren Medizin“ (14,9 Prozent), der „Immunologie“ (14,7 Prozent) und der „Chirurgie“ (7,3 Prozent).

## Ergebnisse

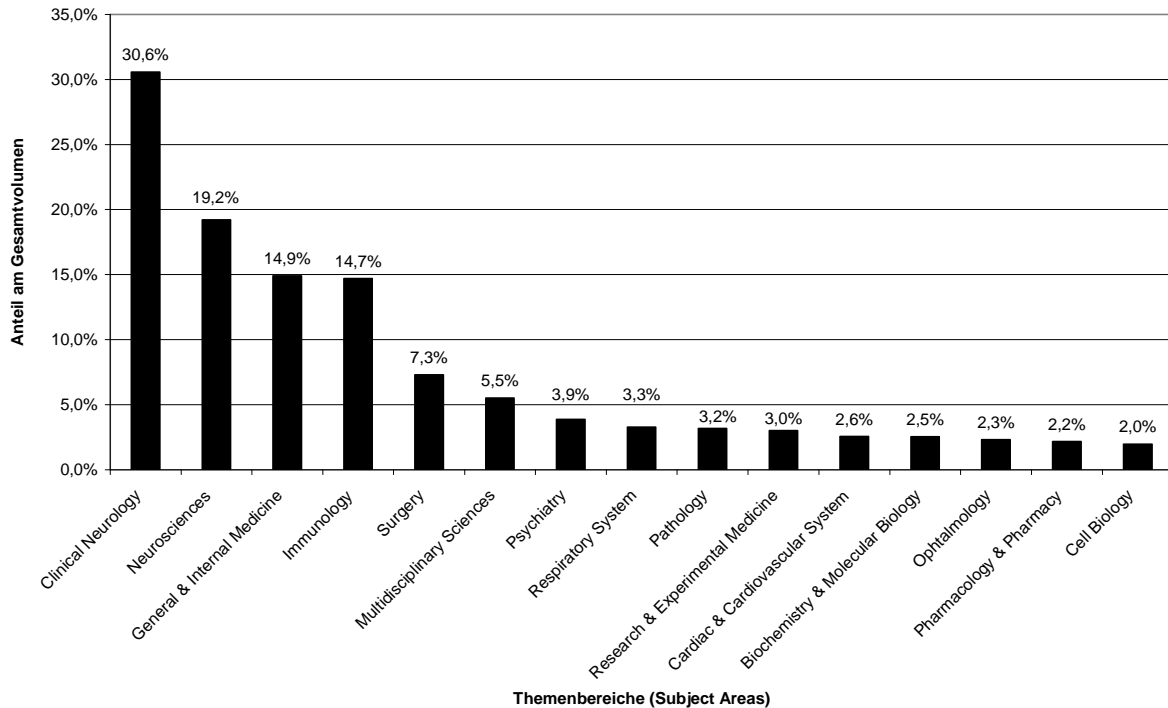


Abb. 9: Zuordnung der Themenbereiche (*Subject Areas*) der Publikationen.

Hinsichtlich der Themengebiete sind auch länderspezifische Unterschiede unter den 10 meistpublizierenden Staaten festzustellen.

Die insgesamt häufigste Subject Area „Klinische Neurologie“ hat so an den Publikationen aus Norwegen einen Anteil von 55,2 Prozent, denen aus Italien von 38 Prozent und an denen aus Deutschland von 34,2 Prozent. Gleichzeitig werden 26,4 Prozent der Artikel aus den USA und nur 16,9 Prozent der Veröffentlichungen aus Israel dieser Kategorie zugeordnet.

Die Subject Area „Immunologie“ als Kategorie für insgesamt 14,7 Prozent aller Publikationen, zeigt ebenso eine sehr ungleichmäßige Verteilung unter den Publikationsländern. Während 47,9 Prozent der Veröffentlichungen aus Schweden diesem Themengebiet zugeordnet werden sind es bei denen aus Italien und Deutschland nur knapp über 15 Prozent.

Überproportional viele Publikationen aus Norwegen, der Niederlande und Schweden fallen in die Kategorie „Neurowissenschaften“. Nur ein auch im Vergleich geringer Anteil der Veröffentlichungen aus den letztgenannten Staaten bezieht sich auf die „Allgemeine und Innere Medizin“, indessen zeigen Wissenschaftler aus Frankreich (14,3 Prozent) und Großbritannien (12 Prozent) ein höheres Interesse an diesem Themengebiet.

## Ergebnisse

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Zuordnung der Publikationen der 10 meistpublizierenden Staaten (vgl. auch Abbildung 11) zu den 5 häufigsten Subject Areas (vgl. auch Abbildung 9). Auch hier ist die Mehrfachzuordnung einzelner Artikel zu verschiedenen Kategorien zu beachten.

Staat	Clinical Neurology	Neurosciences	General & Internal Medicine	Immunology	Surgery
USA	26,41%	17,70%	8,96%	17,09%	5,50%
GB	29,36%	20,82%	12,03%	18,29%	9,87%
Japan	29,20%	22,93%	8,97%	16,52%	12,82%
Deutschland	34,15%	19,39%	8,97%	15,20%	6,66%
Italien	38,04%	26,86%	3,92%	15,49%	12,35%
Frankreich	19,02%	13,87%	14,32%	28,86%	4,92%
Schweden	28,61%	29,22%	3,61%	47,89%	3,31%
Israel	16,91%	19,85%	2,87%	29,78%	1,10%
Niederlande	33,20%	31,20%	2,90%	26,56%	7,47%
Norwegen	55,17%	36,21%	2,87%	25,86%	4,60%

Tabelle 6: Zuordnung der Artikel aus den zehn publikationsstärksten Staaten zu den häufigsten Themenbereichen.

Betrachtet man die fünf häufigsten Themenbereiche über einen Entwicklungszeitraum von 1950 - 2008, so fällt eine Verschiebung der Schwerpunktsetzung auf. Abbildung 10 zeigt diesen Verlauf anhand von jeweils über 5 Jahre gemittelten durchschnittlichen Anteilen am Gesamtvolumen. Auch hier muss beachtet werden, dass die untersuchten Publikationen meist mehr als einer Kategorie zugeordnet sind.

Während in der ersten Hälfte der 1950er Jahre noch fast zwei Drittel aller Publikationen dem Feld „Allgemeine und Innere Medizin“ zugeordnet sind, fällt dieser Anteil im Zeitverlauf kontinuierlich ab und liegt seit der zweiten Hälfte der 1990er Jahre nur noch bei knapp über 5 Prozent. Der Anteil der anderen insgesamt häufigen Subject Areas stieg hingegen an. Dies ist in den Bereichen der „Klinischen Neurologie und der „Neurowissenschaften“ mehr noch als im Bereich „Chirurgie“ zu verzeichnen.

Ganz besonders auffällig ist die Entwicklung der Zuordnung zur „Immunologie“. Die zeitlich erste so gekennzeichnete Publikation „Precipitation of auto-antibody in serum from patients with myasthenia gravis“ wurde im Jahr 1966 veröffentlicht [88]. Der

## Ergebnisse

Anteil der „Immunologie“ stieg daraufhin auf bis zu über 20 Prozent in den Jahren 1990 - 1994 an. Seit 1994 ist jedoch ein leichter Rückgang zu konstatieren.

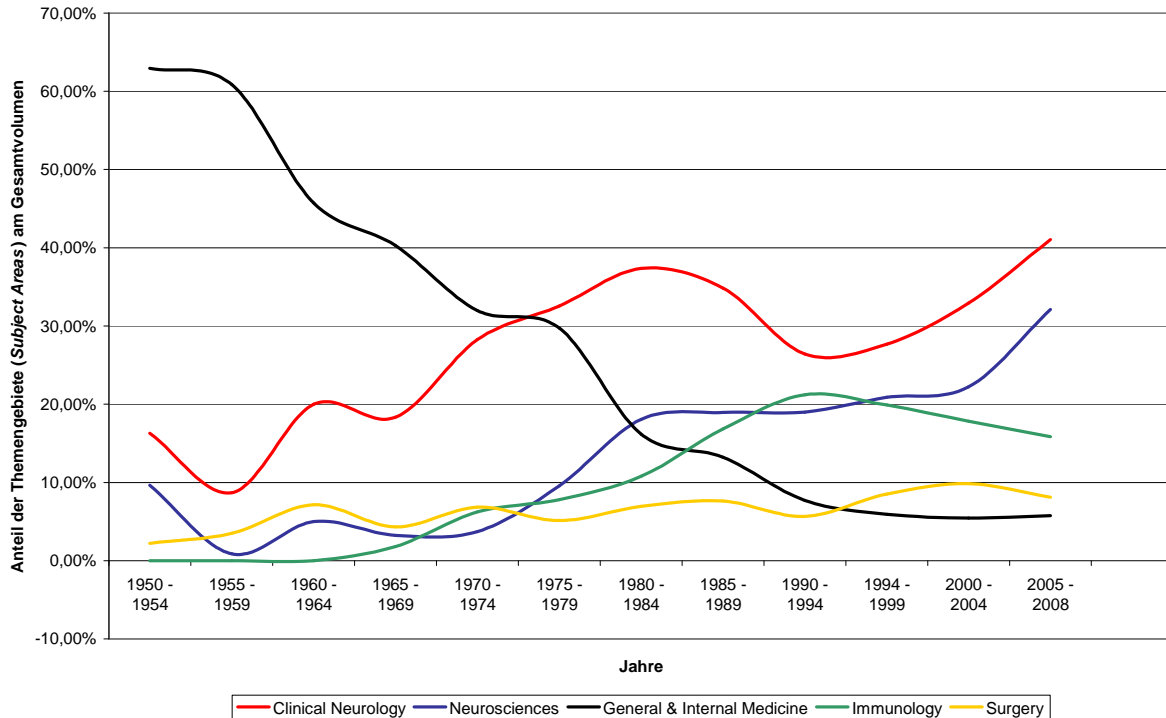


Abb. 10: Anteil der häufigsten Themengebiete (*Subject Areas*) im Zeitverlauf.

### 3.6 Analyse der Publikationsländer

#### 3.6.1 Publikationsvolumina der einzelnen Länder

Die identifizierten 9.775 Artikel wurden auf ihre publizistische Herkunft nach Ländern untersucht. Diese konnte bei nur bei 8.057 Publikationen ermittelt werden. Die insgesamt 17,5 Prozent Artikel ohne Zuordnung mindestens eines Herkunftslandes erschienen dabei zum weit überwiegenden Teil vor dem Jahr 1960.

Die Artikel bei denen mindestens ein Publikationsland identifiziert werden konnte haben ihren Ursprung in 78 Ländern der Erde. Dabei handelt es sich um 77 von der UNO anerkannte Staaten [89] und die Republik China auf Taiwan, welche aufgrund ihrer de facto Unabhängigkeit hier jedoch getrennt von der Volksrepublik China aufgeführt wird.

Insgesamt 718 Publikationen erschienen in internationaler Kooperation von Institutionen mindestens zweier Staaten. Diese werden daher jeweils allen kooperierenden Ländern zugerechnet.



## Ergebnisse

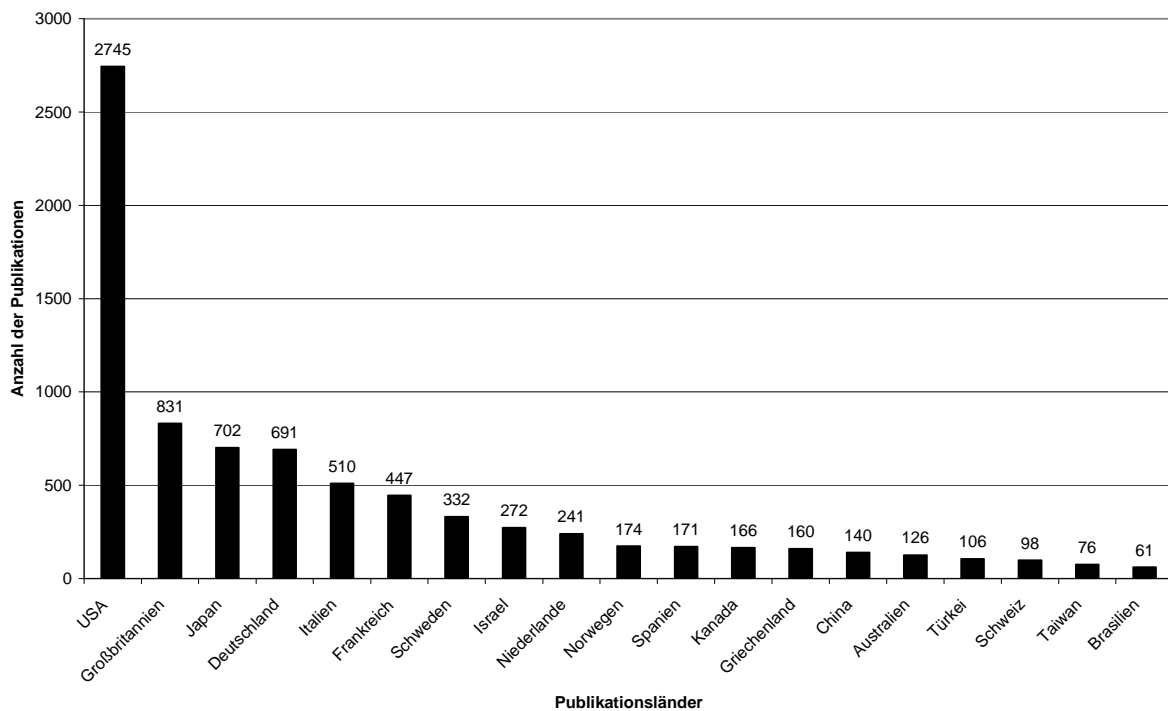


Abb. 11: Publikationsvolumen, häufigste Länderzuordnungen.

Wie im Diagramm in Abbildung 11 und der Kartenanamorphote in Abbildung 12 zu erkennen ist, waren die USA an den meisten der untersuchten Publikationen beteiligt, insgesamt an mehr als einem Drittel (34,4 Prozent) der 8.057 ihrem Herkunftsland zuordenbaren Publikationen. Es folgen Großbritannien (10,3 Prozent), Japan (8,7 Prozent), Deutschland (8,6 Prozent) und Italien (6,3 Prozent). Insgesamt veröffentlichten allein Institutionen dieser fünf meistpublizierenden Staaten mehr als zwei Drittel aller auf ihre Herkunft untersuchten Artikel.

In Anbetracht ihrer vergleichsweise geringen Bevölkerung sind die hohen Publikationszahlen unter Beteiligung Schwedens, Israels, Norwegens und Griechenlands beachtlich, wie auch die niedrige Rate chinesischer Veröffentlichungen (1,7 Prozent) auffallend ist. Hinsichtlich seiner Größe und des Entwicklungsstandes seiner wissenschaftlichen und medizinischen Institutionen ist es ebenso bemerkenswert, dass nur 16 Publikationen (0,2 Prozent) auf Russland als Herkunftsland verweisen. Mit jeweils nur einer Veröffentlichung sind auch sehr kleine Länder wie Malawi („*Autoimmune encephalopathy after treatment of thymoma-associated myasthenia gravis*“ [90]) und die Salomonen („*Myasthenia gravis in Melanesians in the Solomon Islands*“ [91]) unter den Publikationsländern vertreten.

## Ergebnisse

Die Kartenanamorphote in Abbildung 12 zeigt die Relation des Publikationsvolumens der Länder zu ihrer geographischen Fläche.

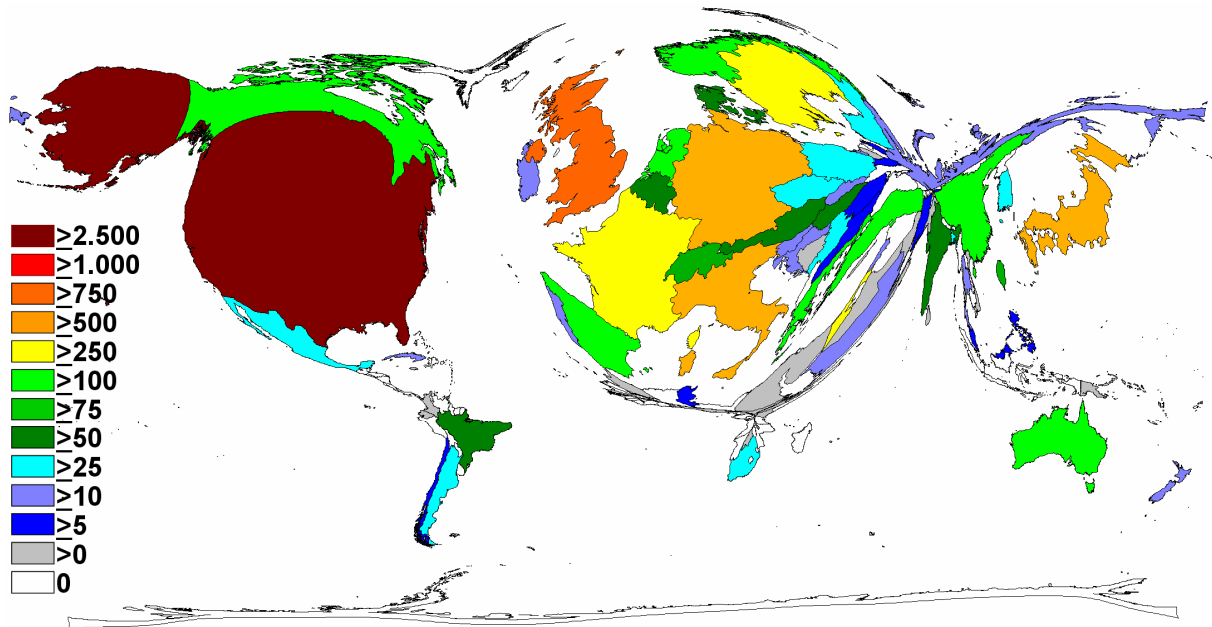


Abb. 12: Kartenanamorphote. Publikationsvolumen nach Länderzuordnung.

### 3.6.2 Entwicklung der internationalen Kooperation bei der Publikation

Wie in Abschnitt 3.6.1 bereits erwähnt, erschienen 718 (8,9 Prozent) der 8.057 ihren Publikationsländern zuordenbaren Veröffentlichungen als Kooperationsartikel von Institutionen verschiedener Staaten. Insgesamt waren 64 Staaten an der Publikation von Veröffentlichungen mindestens zweier Länder beteiligt.

Abbildung 13 gibt in logarithmischer Darstellung wieder, welche Anzahl von Publikationen kooperierender Institutionen von jeweils wie vielen Staaten gemeinsam veröffentlicht wurde.

Ein Artikel wurde dabei von Wissenschaftlern aus neun Staaten gemeinsam publiziert. Diese höchste Zahl von Kooperationsländern weist die 2008 in „Blood“ veröffentlichte Arbeit „Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes“ [92] auf.

Ein weiterer Artikel konnte insgesamt 8 Ländern zugeordnet werden, drei Publikationen jeweils 6 Staaten. Die überwiegende Zahl der in internationaler

## Ergebnisse

Kooperation erschienenen Artikel (615) entstand in Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus Institutionen nur zweier Staaten.

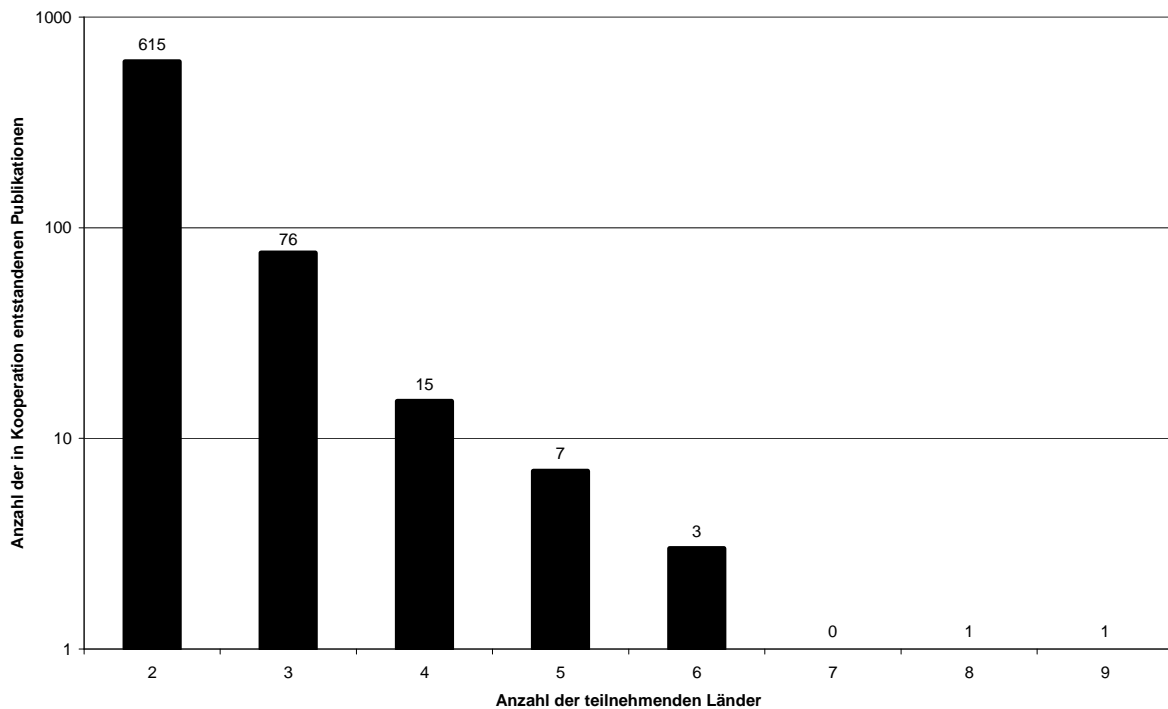


Abb. 13: Anzahl der teilnehmenden Herkunftsländer bei in internationaler Kooperation publizierten Veröffentlichungen.

Der erste als länderübergreifende Kooperationsarbeit identifizierbare Artikel erschien 1974 im „Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry“. Es handelt sich um die britisch-kanadische Arbeit „*Comparison of thymic histology with response to thymectomy in myasthenia gravis*“ [93]. Als erste Kooperationspublikation mit deutscher Beteiligung konnte die Veröffentlichung „*Intrathymic pathogenesis of myasthenia gravis: transient expression of acetylcholine receptors on thymus-derived myogenic cells*“ [94] identifiziert werden. Sie wurde von Wissenschaftlern der Universitätskinderklinik Freiburg und schweizerischen Kollegen der Universität Genf 1978 im „European Journal of Immunology“ veröffentlicht.

Insgesamt zeigt die Anzahl von in internationaler Kooperation erschienenen Publikationen im zeitlichen Verlauf eine ansteigende Tendenz. Die Abbildung 14 stellt diese ab 1974 dar. Es sind dabei insbesondere deutliche Zuwächse in den Jahren 1985-1987, 1991-1993, 1995-1998 und 2003-2006 zu erkennen.

## Ergebnisse

Das von 1989 bis 1991 reichende niedrige Niveau findet seine Entsprechung in den absoluten Publikationszahlen für diese Jahre, dargestellt in Abbildung 6. Ein deutliches Zurückgehen um insgesamt mehr als 50 Prozent ist außerdem in den Jahren 1998 - 2002 auffällig.

Betrachtet man die in länderübergreifender Zusammenarbeit entstandenen Veröffentlichungen in Relation zur Anzahl aller MG-assoziierten Publikationen in größeren Zeiträumen ergibt sich eine signifikante Zunahme des Anteils dieser Arbeiten. In den Jahren 1980 - 1989 waren es 4,8 Prozent, 1990 -1999 bereits 8,7 Prozent und schließlich 11,5 Prozent in den Jahren 2000 - 2008.

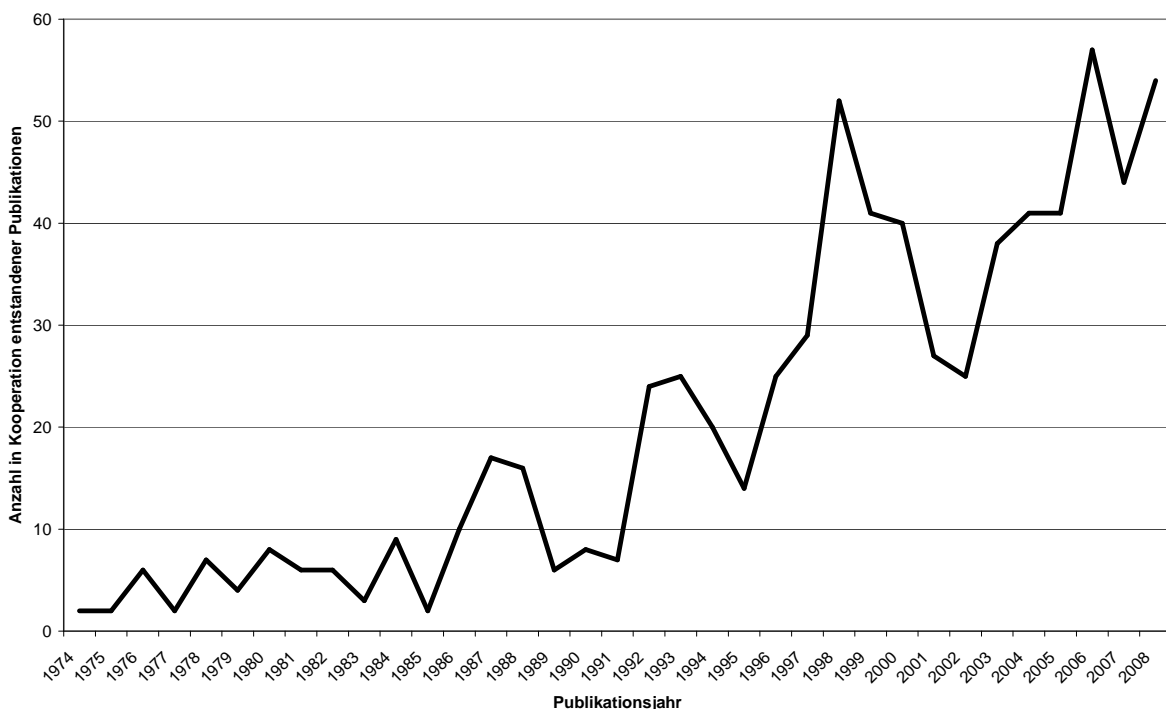


Abb. 14: Quantitative Entwicklung der internationalen Kooperation.

### 3.6.3 Struktur der internationalen Kooperationsbeziehungen

Von den zum untersuchten Publikationsvolumen beitragenden Institutionen aus den 78 identifizierten Staaten waren Forschungseinrichtungen aus 64 Ländern an Publikationen in internationaler Zusammenarbeit beteiligt.

Die meisten länderübergreifenden Kooperationen gingen dabei mit 319 Publikationen Wissenschaftler aus den USA ein. Das sind gemessen an der Gesamtzahl amerikanischer Beiträge (2.745 Publikationen) 11,6 Prozent. Forscher aus

## Ergebnisse

Großbritannien veröffentlichten 200 von 831 Arbeiten (24,1 Prozent) in einer solchen Zusammenarbeit. An 155 von 691 deutschen Arbeiten (22,4 Prozent) waren auch Institutionen anderer Staaten beteiligt.

Die Struktur der internationalen Kooperationen wird im Netzdiagramm in Abbildung 15 dargestellt. Dabei werden die Anzahl der in Kooperation gemeinsam veröffentlichten Artikel jeweils zweier Länder dargestellt. Der Übersicht halber wurde ein Schwellwert von >10 gemeinsamen Publikationen gesetzt.

Auffällig sind die beiden großen Zentren internationaler Publikation, die USA und Großbritannien. Mit jeweils 11 beziehungsweise 6 Staaten verbinden sie mehr als 10 Publikationen. Als kleinere Zentren sind Deutschland, die Niederlande und Frankreich zu nennen.

Untereinander teilen die beiden großen anglophonen Staaten USA und Großbritannien mit 63 Publikationen die meisten gemeinsamen Veröffentlichungen. Weitere besonders häufige Partner von Wissenschaftlern der USA sind Deutschland (50), Italien (34), Israel (24) und Japan (24).

Großbritannien veröffentlichte neben den USA die meisten Kooperationsartikel mit Deutschland (30), den Niederlanden (29), Italien (23) und Frankreich (20).

Forscher deutscher Institutionen gingen eine Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern von Institutionen aus insgesamt 29 Ländern ein, darunter 6 Staaten mit denen sie mehr als 10 Artikel verbinden. Mit Kollegen aus den USA erschienen 50, mit britischen Wissenschaftlern 30 Publikationen. Weitere wichtige Partner sind Griechenland (17), Italien (15), Norwegen (14) und die Niederlande (12). In Zusammenarbeit mit Institutionen aus den deutschsprachigen Ländern Österreich und der Schweiz entstanden jeweils 7 Veröffentlichungen.



## Ergebnisse

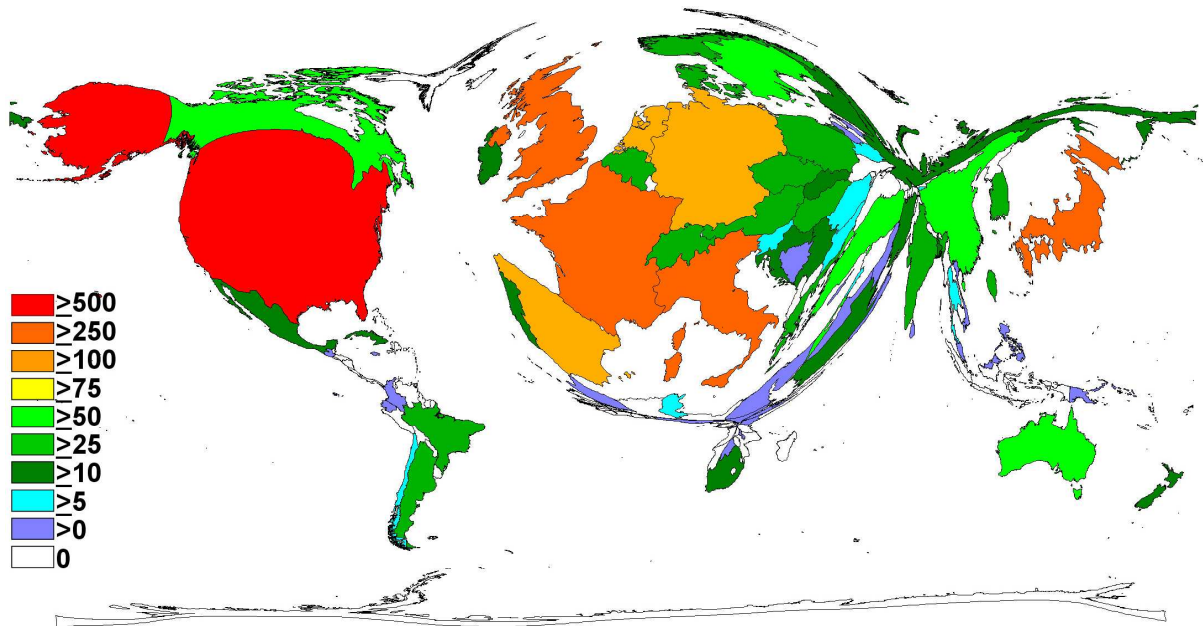


Abb. 16: Kartenanamorphote. Anzahl publizierender Institutionen im weltweiten Vergleich.

### 3.7.2 Veröffentlichungsvolumen der publizierenden Institutionen

Im Vergleich der zum Thema MG meistpublizierenden Institutionen steht die *University of Texas* mit 208 Veröffentlichungen an erster Stelle. Mit 172 Artikeln folgt die *Mayo Clinic & Mayo Foundation*. Das insgesamt dritthöchste und deutschlandweit höchste Publikationsvolumen weist die *Universität Würzburg* mit 134 Veröffentlichungen auf. Die britische *Oxford University* war an 128, das israelische *Weizmann Institute of Science* an 123 Publikationen beteiligt. Tabelle 7 zeigt die zehn meistpublizierenden Institutionen auf.

Institution	Land	Artikelanzahl
University of Texas	USA	208
Mayo Clinic & Mayo Foundation	USA	172
Universität Würzburg	Deutschland	134
Oxford University	Großbritannien	131
Weizmann Institute of Science	Israel	128
Duke University	USA	123
John Radcliffe Hospital	Großbritannien	118
Karolinska Institut	Schweden	114
Universität Bergen	Norwegen	114
University of Minnesota	USA	114

Tabelle 7: Meistpublizierende Institutionen.

### 3.7.3 Kooperationsbeziehungen der publizierenden Institutionen

Abbildung 17 zeigt die häufigsten Kooperationsbeziehungen der publizierenden Institutionen ab einem Schwellenwert von fünf gemeinsamen Publikationen an. In Klammern ist die Zahl absoluter Publikationen unter Beteiligung der jeweiligen Institution angegeben. Es lässt sich in diesem Netzdiagramm eine ausgeprägte regionale Verankerung der Zusammenarbeit bei Publikationen feststellen.

Besonders häufige Kooperationen finden sich zwischen eng assoziierten Einrichtungen wie der norwegischen *Universität Bergen* und dem *Universitätshospital Haukeland* in Bergen (28 gemeinsame Publikationen) oder der *Harvard University* und seinem Lehrkrankenhaus, dem *Massachusetts General Hospital* (18 gemeinsame Publikationen). In Zusammenarbeit des schwedischen *Karolinska Institut* und den beiden Universitätskrankenhäusern *Huddinge* und *Karolinska Hospital* entstanden jeweils 15 gemeinsame Publikationen. Seit 2004 sind beide Krankenhäuser zum *Karolinska Universitätskrankenhaus* zusammengeführt worden. Die israelische *Hebrew University of Jerusalem* und das 2005 für den Friedensnobelpreis nominierte *Hadassah Medical Center* in Jerusalem verbinden 14 Publikationen.

Interuniversitäre Kooperationen finden sich insbesondere zwischen der *University of North Carolina* und der *University of Minnesota* (26 gemeinsame Publikationen). Mit der *Duke University* verbinden die *University of North Carolina* 8 Veröffentlichungen. Auch die japanischen Universitäten *Nagoya* und *Osaka* weisen 7 gemeinsame Publikationen vor.

Eine weitere häufige Kooperationsform ist die der Zusammenarbeit von Universitäten und unabhängigen Forschungseinrichtungen. So weisen die griechische *Universität Patras* und das *Hellenic Pasteur Institute* 20 gemeinsame Publikationen auf, die amerikanische *University of California San Diego* und das *Salk Institute for Biological Studies* 14 gemeinsame Veröffentlichungen. In Israel kooperierten die *Hebrew University of Jerusalem* und das *Weizmann Institute of Science* bei 7 gemeinsamen Arbeiten.

In Frankreich entstanden die meisten Kooperationsarbeiten in Zusammenarbeit von Krankenhäusern in und um Paris. Das *Hôpital Raymond-Poincaré* verbindet sowohl



## Ergebnisse

mit dem *Hôpital des Enfants malades* als auch mit dem *Hôpital de la Salpêtrière* jeweils 9 Publikationen. Darüber hinaus finden sich 6 gemeinsame Publikationen des *Hôpital Marie Lannelongue* und des *Hôpital Necker des Enfants malades*.

Das Zentrum deutscher Publikationen zur MG ist die *Universität Würzburg*. Mit 5 Partnerinstitutionen teilt sie mehr als 5 gemeinsame Artikel. Zusammen mit dem *Hellenic Pasteur Institute* in Athen entstanden 11, mit der *Universität Mainz* 9 Veröffentlichungen. Auch mit der *Oxford University* (8 gemeinsame Publikationen), der *LMU München* (6 gemeinsame Publikationen) und der *Universität Erlangen-Nürnberg* (5 gemeinsame Publikationen) ist eine Zusammenarbeit zu vermerken.

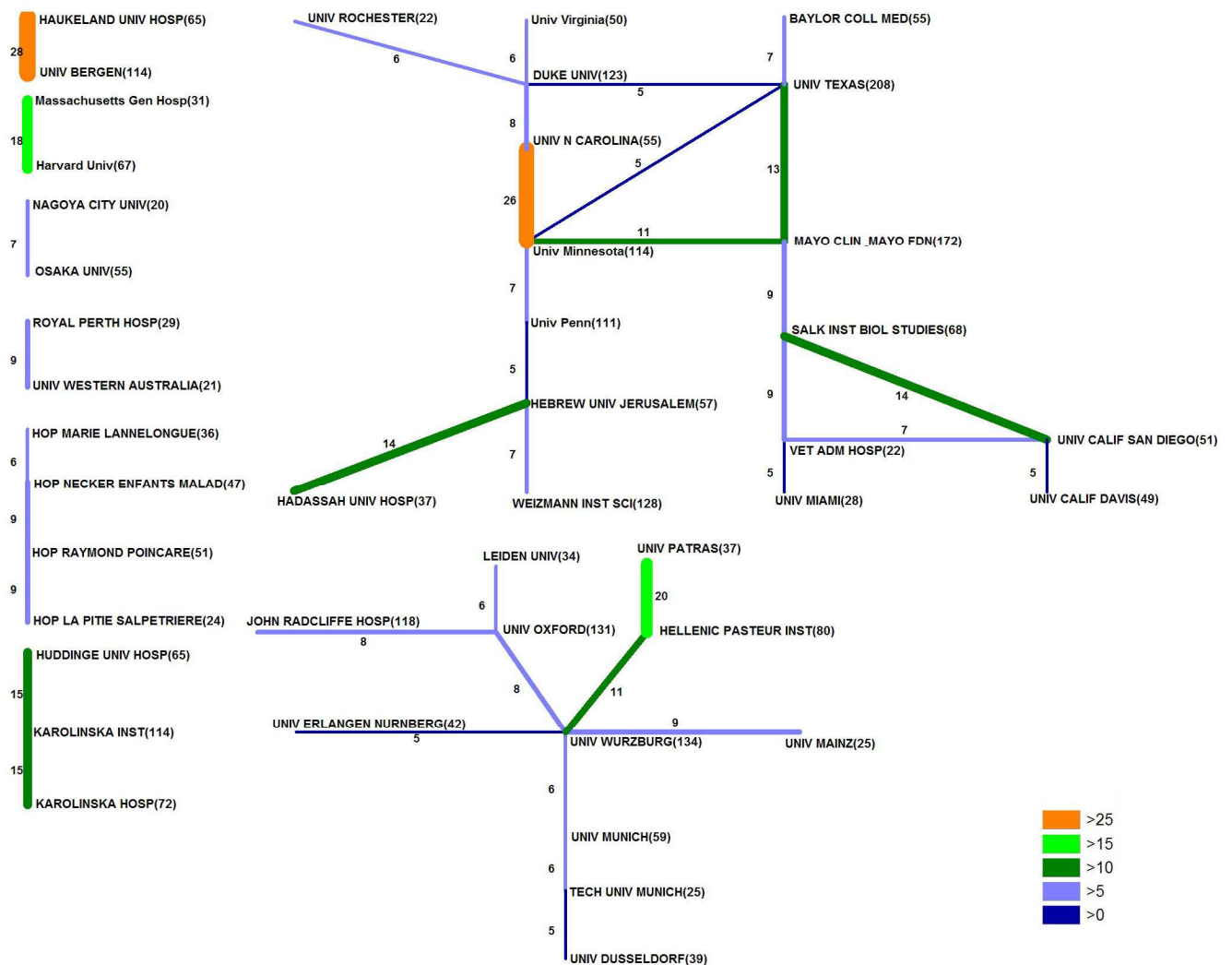


Abb. 17: Netzdiagramm der Kooperationen publizierender Institutionen. Schwellenwert 5.

## 3.8 Zitationsanalysen

### 3.8.1 Entwicklung der Zitationen in den Zitationsjahren

Es wird in dieser Untersuchung gezeigt, wie häufig wissenschaftliche Arbeiten zur Myasthenia gravis in den Jahren 1955 - 2007 zitiert wurden. Mit der in Abschnitt 3.1 gezeigten Zunahme von Publikationen ist auch ein deutliches Anwachsen von Zitationen in den bis zum Jahr 2008 veröffentlichten Publikationen zu verzeichnen. Abbildung 18 gibt den Anstieg der Zitationen der Publikationen in den Zitationsjahren 1955 - 2007 wieder. Es ist dabei eine kontinuierliche Zunahme von Zitationen bis 1966 zu vermerken, der eine unstete Zunahme bis zum Jahr 1982 folgt. Auffällig ist, dass der 1982 erreichte Wert nach einem Rückgang der Zitationen erst im Jahr 1994 übertroffen wird. Die weitere Entwicklung zeigt eine diskontinuierliche Zunahme auf über 80.000 Zitationen pro Jahr zum Endpunkt der Untersuchung im Jahr 2008.

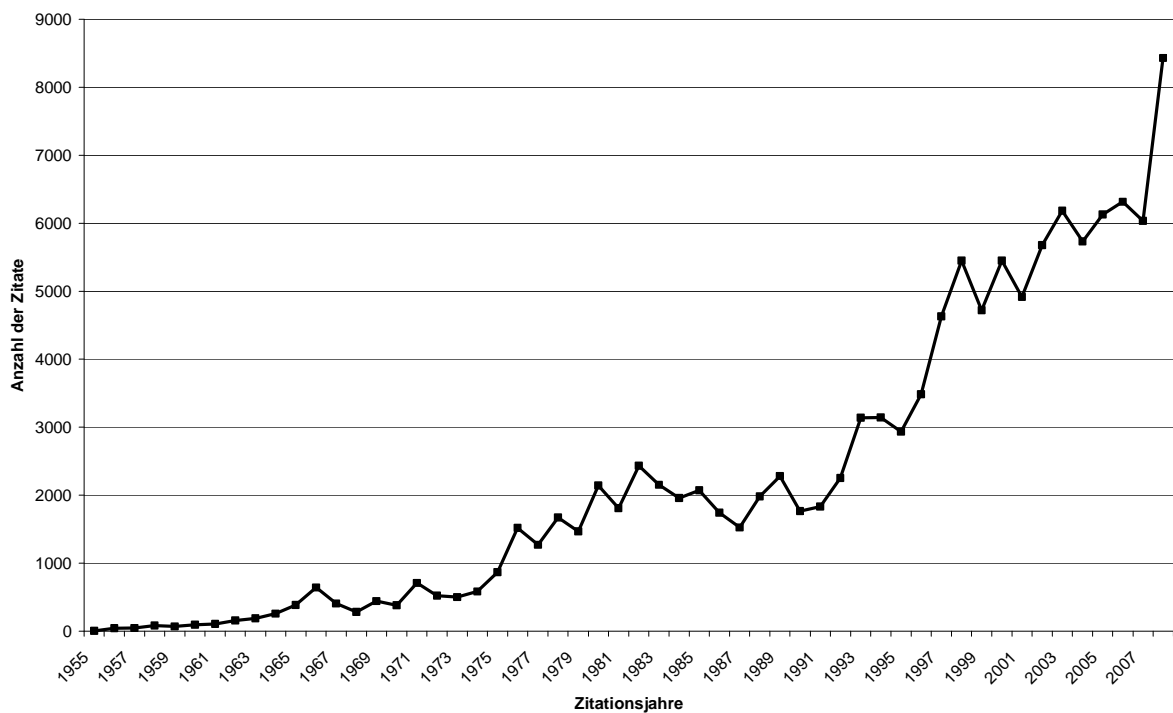


Abb. 18: Entwicklung der Zitationen in den Zitationsjahren 1955 - 2008.

### 3.8.2 Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnis

Im vorangegangenen Abschnitt wurde die Entwicklung des Anwachsens auf andere Artikel verweisender Zitierungen pro Jahr aufgezeigt. Analog dazu ist auch eine Zunahme der Zitierungen in den einzelnen Artikeln zu beobachten. Es ergibt sich

## Ergebnisse

damit also auch eine Vergrößerung des Literaturverzeichnisses der Einzelpublikationen. Abbildung 19 gibt diese Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses in den Jahren 1949 - 2008 wieder. Während 1949 in einer Publikation noch durchschnittlich 13,52 Quellen erwähnt werden, sind es 1971 bereits 25,17 und 1991 31,27 Verweise. Ein Maximum findet sich 1994 mit 40,09 Literaturverweisen. Im Jahr 2008, dem aktuellsten Jahr der Untersuchung, besteht das Literaturverzeichnis der MG-assozierten Publikationen aus durchschnittlich 36,58 Quellenangaben.

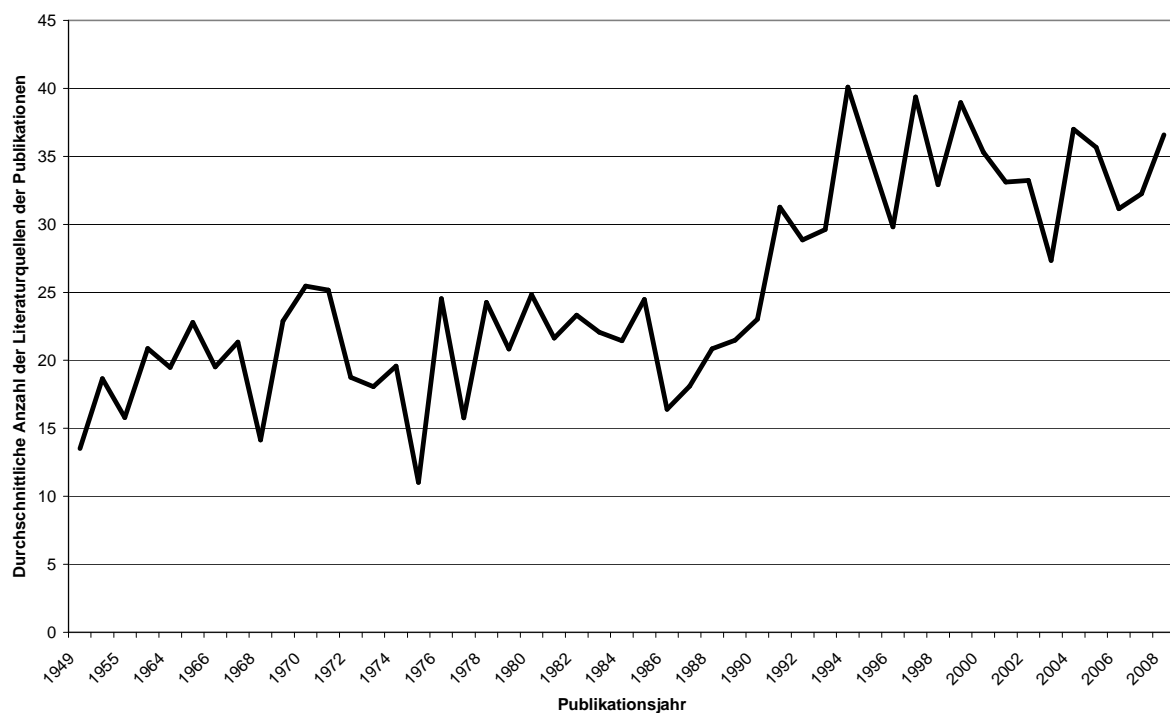


Abb. 19: Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses der Publikationen. Darstellung der durchschnittlichen Anzahl von Quellenverweisen in den Publikationen 1949 - 2008.

### 3.8.3 Zitierungen der Publikationen nach den Erscheinungsjahren

Mit dem ansteigenden Publikationsvolumen ist auch eine Zunahme von Zitationen zu verzeichnen, welche auf Artikel der jeweiligen Publikationsjahre verweisen. Die Abbildung 20 veranschaulicht, wie häufig die in die Analyse eingehenden Artikel aus den verschiedenen Publikationsjahren in absoluten Zahlen zitiert wurden.

Mit Abweichungen in den Jahren 1905 (113 Zitierungen, davon allein 105 von: „The clinical history and post mortem examination of five cases of Myasthenia gravis“ [95]), 1917 (75 Zitierungen) und 1930 (70 Zitierungen) bleibt die Menge an

## Ergebnisse

erhaltenen Zitaten pro Publikationsjahr bis 1934 (340 Zitierungen) bei unter 50 Zitierungen pro Publikationsjahr.

Daraufhin ist ein diskontinuierliches Anwachsen der Zitierungen bis zum Jahr 1953 (603 Zitierungen) zu verzeichnen, welches insbesondere in den Kriegs und frühen Nachkriegsjahren 1942 - 1948 durch eine Zitationsabnahme unterbrochen ist.

Eine deutliche Zunahme folgt im Jahr 1960 (1.172 Zitierungen) und im Jahr 1966 (2.346 Zitierungen). Publikationen des Jahres 1976 werden 4.809 Mal zitiert, dem eine Abnahme der Zitierungen von Publikationen bis auf 1.636 das Publikationsjahr 1989 betreffend folgt.

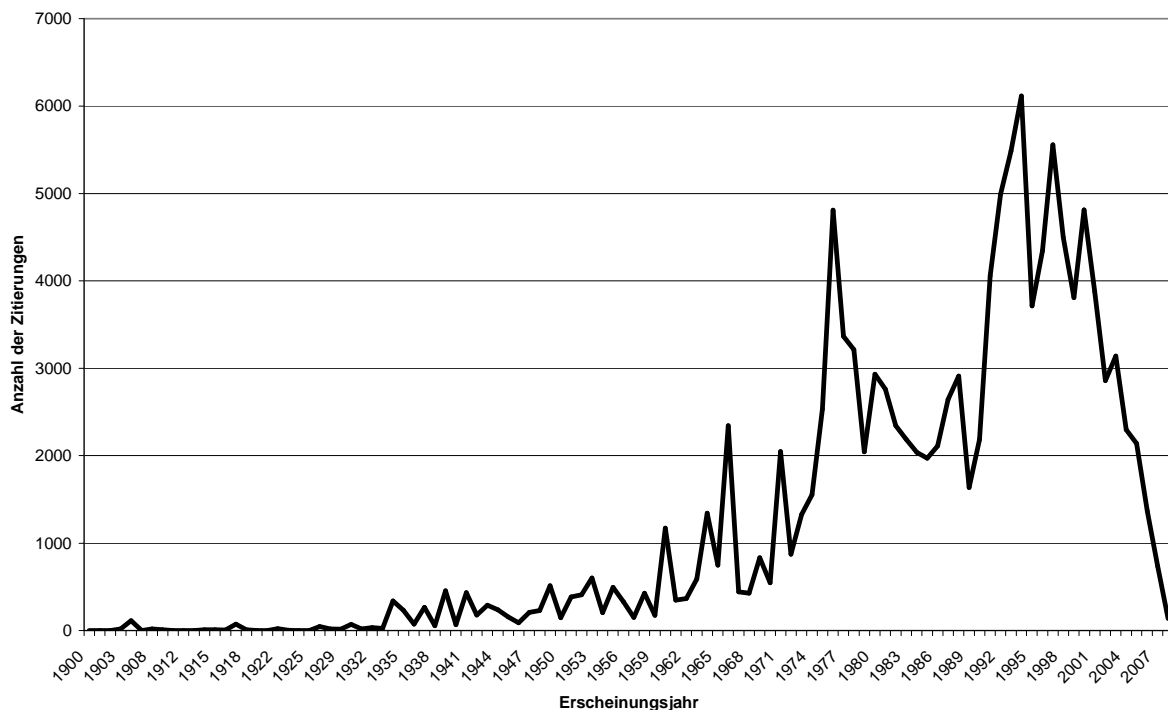


Abb. 20: Gesamtzahl der erhaltenen Zitate der Publikationen pro Publikationsjahr.

Nach einem Anstieg bis zum absoluten Maximum der erhaltenen Zitate pro Publikationsjahr im Jahr 1994 (6.114) ist ein Abfallen der Gesamtzahl der Zitierungen der relativ neueren Publikationen der Jahre bis 2008 (136 Zitierungen) zu beobachten.

### 3.8.4 Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen

Die Analyse der durchschnittlichen Zitationsrate der Artikel aus den jeweiligen Publikationsjahren zeigt die mittlere Anzahl erhaltener Zitierungen pro

## Ergebnisse

Veröffentlichung innerhalb eines Publikationsjahres. Die Untersuchung (siehe Abbildung 21) beginnt aus den in Abschnitt 2.9.4 dargelegten methodischen Gründen erst ab dem Jahr 1949.

Die Verlaufslinie der durchschnittlichen Zitationsrate beginnt 1949 mit durchschnittlich 14,25 Zitierungen und zeigt 1964 mit 34,48 ihr absolutes Maximum. Diesem folgt ein Abfall bis auf 10,55 im Jahr 1967. 1976 wird nochmals eine Zitationsrate von über 30 erreicht (31,03). Ab diesem Zeitpunkt ist eine geringer werdende Zitationsrate bis zu durchschnittlich 9,52 erhaltenen Zitaten 1986 zu vermerken. Dem Anstieg bis 1994 (21,08) folgt ein deutlicher Rückgang der Zitationsrate bis zum aktuellsten Zeitpunkt der Untersuchung im Jahr 2008 (0,35). Die kontinuierliche Verminderung der Zitationsrate im letzten Betrachtungszeitraum ist dabei der relativen Aktualität der jüngsten Artikel geschuldet, da Artikel aus diesen Jahren bisher weniger häufig zitiert wurden.

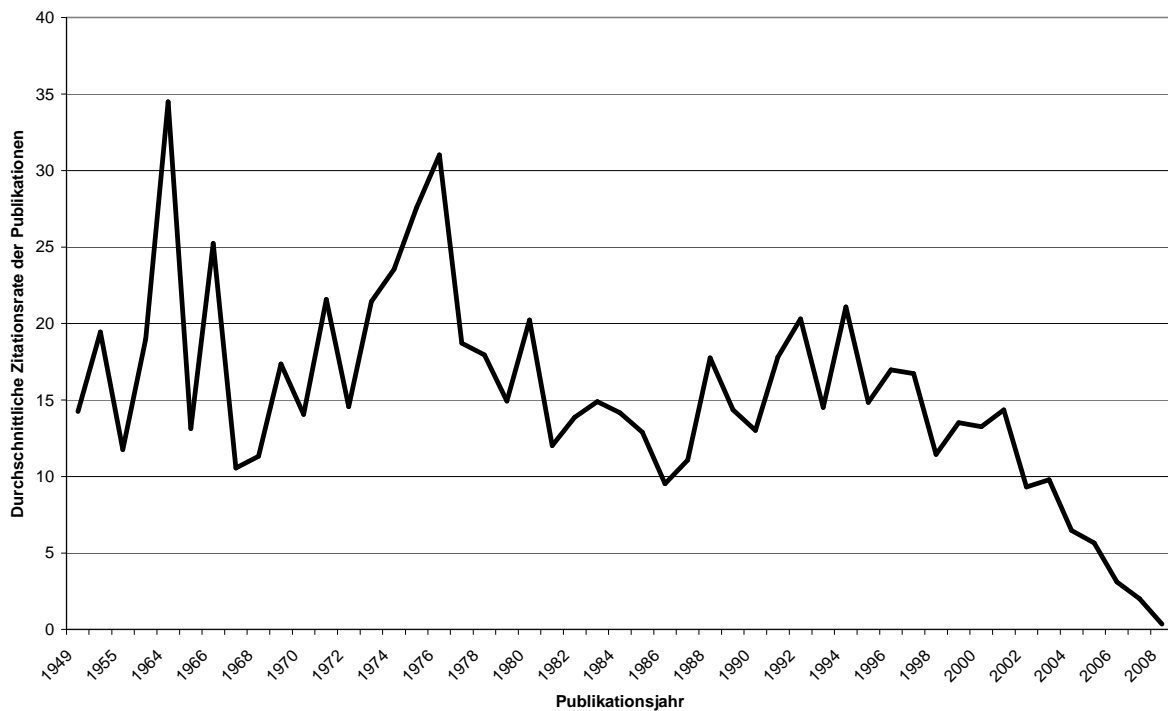


Abb. 21: Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen der Publikationsjahre 1949 - 2008.

### 3.8.5 Meistzitierte Publikationen

#### 3.8.5.1 Meistzitierte Publikationen aus den Erscheinungsjahren 1900 - 2008

Die zehn meistzitierten Publikationen aus dem gesamten Untersuchungszeitraum von 1900 bis 2008 stammen, wie in Tabelle 8 zu ersehen, alle aus den USA. Der mit 965 erhaltenen Zitierungen am häufigsten als Referenz angegebene Artikel ist der in einer Kooperation amerikanischer Wissenschaftler mit zwei australischen Kollegen entstandene und in *Neurology* veröffentlichte „*Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.*“[96]. Die daran beteiligten Amerikaner Lindstrom, Lennon und Seybold sind auch unter den zehn am häufigsten zitierten Autoren zu finden. Der 1994 in *Brain* publizierte niederländische Artikel „*Intravenous immune globulin in the Guillain-Barré syndrome*“[97] wurde 667 Mal zitiert. An dritter Stelle steht mit 638 Zitierungen der von Daniel B. Drachman im *New England Journal of Medicine* verfasste Review „*Myasthenia Gravis*“ [98] aus dem Jahr 1994.

Ebenfalls unter dem Titel „*Myasthenia gravis*“ [99] wurde schon 1978 von Drachman eine Publikation veröffentlicht. Sie erschien in zwei Teilen nacheinander im *New England Journal of Medicine*. Nur deren erster Teil ist mit 371 Zitierungen in Tabelle 8 genannt. Der zugehörige zweite Teil wurde mit 217 Nennungen ebenfalls sehr häufig zitiert. Da die beiden Artikel zu unterschiedlichen Zeitpunkten publiziert wurden, damit jeweils einzeln zitiert werden müssen, können sie in der Liste der häufigstzitierten Publikationen nicht zusammengefasst werden.

#### 3.8.5.2 Meistzitierte Publikationen aus den Erscheinungsjahren 1900 - 1924

Von überwiegend medizinhistorischem Interesse ist die Analyse der Publikationen aus den Anfangsjahren der wissenschaftlichen Forschung zur MG. Tabelle 9 spiegelt die in der Datenbank des WoS verfügbaren, drei häufigstzitierten Artikel aus den Jahren 1900 - 1925 wieder (siehe Tabelle 9). Mit 105 erhaltenen Zitaten ist der 1905 in *Brain* publizierte Artikel „*The clinical history and post mortem examination of five cases of Myasthenia gravis*“ [95] des Engländers Sir Edward Farquhar Buzzard der meistzitierte Artikel der frühen Jahre der wissenschaftlichen Forschung zur MG.

## Ergebnisse

Artikel	Autor	Journal	Jahr	Land	Zit.
Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. [96]	Lindstrom J et al	Neurology	1976	USA / AU	965
Intravenous immune globulin in the Guillain-Barré syndrome [97]	van der Meché, FG	Clin Exp Immunol.	1994	NL	667
Myasthenia Gravis [98]	Drachman DB	N Engl J Med	1994	USA	638
Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. [100]	Weiner HL	Immunol Today	1997	USA	539
Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. [101]	Fambrough DM et al	Science	1973	USA	495
Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement fixing serum globulin fraction in Myasthenia gravis. [102]	Strauss AJL et al	Proc Soc Exp Biol Med	1960	USA	484
Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. [103]	Osserman, KE, Genkins G	Mt Sinai J Med	1971	USA	454
Myasthenia gravis. [104]	Lindstrom J et al	Adv Immunol	1988	USA	385
Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. [105]	Jacobson DL et al	Clin Immunol Immunopathol	1997	USA	382
Myasthenia gravis (1st of 2 parts) [99]	Drachman DB	N Engl J Med	1978	USA	371

Tabelle 8: Meistzitierte Publikationen aus den Jahren 1900 - 2008.

Artikel	Autor	Journal	Jahr	Land	Zit.
The clinical history and post mortem examination of five cases of Myasthenia gravis. [95]	Buzzard EF	Brain	1905	GB	105
Tumors of the Thymus in Myasthenia gravis. [106]	Bell ET	Journal of Nervous and Mental Disease	1917	USA	75
Myasthenia gravis in the seventeenth century. [107]	Guthrie LG	The Lancet	1903	USA	20

Tabelle 9: Meistzitierte Publikationen aus den Jahren 1900-1924.

### 3.8.6 Meistzitierte Journals

Artikel die der Myasthenia gravis assoziiert sind fanden Eingang in 1.291 im WoS indexierte Periodika. In absoluten Zahlen werden am häufigsten Artikel aus *Neurology* zitiert. Insgesamt 10.818 Mal wird auf eine dort veröffentlichte Publikation verwiesen. *Neurology* ist gleichzeitig das Journal mit den meisten Veröffentlichungen zur MG. 6.873 Quellenangaben beziehen sich auf Publikationen der *Annals of the New York Academy of Sciences*. Artikel aus dem *New England Journal of Medicine* werden 5.529 Mal als Referenz angegeben, obwohl dort nur insgesamt nur 88 der MG zugeordnete Beiträge erschienen.

Wie in Abbildung 22 zu erkennen, sind unter den weiteren meistzitierten Journals sowohl neurologisch/neurowissenschaftliche, als auch immunologische Periodika. Mit *The Lancet* (4.337 Zitationen) und *Science* (1.961 Zitationen) sind außerdem Journals vertreten, die ein breiteres medizinisches oder naturwissenschaftliches Spektrum abbilden.

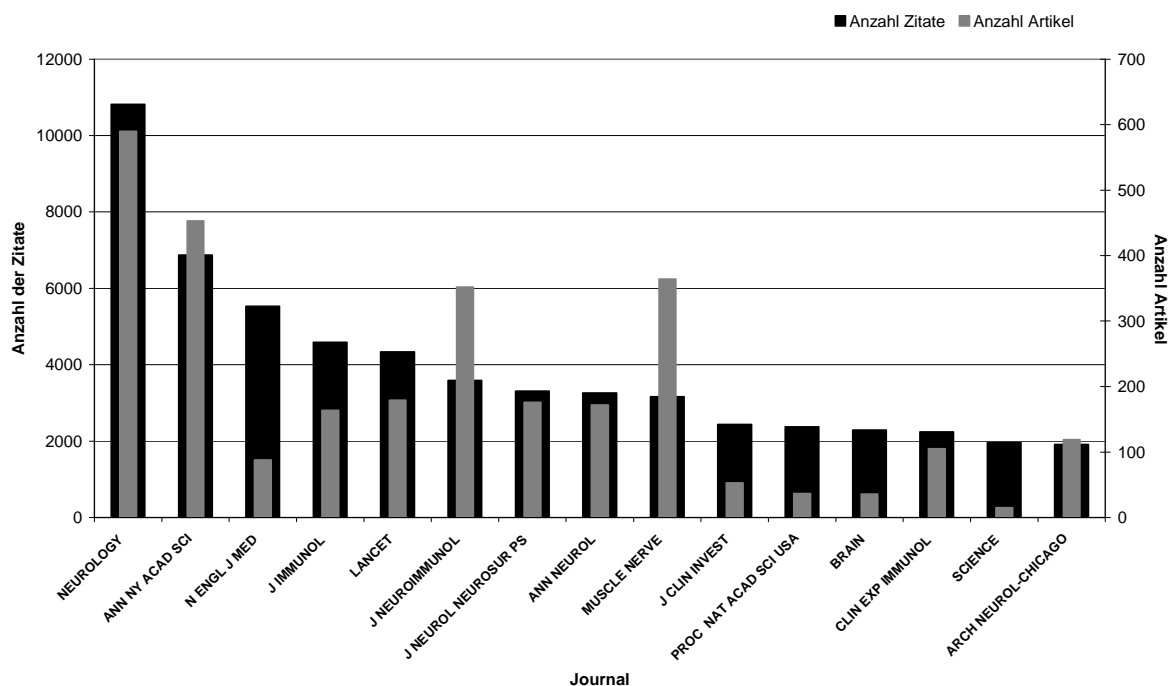


Abb. 22: Meistzitierte Journals und deren Publikationsvolumen.



### 3.8.7 Zitationsraten der meistpublizierenden Journals

Ein anderes Bild ergibt sich, betrachtet man die Zitationsraten der verschiedenen Journals und damit wie häufig die der MG zugeordneten Artikel der Periodika durchschnittlich zitiert wurden.

Die höchsten Zitationsraten zeigen Artikel aus Zeitschriften mit vergleichsweise geringer absoluter Publikationszahl wie den *Proceedings of the National Academy of Sciences* (ZR 64,19), *Brain* (ZR 63,5), dem *New England Journal of Medicine* (ZR 62,83), dem *Journal of Clinical Investigation* (ZR 45,98), *Clinical Immunology and Immunopathology* (ZR 33,64) und *The American Journal of Medicine* (ZR 29,71).

Erst dann folgen die zur MG meistpublizierenden und in Abbildung 23 dargestellten Journals. Unter diesen erreichen Publikationen des *Journal of Immunology* eine Zitationsrate von 27,78, Artikel aus *The Lancet* 24,23. Es folgen *Clinical and Experimental Immunology* (ZR 21,33), die *Annals of Neurology* (ZR 18,99), das *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (ZR 18,82). *Neurology*, das meistpublizierende und in absoluten Zahlen hinsichtlich der MG meistzitierte Journal weist eine Zitationsrate von 18,34 auf. Die höchste Zitationsrate unter den deutschen Publikationen im Untersuchungsfeld erreichte die *Deutsche Medizinische Wochenschrift* mit einer Zitationsrate von 6,08.

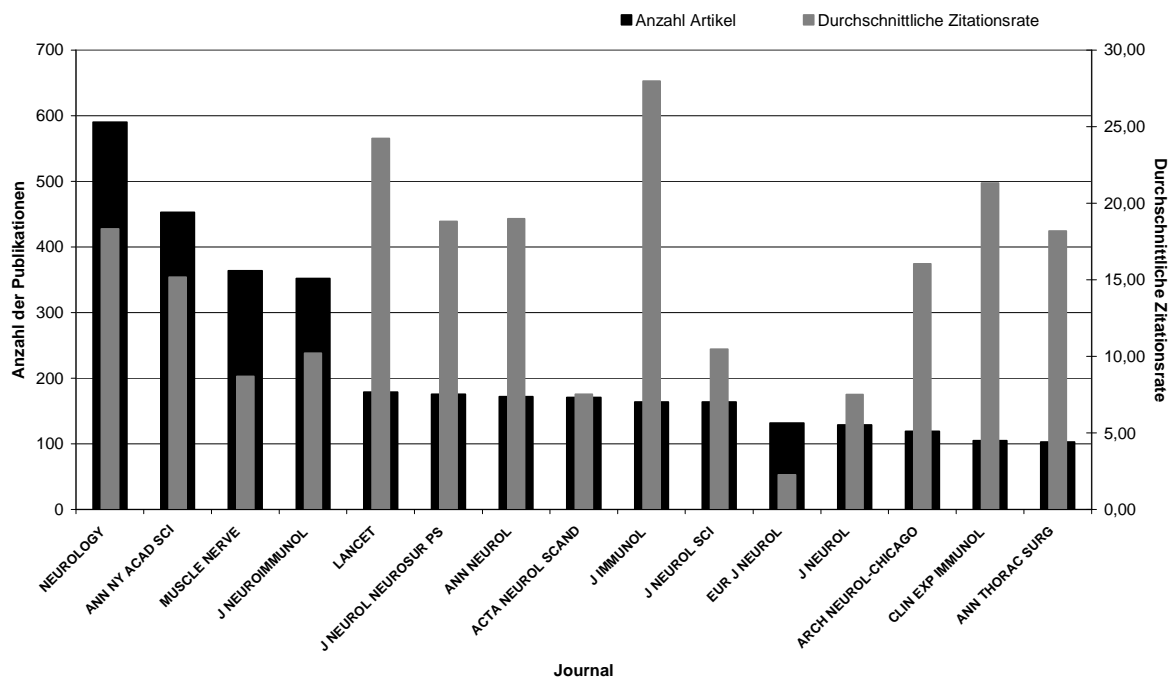


Abb. 23: Zitationsraten der meistpublizierenden Journals.

## Ergebnisse

### 3.8.8 Journal Impact Factor und Immediacy Index der Periodika

Der Impact Factor wissenschaftlicher Journals gibt, wie in Absatz 2.2.1 ausführlich dargestellt, die Relation an, wie häufig Veröffentlichungen eines Journals in Bezug auf die Zahl der dort publizierten Artikel von anderen Zeitschriften zitiert wurden. Er kann damit als Maß für die Angesehenheit und Wertschätzung der Periodika betrachtet werden. Abbildung 24 zeigt den im Jahr 2009 erschienenen Impact Factor des Jahres 2008 der in Absatz 3.4 ermittelten, zum Themengebiet der der MG meistpublizierenden Journals. Er bezieht sich jedoch auf alle Publikationen dieser Journals und ist nicht beschränkt auf spezifische Artikel zur Myasthenia gravis.

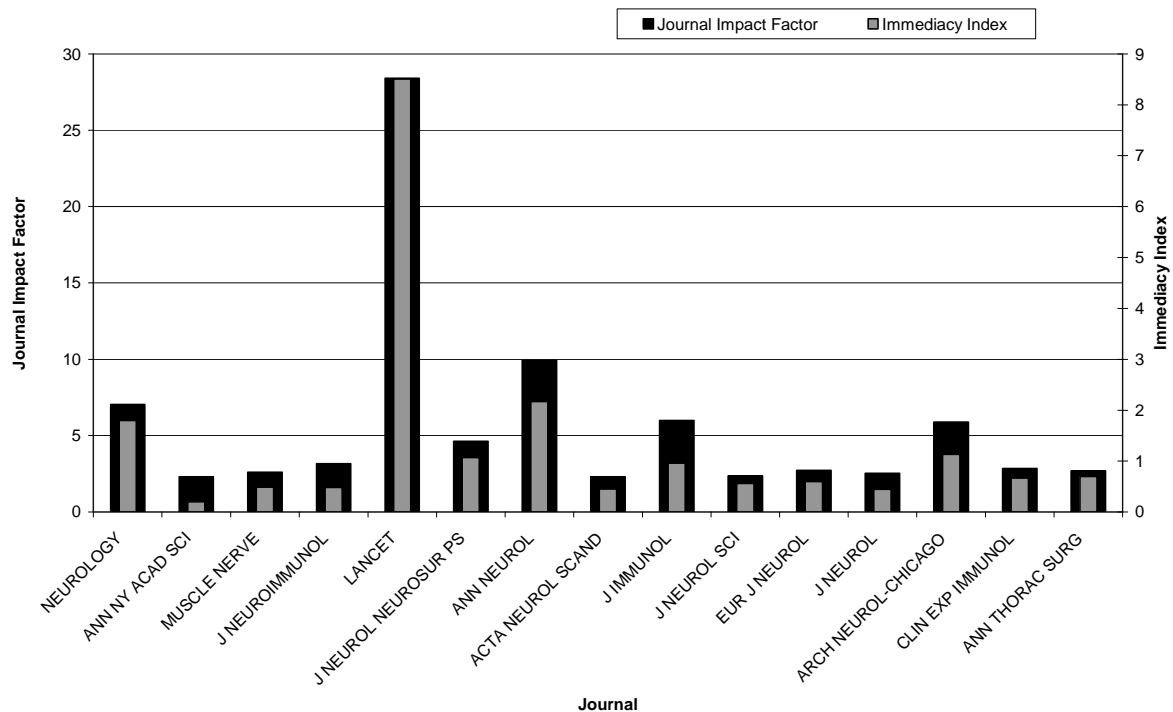


Abb. 24: Impact Factor und Immediacy Index 2008 der meistpublizierenden Journals. Die Reihenfolge entspricht von links nach rechts in absteigender Reihenfolge der Anzahl der Publikationen der Journals zur MG (siehe auch Diagramm 8).

Den höchsten Impact Factor unter diesen Periodika weist mit 28,41 das bereits seit 1823 existierende Journal *The Lancet* auf. In deutlicher Distanz folgen die *Annals of Neurology* (9,94) und *Neurology* (7,05), welches in dieser Untersuchung die meisten Veröffentlichungen zur MG beitrug. An vierter Stelle ist das *Journal of Immunology* mit einem Impact Factor von 6 zu nennen.

## Ergebnisse

Der Immediacy Index (Unmittelbarkeitsfaktor) als bibliometrisches Maß ergänzt die Aussagekraft des Impact Factors der Periodika. Er zeigt an, wie schnell sich die Informationen der Publikationen eines Journals verbreiten. Seine Berechnung erfolgt durch die Division der Anzahl der bereits im Jahr der Veröffentlichung erhaltenen Zitierungen der Publikationen einer Zeitschrift durch die Gesamtanzahl der zitierbaren Publikationen dieser Zeitschrift im selben Jahr (siehe auch Abschnitt 2.2.2). Der Immediacy Index des Jahres 2008 ist ebenfalls in Abbildung 24 exemplarisch für die zur MG meistpublizierten Journals angeführt. Dabei wird auffällig, dass die Periodika mit einem höheren Impact Factor ebenso einen höheren Immediacy Index aufweisen. Auch in Bezug auf die Schnelligkeit der Verbreitung ihrer Information zeigen *The Lancet* (8,51), die *Annals of Neurology* (2,17) und *Neurology* (1,8) besonders hohe Werte auf.

### 3.8.9 Cited half-life der Journals

Das „cited half-life“ misst die Anzahl von Jahren, in der ein Journal die Hälfte aller bis dato vorliegenden Zitationen erreicht hat. Es kann daher als ein ergänzendes Maß für die längerfristige Bedeutung der Publikationen der Periodika dienen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die, hinsichtlich ihrer Veröffentlichungen zur MG meistzitierten Journals ermittelt (siehe Abbildung 22). Wird nun das cited half-life des Jahres 2008 der Publikationen betrachtet, so fällt eine doch große Varianz auf. Während die Publikationen der *Acta Neurologica Scandinavica* eine durchschnittliche Halbwertszeit von 9,9 Jahren aufweisen, wird die Hälfte der erhaltenen Zitationen des *European Journal of Neurology* bereits nach 3,3 Jahren erreicht. Das meistpublizierende Journal *Neurology* zeigt ein cited half-life von 7,6 Jahren. Auch die durchschnittliche Halbwertszeit der Publikationen aller fünfzehn meistzitierten Journals liegt bei 7,6 Jahren.

### 3.8.10 Zitationen und Zitationsraten der Publikationsländer

Betrachtet man die erhaltenen Zitationen der Veröffentlichungen hinsichtlich ihrer Publikationsländer, so wird deutlich, dass die meistpublizierenden Länder auch das Gros der absoluten Anzahl von Referenzen erhalten.

Die 2.745 in den Vereinigten Staaten publizierten Veröffentlichungen erhielten so insgesamt 54.946 Zitate. Mit deutlich weniger Zitationen folgen Publikationen aus

## Ergebnisse

den EU-Ländern Großbritannien (13.978), Deutschland (9.088), Schweden (6.060) und Italien (5.447). Meistzitiertes Publikationsland in Fernost ist Japan mit 4.851 Zitationen, im Nahen Osten Israel mit 3.966 Zitationen.

In der verzerrten Visualisierung der Kartenanamorphote in Abbildung 25 führt dies dann zu einer stark vergrößerten Darstellung dieser Länder. Die Anamorphote verdeutlicht auch das geringe internationale Echo auf die in Russland publizierte Forschung. Nur insgesamt 18 Zitationen verweisen auf eine russische Quelle. Von publizistischer Relevanz auf dem südamerikanischen Kontinent sind Brasilien (213) und Argentinien (279), auf dem afrikanischen Kontinent Südafrika (106).

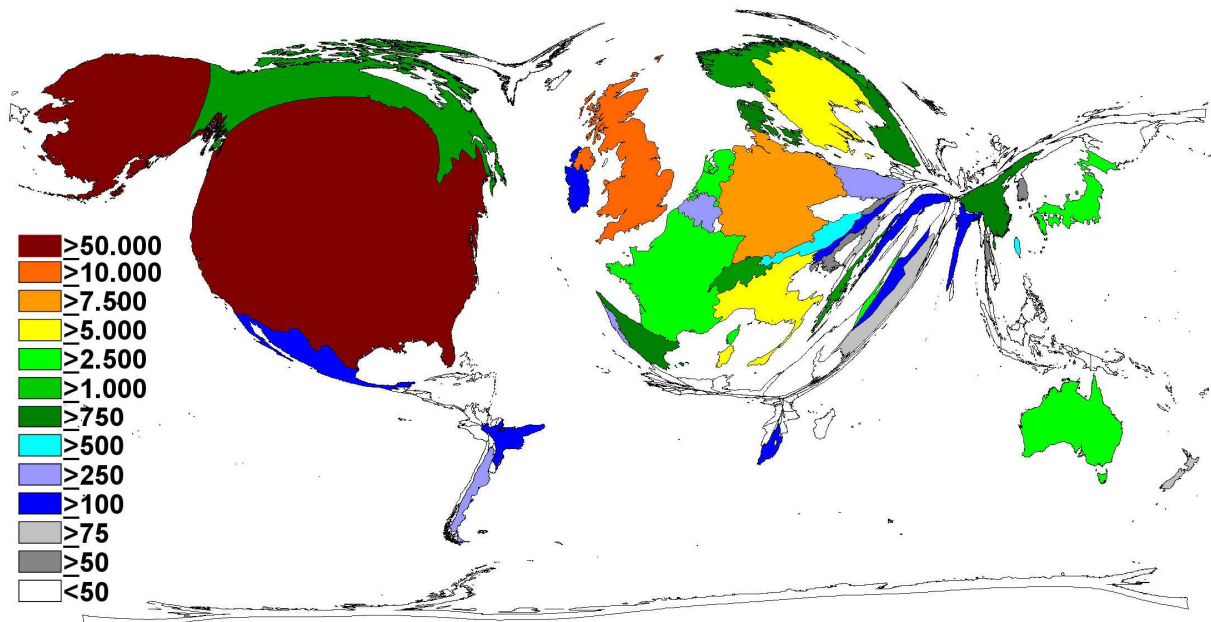


Abb. 25: Kartenanamorphote. Erhaltene Zitationen der Publikationsländer.

Interessanter als die absoluten Zitationssummen einzelner Länder sind die Zitationsraten der publizierenden Staaten. Diese drücken aus, wie viele Zitationen ein Artikel aus einem Publikationsland im Durchschnitt erhalten hat. Tabelle 10 zeigt die Summe der erhaltenen Zitationen der Publikationsländer, deren Publikationsvolumen und die resultierende Zitationsrate. Dabei wird auffällig, dass nicht die meistpublizierenden Länder die durchschnittlich meisten Zitationen pro Artikel erhalten. Die höchsten Zitationsraten haben Veröffentlichungen aus Australien (23,28) und Finnland (22,43), erst dann die meistpublizierenden USA (20,02). Artikel

## Ergebnisse

aus Schweden (18,25), den Niederlanden (17,76), Israel (14,58) und Kanada (14,13) wurden durchschnittlich häufiger zitiert als deutsche Publikationen (13,15).

Publikationsland	Zitationen	Artikel	ZR	Publikationsland	Zitationen	Artikel	ZR
01. USA	54946	2745	20,02	11. Kanada	2346	166	14,13
02. GB	13978	831	16,82	12. Norwegen	1871	174	10,75
03. Deutschland	9088	691	13,15	13. Griechenland	1842	160	11,51
04. Schweden	6060	332	18,25	14. Schweiz	1114	98	11,37
05. Italien	5447	510	10,68	15. Finnland	987	44	22,43
06. Japan	4851	702	6,91	16. China	946	140	6,76
07. Frankreich	4706	447	10,53	17. Spanien	844	171	4,94
08. Niederlande	4281	241	17,76	18. Dänemark	750	50	15
09. Israel	3966	272	14,58	19. Österreich	723	60	12,05
10. Australien	2933	126	23,28	20. Taiwan	554	76	7,29

Tabelle 10: Erhaltene Zitationen der meistpublizierenden Publikationsländer, Publikationsvolumen und resultierende Zitationsrate (ZR).

Vergleichsweise selten wurden japanische Artikel zitiert. Die 702 Publikationen wurden nur 4.851 Mal als Referenz angegeben, was einer Zitationsrate von 6,9 entspricht.

Die Kartenanamorphote in Abbildung 26 verbildlicht die Zitationsraten der zur MG publizierenden Länder der Welt. Insbesondere im Vergleich zu Abbildung 25 werden hier die in Beziehung zur ihren absoluten Zitationssummen verhältnismäßig kleineren Zitationsraten der USA und Großbritanniens sichtbar. Auch die große Bedeutung der in vielen EU-Staaten publizierten Literatur kann gut ersehen werden. Der fernöstliche Raum spielt außer den ebenfalls nur wenig zitierten Staaten China (6,76) und dem schon erwähnten Japan keine nennenswerte Rolle. Ebenso verhält es sich mit Südamerika, wo nur Artikel aus Argentinien (7,34) und Brasilien (3,49) selten zitiert wurden, wie auch mit Afrika, wo Publikationen aus Südafrika durchschnittlich 3,42 Mal als Referenz angegeben wurden.

## Ergebnisse

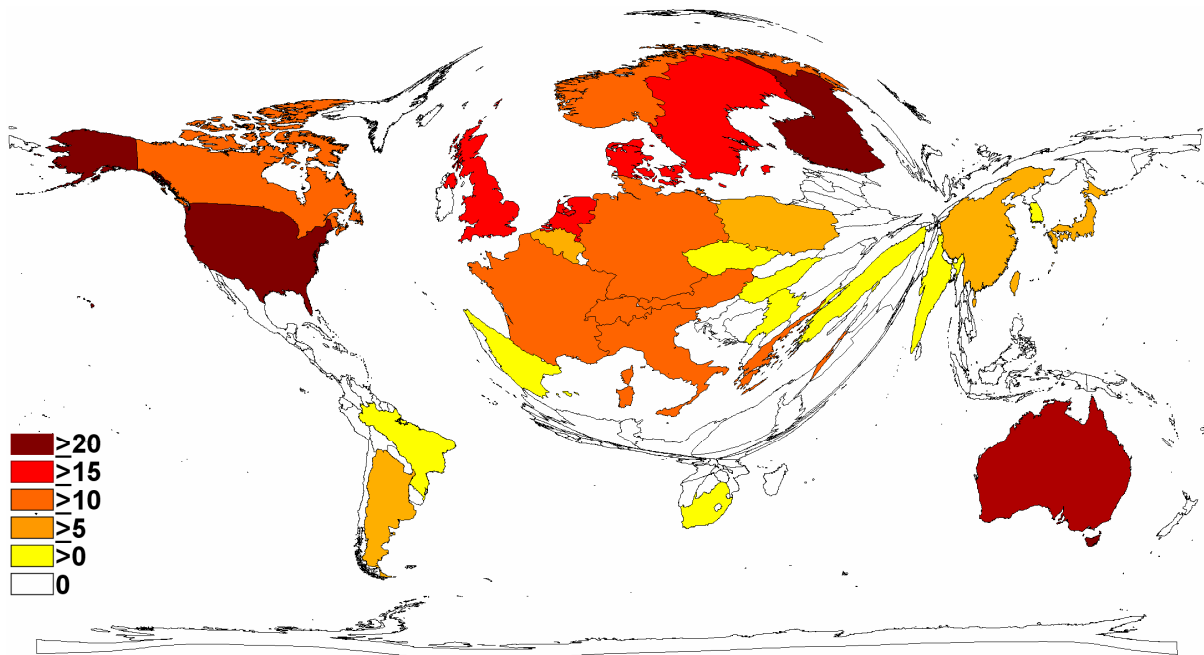


Abb. 26: Kartenanamorphote. Zitationsrate der Publikationsländer.

### 3.8.11 Modifizierter H-Index der Publikationsländer

Der von J. Hirsch beschriebene Hirsch-Index (H-Index) wurde im Jahr 2005 als weiteres Maß der Quantifizierung wissenschaftlicher Leistung von Autoren eingeführt. Seine Berechnung und seine Relevanz sind in Abschnitt 2.2.4 ausführlich dargestellt. In dieser Untersuchung wird der H-Index modifiziert (siehe Abschnitt 2.9.6) und auf die Publikationsländer angewandt. Auch hier kann der Index die Breite hoch zitierter Artikel erfassen und gleichzeitig ausschließen, dass abweichende, sehr hoch zitierte Arbeiten den zitationsbasierten Eindruck der Gesamtforschungsleistung unverhältnismäßig stark verzerren.

Es zeigt sich bei der Untersuchung der modifizierten H-Indices eine ähnliche Rangfolge wie bei den vorangegangenen Länderuntersuchungen. Den höchsten Index weisen mit 99 die USA auf. Das heißt, 99 der amerikanischen Publikationen wurden mindestens 99 Mal zitiert. Großbritannien lässt sich ein H-Index von 55 zuordnen. Es folgen Deutschland (48), Italien (36), Frankreich (33), Japan (31) und die Niederlande(31).

### **3.9 Autorenanalysen**

Es konnten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 19.216 an der Verfassung der untersuchten 9.775 Publikationen beteiligte Autoren im Datenmaterial des ISI – Web of Science identifiziert werden. Dabei konnte jeder Publikation mindestens ein Autor zugeordnet werden. Die folgenden Untersuchungen analysieren neben der Zahl der an einer Publikation durchschnittlich beteiligten Autoren das Publikationsvolumen, die Zitationen, die durchschnittlichen Zitationsraten, die H-Indices sowie die Kooperationsbeziehungen und die Zitationsmuster der meistpublizierenden und meistzitierten Autoren.

#### **3.9.1 Durchschnittlich an einer Publikation beteiligte Autoren**

Im Durchschnitt waren in den Jahren 1949 - 2008 an jeder Publikation 3,47 Autoren beteiligt. Dabei zeigt sich im Zeitverlauf jedoch eine deutliche Zunahme der Anzahl der Autoren pro Veröffentlichung. Waren es 1955 noch durchschnittlich jeweils 1,81 Autoren und 3,06 im Jahr 1975, waren es 1995 bereits 4,42. Im letzten Jahr der Untersuchung hatten durchschnittlich 4,99 Autoren Anteil an der Publikation eines Artikels. Da bis 1949 in keinem Jahr mehr als 30 Artikel publiziert wurden, ist eine hinreichend valide Aussage zu diesem Zeitraum nicht zu treffen [80]. Eine Darstellung des Anstiegs der durchschnittlich an einer Publikation beteiligten Autoren zeigt Abbildung 27.

## Ergebnisse

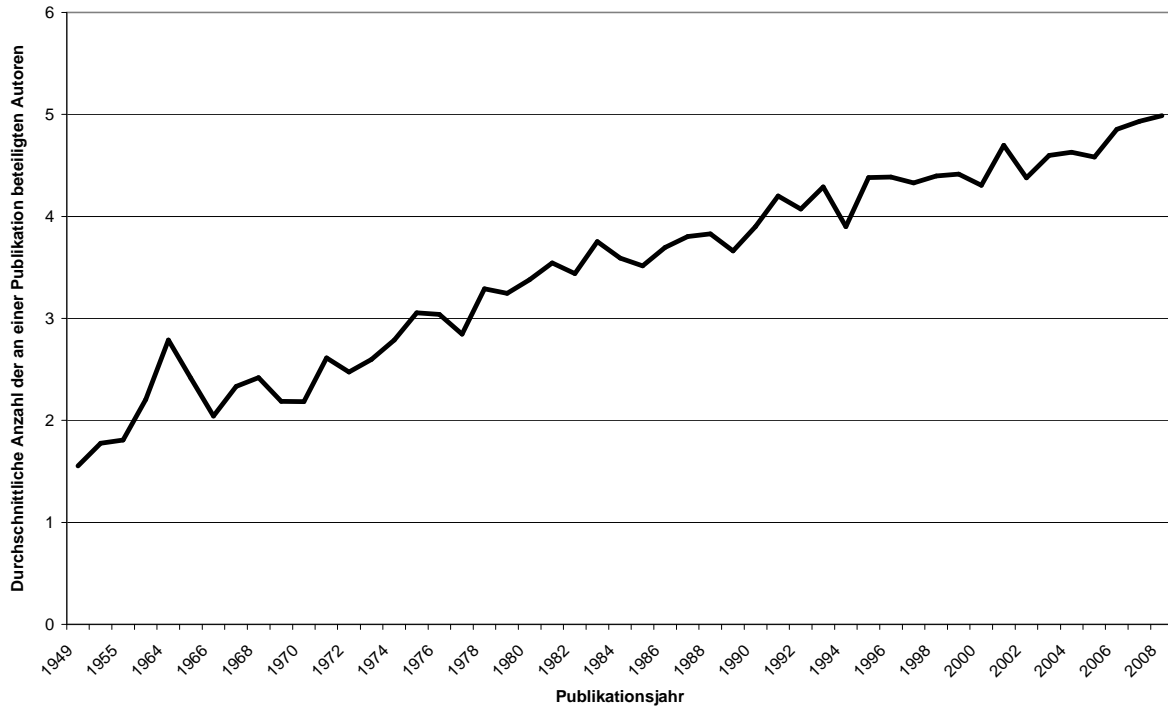


Abb. 27: Anzahl der durchschnittlich an einer Publikation beteiligten Autoren.

### 3.9.2 Meistpublizierende Autoren

14.274 Autoren (74,28 Prozent) waren jeweils nur an einer Veröffentlichung beteiligt, 2.443 Autoren (12,71 Prozent) an zweien. Mehr als 10 Publikationen veröffentlichten nur 358 Autoren (1,86 Prozent), mehr als 50 Artikel können 34 Autoren (0,18 Prozent) vorweisen. Abbildung 28 zeigt die meistpublizierenden Autoren und ihren Anteil als Erst-, Senior-, oder Koautor.

*Angela Vincent*, emeritierte Professorin für Neuroimmunologie der Universität Oxford ist Autorin von 247 Veröffentlichungen, davon 64 als erste Autorin, 79 als letzte Autorin und 104 als Koautorin. Ihr ehemaliger Kollege, *John Newsom-Davis* († 2007), Professor für klinische Neurologie der Universität Oxford publizierte insgesamt 174 Artikel. Der Präsident der World Federation of Neurology, *Johan Aarli* von der norwegischen Universität Bergen ist an 120 Veröffentlichungen beteiligt. *Ann Kari Lefvert* († 2007) vom Zentrum für Molekularmedizin des schwedischen Karolinska Instituts weist 117 Publikationen auf. 108 Veröffentlichungen sind *Nick Willcox* zuzuordnen, auch er arbeitet am Department of Clinical Neurology der Universität Oxford.



## Ergebnisse

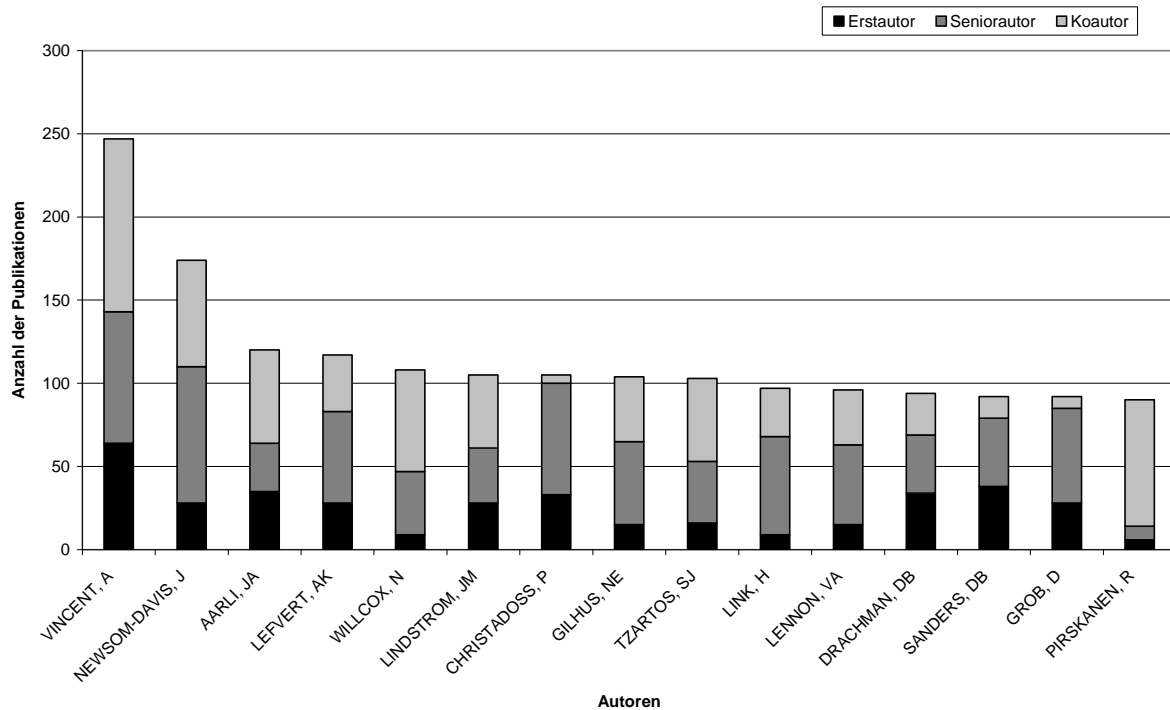


Abb. 28: Meistpublizierende Autoren. Erst-, Senior- und Koautorenschaft.

### 3.9.3 Meistzitierte Autoren

Die Betrachtung der Zitationen der Autoren ergibt ein vom Publikationsvolumen der Autoren verschiedenes Bild. Tabelle 11 zeigt im Überblick die erhaltenen Zitierungen, die Publikationszahl und die resultierenden Zitationsraten der meistzitierten Autoren. Häufigstzitiertes Autor ist mit 6.854 Zitationen Jon M. Lindstrom, Professor für Neurowissenschaften an der University of Pennsylvania in Philadelphia, USA. Seine Publikation „*Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value*“ [96] wurde allein 965 Mal zitiert und stellt damit auch die häufigstzitierte Publikation aller hier untersuchten Veröffentlichungen dar. Es folgen die beiden Autoren mit den meisten Publikationen, *Angela Vincent* (5.905 Zitationen) und *John Newsom-Davis* (5.046 Zitationen) von der Oxford University in Großbritannien. Die Publikationen von *Vanda A. Lennon*, Professorin für Neurologie und Immunologie an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, USA wurden 4.690 Mal zitiert, die von *Daniel Drachman*, Professor an der Medical School der Johns Hopkins University in Baltimore, Maryland, USA 4.428 Mal.

Nicht unter den 15 meistpublizierenden Autoren vertreten sind *Marjorie Seybold* (2.899 Zitationen, 28 Publikationen), die an der University of California in San Diego,

## Ergebnisse

USA tätig war und *Kermit E. Osserman* († 1972, 2.718 Zitationen, 56 Publikationen) der am Mount Sinai Hospital in New York, USA arbeitete.

Autor	Zitationen	Publikationen	Zitationsrate
LINDSTROM, JM	6854	105	65,28
VINCENT, A	5905	247	23,91
NEWSOM-DAVIS, J	5046	174	29,00
LENNON, VA	4690	96	48,85
DRACHMAN, DB	4428	94	47,11
SEYBOLD, ME	2899	28	103,54
OSSERMAN, KE	2718	56	48,54
LINK, H	2225	97	22,94
ENGEL, AG	2218	30	73,94
LAMBERT, EH	2110	33	63,94
GROB, D	2059	92	22,38
TZARTOS, SJ	2033	103	19,74
LEFVERT, AK	2020	117	17,26
WILLCOX, N	1958	108	18,13
TOYKA, KV	1782	62	28,74

Tabelle 11: Meistzitierte Autoren, Publikationszahlen und resultierende Zitationsraten.

### 3.9.4 Zitationsraten der Autoren

Die Zitationsrate der Publikationen eines Autors als Quotient der insgesamt erhaltenen Zitierungen und des insgesamt veröffentlichten Volumens wird in Abbildung 29 für die meistzitierten Autoren dargestellt. Die Zitationsrate bezieht sich nur auf die untersuchten Publikationen der Autoren zur MG. Tabelle 11 bietet einen direkten Vergleich von Publikationszahl, Zitationen und resultierender Zitationsrate.

Die höchste Zitationsrate weist mit 103,54 *Marjorie Seybold* auf. Es folgen *Andrew G. Engel*, Professor für Neurologie an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, USA mit 73,94 und *Jon M. Lindstrom* (ZR 65,28), der in absoluten Zahlen häufigstzitierte Autor. Die meistpublizierenden Autoren *Angela Vincent* und *Jon Newsom-Davis* weisen mit 23,91 beziehungsweise 29,0 geringere Zitationsraten auf. Unter den deutschen Wissenschaftlern nimmt der Direktor der Universitätsklinik für Neurologie der Universität Würzburg, *Klaus V. Toyka* die führende Stellung hinsichtlich der durchschnittlichen Zitationen seiner Publikationen ein. Mit einer Zitationsrate von 28,74 steht er im weltweiten Vergleich des untersuchten Materials an 10. Stelle.

## Ergebnisse

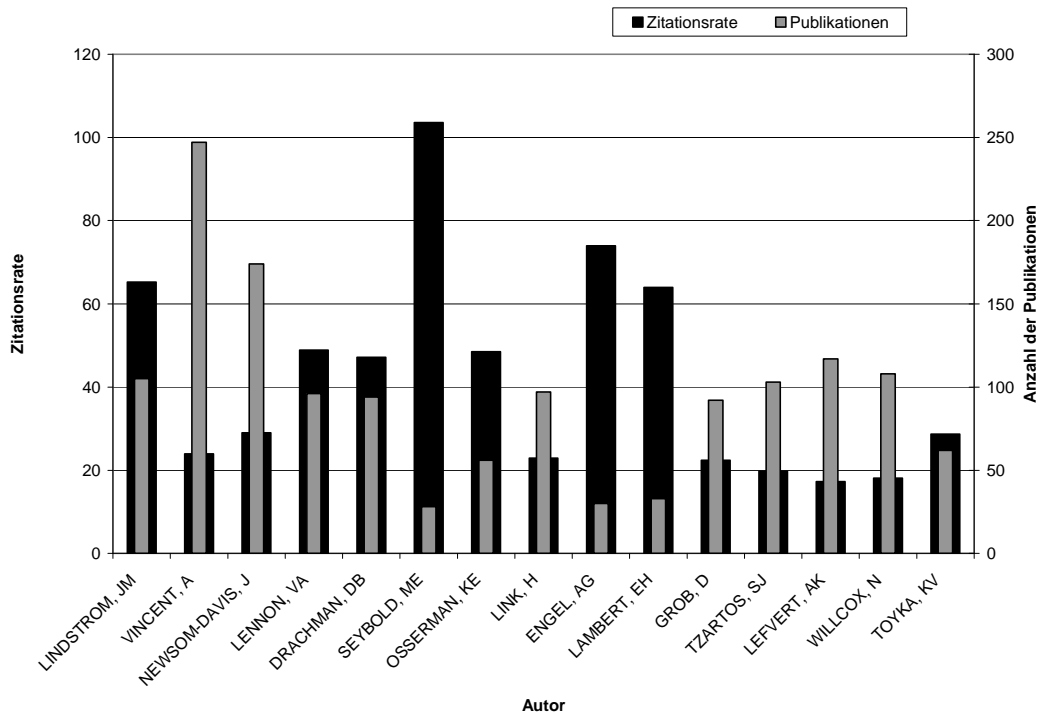


Abb. 29: Durchschnittliche Zitationsraten der meistzitierten Autoren und deren Publikationsvolumen. Die Reihenfolge der Autoren von links nach rechts entspricht den erhaltenen Gesamtzitationen in absteigender Reihenfolge. (siehe Tabelle 11).

### 3.9.5 Selbstzitationen der Autoren

Die Analyse des Anteils der Selbstverweise der Autoren auf vorangegangene eigene Publikationen bezieht sich auf die in Abschnitt 3.9.3 ermittelten Gesamtzitationen der Autoren.

In Abbildung 30 sind die Selbstzitationen der zehn meistzitierten Autoren sowohl in absoluter Anzahl dargestellt, als auch ihr prozentualer Anteil an den Gesamtzitationen (Selbstzitationsrate). Der mittlere Anteil der Selbstzitationen aller zehn Autoren beträgt 3,06 Prozent.

Die in absoluten Zahlen meisten Selbstnennungen weisen *Angela Vincent* (277 Selbstzitationen), *Jon M. Lindstrom* (197 Selbstzitationen) und *John Newsom-Davis* (180 Selbstzitationen) auf.

In Bezug auf die große Anzahl insgesamt erhaltener Zitationen bedeutet das für *Lindstrom* und *Newsom-Davis* aber Selbstzitationsraten von nur 2,78 Prozent beziehungsweise 3,65 Prozent. Die Selbstzitationsrate von *Angela Vincent* liegt bei 4,69 Prozent. Die insgesamt höchste Selbstzitationsrate der zehn Autoren weist der

## Ergebnisse

Schwede *Hans Link* auf 150 oder 6,7 Prozent der 2.225 Zitationen sind Selbstnennungen des Autors.

Besonders niedrige Selbstzitationsraten zeigen *Marjorie Seybold* (0,72 Prozent) und *Kermit E. Osserman* (1,58 Prozent). *Edward H. Lambert*, der 1956 mit seinen Kollegen L. M. Eaton und E. D. Rooke das heute Lambert-Eaton-Syndrom genannte Krankheitsbild umfassend beschrieb [108] (siehe auch Abschnitt 1.6), weist ebenfalls einen unterdurchschnittlichen Anteil von Selbstverweisen auf (1,66 Prozent).

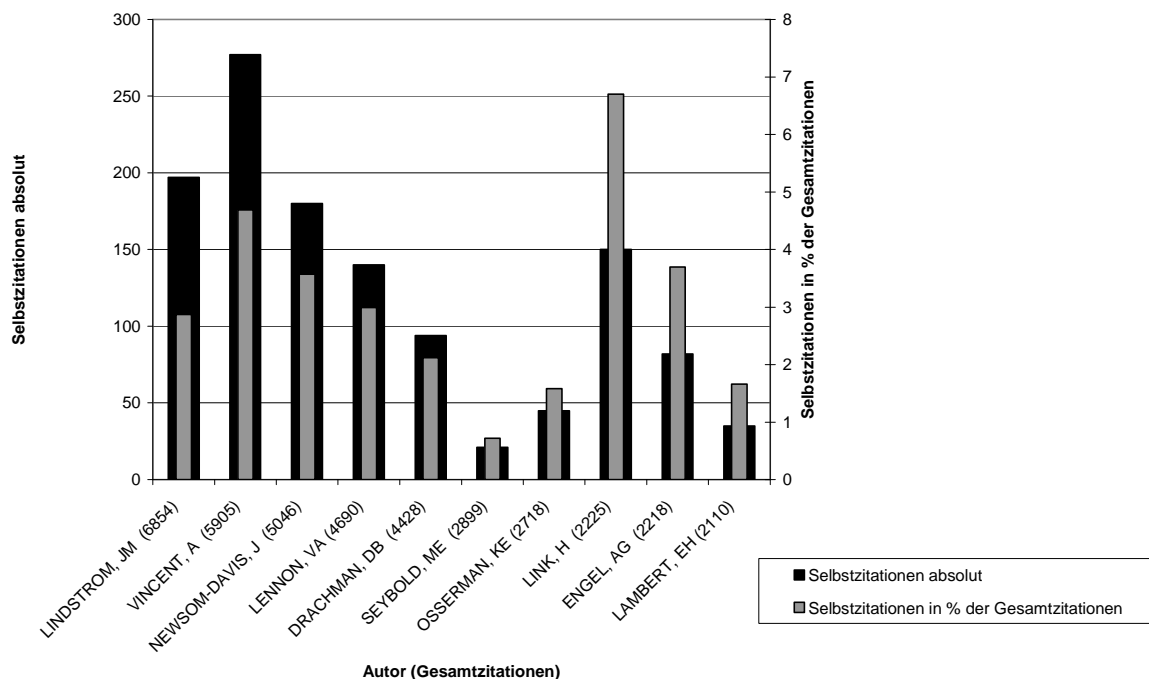


Abb. 30: Selbstzitationen der Autoren, absoluter und prozentualer Anteil an den Gesamtzitationen. In Klammern: Gesamtzitationen des jeweiligen Autors.

### 3.9.6 H-Indices der Autoren

Der Hirsch-Index (H-Index) ist eine Möglichkeit die wissenschaftliche Leistung von Autoren szientometrisch anhand von Publikationszahlen und Zitierungshäufigkeit zu erfassen.

Der Index ermöglicht es die Breite der häufig zitierten Artikel eines Autors zu erfassen und dabei auszuschließen, dass einzelne, sehr hoch zitierte Arbeiten das Abbild der Gesamtforschungsleistung zu stark verzerren. Eine ausführliche Beschreibung der Methode der Ermittlung des Indexes ist in Abschnitt 2.2.4 zu finden.

## Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Autoren mit den höchsten der H-Indices finden sich weit überwiegend die Namen derjenigen Wissenschaftler, welche auch unter den meistpublizierenden und meistzitierten Autoren zu finden sind. Abbildung 31 zeigt die 15 Publizierenden mit den höchsten H-Indices im Vergleich zu ihrem absoluten Publikationsvolumen.

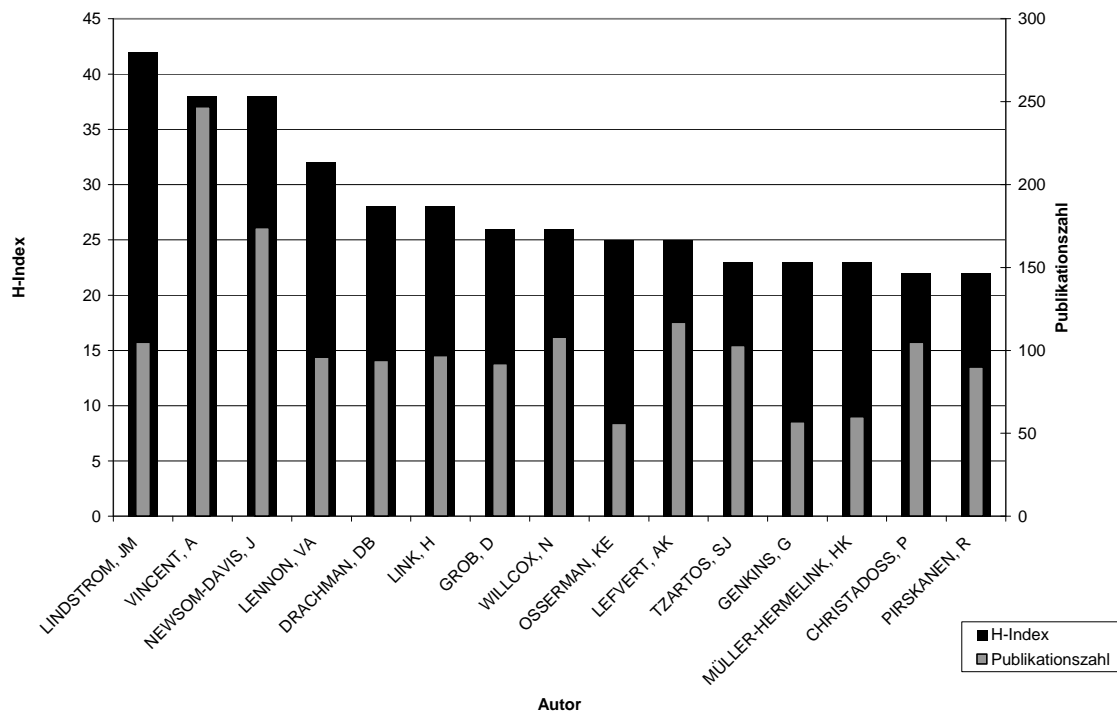


Abb. 31: Autoren mit den höchsten H-Indices und ihr Publikationsvolumen.

Den höchsten H-Index weist dabei *Jon M. Lindstrom* auf. Sein Index von 42 bedeutet, dass 42 seiner Publikationen mindestens 42 Mal zitiert wurden. Der H-Index von *Angela Vincent* und *John Newsom-Davis* liegt bei 38. Der deutsche Wissenschaftler mit dem höchsten H-Index ist *Hans K. Müller-Hermelink*, der Leiter des Instituts für Pathologie der Universität Würzburg. Sein H-Index beträgt 23 bei insgesamt 60 identifizierten MG- assoziierten Publikationen.

Der durchschnittliche H-Index aller 19.216 identifizierten Autoren liegt bei 1,17. Insgesamt nur 22 (0,11 Prozent) der Autoren können einen H-Index von mindestens 20 vorweisen. 104 Publizierenden (0,54 Prozent) lässt sich ein H-Index von 10 - 19 zuordnen, einen H-Index von 5 - 9 haben 378 Autoren (1,97 Prozent). 4256 Autoren (22,15 Prozent) haben einen H-Index von 0. Ihre Artikel weisen also im untersuchten Datenvolumen keine Zitationen auf.

### 3.9.7 Kooperationsbeziehungen bei gemeinsamen Publikationen

Die Analyse der Kooperationsbeziehung zwischen den Autoren zeigt fünf besonders hervorzuhebenden Gruppen von Wissenschaftlern. Abbildung 32 zeigt deren Beziehungen grafisch auf. Verbunden sind dabei jeweils zwei Autoren anhand ihrer gemeinsamen Publikationen. Der Schwellenwertwert zur Darstellung ist jeweils eine Anzahl von mindestens 10 gemeinsamen Veröffentlichungen. Die in Klammern gesetzten Zahlenwerte geben in ihrer Reihenfolge die Gesamtzahl der Publikationen des Autors, seine Erstautorenschaften sowie seine Seniorautorenschaften an.

Die beiden Autoren die am häufigsten gemeinsam publizierten sind *John Newsom-Davis* und *Angela Vincent* von der Universität Oxford. 113 Veröffentlichungen verbinden die britischen Wissenschaftler. Sie waren beide Teil einer Oxforder Gruppe, zu der auch *Nick Wilson* und *David Beeson* vom dortigen Weatherall Institute of Molecular Medicine gehörten. *Newsom-Davis* veröffentlichte mit *Willcox* 62 und mit *Beeson* 33 Publikationen, *Vincent* mit *Willcox* 57 und mit *Beeson* 50 Publikationen.

Die zweithäufigste Zusammenarbeit lässt sich den Norwegern *Johan Aarli* und *Nils E. Gilhus* von der Universität Bergen zuordnen. 73 gemeinsame Publikationen konnten identifiziert werden. Beide veröffentlichten außerdem häufig mit den Forschern *Roald Matre* und *Geir O. Skeie* derselben Universität.

Eine weitere wichtige Gruppe stellen die deutschen Wissenschaftler um den Würzburger Pathologen *Hans K. Müller-Hermelink* und den früher dort tätigen Mannheimer *Alexander Marx*. *Müller-Hermelink* und *Marx* konnten dabei 46 gemeinsame Publikationen zugeordnet werden. Die Gruppe zeigt außerdem eine häufige Kooperation mit dem griechischen Immunbiologen *Socrates Tzartos* (Universität Patras und Hellenic Pasteur Institute).

Besonders auffällig sind außerdem zwei italienische Gruppen. Eine Gruppe positioniert sich mit gemeinsamen Publikationen um die Wissenschaftler *Ferdinando Cornelio* und *Renato Mantegazza* vom Instituto Neurologico in Mailand, eine weitere um die Neurologen *Pietro Tonali* und *Amelia Evoli* von der Katholischen Universität in Rom.



### 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine szientometrische Untersuchung von 9.775 der Myasthenia gravis zugeordneten und im ISI-Web of Science katalogisierten Publikationen der Jahre 1900 - 2008. In der Analyse dieses Datenvolumens wird mit bibliometrischen Mitteln die Entwicklung des Publikationsaufkommens, die Beziehungen der publizierenden Autoren und Institutionen, besonders herausragende Veröffentlichungen, Wissenschaftler und Periodika, sowie die Verschiebung inhaltlicher Schwerpunkte im Verlauf der Untersuchungsperiode untersucht und dargestellt.

Eine solche, nach aktuellem Kenntnisstand bisher noch nicht publizierte Untersuchung, deren im Folgenden zu diskutierenden Ergebnisse auf der Analyse einer zwar sehr umfangreichen, aber eben doch auch zwingend selektiven Datensammlung basieren, kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Es stehen die hier genannten absoluten Zahlen auch nicht im Mittelpunkt des Erkenntnisgewinns. Es wird vielmehr mithilfe der szientometrischen Methode versucht, die Dynamik, Verbreitung und Gewichtung wissenschaftlichen Arbeitens in der Medizin anhand der vergleichsweise seltenen und doch auch exemplarischen Myasthenia gravis darzustellen.

So zeigt denn gerade diese Erkrankung die Veränderung des klinischen Blickes auf den Patienten und sein Leiden durch den wissenschaftlichen Fortschritt in der medizinischen Forschung, der sich in den Publikationen ihrer Ergebnisse abbildet. Die Vielschichtigkeit der MG als neurologische, internistische, chirurgische und immunologische Herausforderung demonstriert außerdem die Differenzierung und Entwicklung der Fachgebiete innerhalb der Medizin und die Verschiebung der Schwerpunkte ihrer Forschungsgegenstände.

Als Resultat dieser Entwicklung liegen zwischen den Veröffentlichungen "*The clinical history and post mortem examination of five cases of myasthenia gravis.*" [95] und „*IVIg treatment for myasthenia gravis - Effectiveness, limitations and novel therapeutic strategies.*“ [109] nicht nur über 100 Jahre der Forschungsgeschichte und des medizinischen Erkenntnisgewinns, sondern es stehen bereits an deren heutigem



Punkt Erkrankte, die unter geeigneten Therapiebedingungen eine weitgehend normale Lebenserwartung aufweisen [110].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, wie auch die sich aufwerfenden Fragen werden hier im Folgenden in zwei Abschnitten diskutiert. In deren Erstem werden die Methoden der Recherche, der Datenerhebung und der Prozedur der Informationen, sowie allgemeine Fragen des Umgangs mit bibliometrischen Variablen behandelt. Der sich anschließende Teil diskutiert die vorliegenden Ergebnisse wie auch die Relevanz und Interpretation der jeweils gewonnenen szientometrischen Maße.

### **4.1 Methodische Diskussion**

Die Methode der Szientometrie kann in dieser Untersuchung die Produktivität und das Publikationsaufkommen von Wissenschaftlern, Institutionen und Ländern messen. Sie kann unter dazu beitragen Forschungsbereiche und ihre Gewichtung zu identifizieren, die Dynamik der Veränderung in der Schwerpunktsetzung beschreiben. Gleichzeitig ist es möglich, durch Zitationsanalysen Rückschlüsse auf die Resonanz und Bedeutung von Publikationen, Autoren, Forschungseinrichtungen und Fachzeitschriften zu ziehen.

#### **4.1.1 Datenquellen und Datenmaterial**

Dem im Ergebnissteil dieser Arbeit untersuchten Datenvolumen liegen die Datenbanken des ISI Web of Science (WoS) zugrunde. Diese auf der Basis der informationswissenschaftlichen Forschung von Eugen Garfield erstellte Datensammlung ist mit über 9.000 [111] gelisteten wissenschaftlichen Periodika eine der größten und am umfangreichsten indexierten interdisziplinären Datenbanken. Unter den im WoS eingeschlossenen Datenbanken stellt dabei die Zitationsdatenbank des „Science Citation Index Expanded“ (SCIE) mit aktuell über 8.000 gelisteten Journals das in dieser Arbeit wesentliche Datenvolumen.

Für die Auswahl des Web of Science als Datenquelle der vorliegenden Untersuchung spricht neben dem Umfang der Datensammlung auch seine in der sorgfältigen Auswahl und Indexierung begründete wissenschaftliche Reputation. Durch die strengen Auswahlkriterien denen die Fachzeitschriften unterliegen, repräsentiert das WoS dabei nur einen Teil der weltweit publizierten Periodika. Dieses sollte jedoch nicht als Malus betrachtet werden. So beschreibt Garfield in Bezug auf „Bradford's

Law of Scattering“ [112], dass bereits ein relativ geringer Anteil von Journals zirka 90 Prozent der signifikanten Literatur abdeckt. In “Garfield’s law of concentration” postuliert er dann auch, dass die Konzentration auf geeignete, besonders wichtige und grundlegende Zeitschriften die wesentlichen wissenschaftlichen Inhalte der Einzeldisziplinen ausreichend repräsentiert [113].

Die Datenbanken des Web of Science werden der MEDLINE Datenbank bei der Erhebung des Datenmaterials auch deshalb vorgezogen, weil das WoS die Möglichkeit bietet, dass indexierte Datenmaterial in „plain text“ Form zur eigenen weiteren Prozessierung und Auswertung zu nutzen. Es weist außerdem umfangreichere und spezifischere bibliographische Zuordnungen auf, insbesondere auch die für die Zitationsanalysen nötigen Zitationsangaben der untersuchten Publikationen. Die MEDLINE Datenbank von PubMed wird daher überwiegend ergänzend genutzt, ohne dass jedoch zusätzliche Publikationen in die Gesamtmenge des untersuchten Datenvolumens einfließen.

Wichtige Kriterien für die Listung und Indexierung von Zeitschriften im Web of Science werden sowohl für den Weiterverbleib bereits eingeschlossenen Periodika, wie auch für Neuaufnahmen definiert. Darunter fallen neben der inhaltlichen Relevanz auch die regelmäßige und pünktliche Herausgabe des Journals, der Journal Impact Factor, qualitätssichernde Peer Reviews, die bibliographische Vollständigkeit und die Zitationsstandards, außerdem Abstracts in englischer Sprache, sowie die internationale Ausrichtung und Relevanz der Zeitschrift.

Englischsprachige Periodika und ihre Publikationen sind im WoS deutlich überrepräsentiert. Dieses verursacht eine Verzerrung in der internationalen Zusammenstellung der im WoS indexierten Periodika. So waren in den Jahren 1995 - 2000 über 95 Prozent der dokumentierten Publikationen des „Science Citation Index“ (SCI) englischsprachig [114]. Nach Ansicht der Amerikaner Carpenter und Narin besteht insbesondere ein ausgeprägtes Defizit von Periodika aus Ländern mit einem nichtromanischen Alphabet. Besonders auffällig wird dieses am geringen Anteil von biologischen und medizinischen Zeitschriften aus Russland und der ehemaligen Sowjetunion [115], aber auch China, Japan und Südkorea. Dieser Umstand liegt auch beim in der vorliegenden Arbeit analysierten Datenmaterial (siehe beispielsweise Absätze 3.3, 3.4 und 3.8.5) vor und wird im Folgenden diskutiert werden.

Es besteht weiterhin ein Ungleichgewicht in der Auswahl wissenschaftlicher Periodika in Angängigkeit vom Herkunftsland der Zeitschriften. Dabei werden auch unabhängig von der Publikationssprache Periodika einzelner Länder bei der Aufnahme in den „Science Citation Index“ stärker berücksichtigt [116]. Insbesondere Journals aus den USA und Großbritannien und den Niederlanden sind mit fast 70 Prozent aller im SCI gelisteten Zeitschriften überproportional vertreten [114]. Eine besonders geringe Repräsentation in den Indices des WoS haben Publikationen aus so genannten „Less Developed Countries“ [117, 118].

### 4.1.2 Recherche und Datengewinnung

#### 4.1.2.1 Suchbegriff

Wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, erfolgte die Recherche des untersuchten Datenmaterials im ISI Web of Science (WoS) und seinen Datenbanken „Science Citation Index“ (SCI), „Social Sciences Citation Index“ (SSCI) und „Arts & Humanities Citation Index“ (A&HCI).

Als Suchbegriff dient sowohl im WoS, als auch zur ergänzenden Informationsgewinnung in MEDLINE, ausschließlich der Terminus „Myasthenia gravis“ der bereits 1885 durch F. Jolly eingeführt wurde [4] und die universelle Bezeichnung für die Erkrankung darstellt. Die seltene Erweiterung um das attributive „pseudoparalytica“ erfordert keine eigene Suche, da sie lediglich einen Zusatz zum gewählten Suchterminus darstellt.

Die Datenbankrecherche im WoS erfolgt durch eine Erkennung des gesuchten Terminus sowohl in Titel und Abstract, als auch in den „KeyWords“ genannten Schlagworten. Dabei ist festzustellen, dass in wenigen Fällen kein eindeutiger inhaltlicher Bezug einer aufgefundenen Publikation zum Suchbegriff vorliegt. Exemplarisch sei dabei auf die in Tabelle 8 genannte Publikation „*Intravenous immune globulin in the Guillain-Barré syndrome.*“ [97] verwiesen. Obwohl das Guillain-Barré Syndrom eine der wichtigsteten Differentialdiagnosen zur Myasthenia gravis darstellt, wird der Terminus „Myasthenia gravis“ im genannten Artikel nicht explizit erwähnt. Der Autor verweist jedoch bei seiner Aussage: „*The rationale for IVIG therapy was based on the observation that IVIG has been shown to have a beneficial effect in other autoimmune-mediated diseases.*“ auf zwei Publikationen die

den Begriff "Myasthenia gravis" im Titel tragen [119, 120]. Diese Möglichkeit eines nur mittelbaren Bezugs zum Suchbegriff besteht auch für andere Publikationen die Eingang in die vorliegenden Analysen gefunden haben.

### **4.1.2.2 Zeitraum der Untersuchung**

Die Recherche nach den unter dem oben genannten Suchbegriff indexierten Publikationen erstreckt sich über die Jahre 1900 - 2008. Es finden alle zugehörigen, im ISI Web of Science einem Publikationsdatum vom 01.01.1900 bis zum 31.12.2008 zugeordneten Veröffentlichungen Eingang in die vorliegenden Analysen. Das Jahr 2009 kann nicht mit eingeschlossen werden, da die Datenerhebung erst in diesem stattfand und es zu jenem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war.

Innerhalb der Suchfunktion des WoS ist diese Funktion einer Eingrenzung des gewünschten Untersuchungszeitraums implementiert. Tatsächlich finden aber auch unter deren Anwendung neben den gesuchten Publikationen von 1900 - 2008 auch einige Veröffentlichungen aus dem Jahr 2009 Eingang in die Trefferliste. Diese werden manuell aus der Liste entfernt. Eine Ursache für die Fehlzuordnung in der Trefferliste konnte nicht eruiert werden, durch das Entfernen dieser Publikationen bleibt sie jedoch ohne Einfluss auf die vorliegende Arbeit.

Durch den beschriebenen Prozess der Eingrenzung des Veröffentlichungszeitraums auf die genannte Periode können 9.975 dem Suchbegriff „Myasthenia gravis“ zugeordnete Publikationen als Grundlage für die vorliegenden szientometrischen Analysen dienen. Durch die stetige Aktualisierung, die auch die nachträgliche Aufnahme und Indexierung von bereits länger veröffentlichten Publikationen einschließt, ist es möglich, dass eine Wiederholung der Suche mit identischem Suchbegriff und selbigem Suchzeitraum ein um einige Datensätze verändertes Ergebnis zeigt.

### **4.1.2.3 Fehlerhafte oder fehlende bibliographische Angaben**

Als mögliche Fehlerquellen bei der Arbeit mit den bibliographischen Angaben der im WoS indexierten Publikationen sind insbesondere die Namensangaben und die Länderzuordnungen zu nennen.

## Diskussion

Die Namensangaben der Autoren sind nicht in allen Fällen eindeutig. Ein und dieselben Autoren werden nicht immer unter einer gleichen Namenszuordnung geführt. Dies hat seine Ursache oft in fehlenden oder unvollständigen Initialen oder in Doppelnamen. So sind Publikationen des griechischen Autors Sokrates J. Tzartos unter „Tzartos S“ sowie unter „Tzartos SJ“ zu finden. Der US-Amerikaner John Newsom-Davis wird sowohl unter „Newsom-Davis J“ als auch unter „Newsomdavis J“ geführt. Ein weiterer häufiger Grund sind unterschiedliche Schreibweisen der Namen und orthographische Fehler. Eine besondere Schwierigkeit scheint dabei die Katalogisierung von Namen zu sein, welche Buchstaben mit diakritischen Zeichen enthalten, welche originär nicht im Zeichensatz der englischen Sprache vorkommen. In dieser Arbeit wurden die in der erstellten Liste der Autoren aufgefundenen Fehler dieser Art in aufwendigen Einzelrecherchen korrigiert. Bei einer so großen Datenmenge wie der hier untersuchten ist es jedoch nicht völlig auszuschließen, dass einzelne fehlerbehaftete Namensnennungen Eingang in die Datenanalysen gefunden haben. Des Weiteren ist auch die Möglichkeit der Inklusion von „Homonymen“ in Betracht zu ziehen. Bei den Zuordnungen der Publikationen zu den Publizierenden ist es gängige Praxis, dass die Namensnennung durch den Nachnamen und Initialen erfolgt. Dieses birgt natürlich die Gefahr, dass zwei „Smith K“ als fälschlich als ein Autor abgebildet werden.

Fehlende Angaben hinsichtlich der Zugehörigkeit zu einem Publikationsland fanden sich bei 1.718 der 9.775 untersuchten Publikationen, dies entspricht einem Anteil von 17,5 Prozent am Gesamtvolumen. Es handelt sich bei diesen Publikationen überwiegend um solche die vor dem Jahr 1960 erschienen sind (siehe hierzu auch Abschnitt 3.6). Diese Artikel mussten von den länderspezifischen Analysen ausgeschlossen werden. Die Länderangaben zu den Publikationen im ISI Web of Science können auch heute nicht mehr existente Staaten enthalten. In diesem Fall, der besonders häufig im Zusammenhang mit den Staaten des ehemaligen Ostblocks auftritt, wurden die Länderangaben wie in Abschnitt 2.7.1 dargelegt, um den jeweilig heutigen Nachfolgestaat korrigiert.

### **4.1.3 Szientometrie und bibliographische Maße**

Bei einer szientometrischen Analyse handelt es sich um eine Methode mithilfe bibliographischer Daten die Entwicklung der Verbreitung wissenschaftlicher Informationen darzustellen. Sie gibt in dieser Arbeit Aufschluss über wichtige

Forschungsarbeiten zur Myasthenia gravis, Zahl und Bedeutung der an ihr beteiligten Wissenschaftler, veröffentlichende Periodika, sowie Institutionen und Länder als Ursprungsorte der Publikationen. Sie kann außerdem Tendenzen in der Wichtung der Forschungsschwerpunkte, Kooperationsstrukturen der Publizierenden und Interaktionsmuster aufzeigen. Szientometrie ist damit eine im Wesentlichen deskriptive und quantitative Methode.

### **4.1.3.1 Publikationen und Publikationsvolumina**

Das Publikationsvolumen von Autoren und Institutionen kann relativ einfach in den entsprechenden Datenbanken wie beispielsweise der des Web of Science ermittelt werden. Es werden dabei zunächst alle Arbeiten angezeigt, in denen der Autor als Publizierender genannt ist. Die Resultate sind als Maß für die Produktivität geeignet, sie sind jedoch beschränkt auf die Arbeiten, die in Zeitschriften veröffentlicht wurden welche in den Indizes gelistet sind. In kleineren Periodika, in Büchern oder online publizierten Veröffentlichungen finden so keinen Eingang in die Untersuchung. Die Ergebnisse treffen außerdem keine Aussage zur Form, zum Inhalt oder zur Resonanz der Publikationen.

Das Publikationsvolumen sagt auch primär auch nichts über den Grad der Beteiligung eines Autors an einzelnen Publikationen aus, daher wurden die Publikationsvolumina in der vorliegenden Arbeit außerdem auf den Anteil von Erst-, Senior- und Koautorenschaften der meistpublizierenden Autoren dargestellt.

Weil in den letzten Jahren eine signifikante Zunahme an Koautorenschaften wie auch an so genannten „Ehrenautorenschaften“ festzustellen war, wurde in Deutschland durch die DFG eine Empfehlung zur „Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ gegeben. In dieser Denkschrift heißt es, *„Als Autoren einer wissenschaftlichen Originalveröffentlichung sollten alle diejenigen, aber auch nur diejenigen, firmieren, die zur Konzeption der Studien oder Experimente, zur Erarbeitung, Analyse und Interpretation der Daten und zur Formulierung des Manuskriptes selbst wesentlich beigetragen und seiner Veröffentlichung zugestimmt haben, d. h. sie verantwortlich mittragen.“* Eine Ehrenautorenschaft wird darin ausgeschlossen [121].

#### 4.1.3.2 Zitationen und Zitationszahl

Als ein Maß für die Resonanz die eine Publikation oder die Gesamtheit aller Veröffentlichungen eines Autors erfahren hat können die ihre absolute Zitationszahl wie auch die Zitationsrate als Quotient aus Zitationen und Publikationen dienen.

Die Zitationszahl als ein zentrales Grundelement der Zitationsanalysen dieser Arbeit unterliegt Störgrößen und methodischen Einschränkungen. Diese seien im Folgenden dargelegt:

- Die Zitationsanalysen bergen die Fehlerquelle einer Verzerrung der Ergebnisse durch falsche Zitationsangaben im Web of Science.
- Auch die Zitationszahl trifft keine Aussage hinsichtlich des Maßes der Beteiligung eines Autors oder einer Forschergruppe an den zitierten Publikationen.
- Es wird keine Unterscheidung hinsichtlich der Art der veröffentlichten Publikation vorgenommen auf die sich die Zitationen beziehen. Originalarbeiten werden daher ebenso wie Übersichtsartikel gleich behandelt.
- Die Zitationszahl ist wertfrei. Eine erhaltene Zitation markiert denn auch die Publikation auf die sie verweist nicht a priori als wertvoll. So kann zum Beispiel eine Arbeit die kurzzeitig für Aufsehen sorgte, sich jedoch schnell als unrichtig herausstellte, anfangs viele „positive“ Zitationen erhalten, im Verlauf aber sogar noch mehr kritische oder „negative“ Verweise.

#### 4.1.3.3 Zitationsbasierte Maße

Da sowohl die Aussagekraft von Publikationsvolumen als auch die *absolute Zahl erreichter Zitierungen* einer Veröffentlichung nur eingeschränkte Aussagen über die Resonanz der Publikationen, Forscher und Periodika treffen können, sind seit den 1960er Jahren zitationsbasierte Maße entwickelt worden. Diese sollen reproduzierbar und möglichst objektiv die Resonanz und Relevanz von Autoren oder Journals erfassen.

Die in dieser Arbeit verwandten szientometrischen Maße basieren auch auf der Zahl erreichter Zitationen. Daher unterliegen sowohl die *Zitationsrate*, als auch der autorenspezifische *H-Index* und die zeitschriftenassoziierten Maße *Journal Impact Factor*, *Immediacy Index* und *Cited half-life* den im vorigen Abschnitt angeführten Fehlerquellen und methodischen Einschränkungen. Fragen der inhaltlichen

Interpretation der genannten zitationsbasierten Maße, sollen im sich anschließenden, auch inhaltlich orientierten Teil diskutiert werden.

### **4.1.3.4 Anmerkung zur Anwendung zitationsbasierter Maße**

*Publikationen* sind ein wesentlicher Bestandteil der wissenschaftlichen Arbeit, handelt es sich doch um die häufigste und wichtigste Form der Weitergabe von Ergebnissen und Erkenntnissen.

Ebenso sind die *Zitationen* als Grundmaß aller zitationsbasierter Aussagen gute Ausgangswerte für weitere szientometrische Messgrößen, da sie die Kommunikation der wissenschaftlichen Gemeinschaft repräsentieren und so die Aufmerksamkeit die eine Publikation erfahren hat.

Szientometrische Maße beruhen auf *Publikationszahlen* und *Zitationszahlen*. Sie können auf deren Grundlage nachvollziehbare und vergleichende Aussagen treffen. Ihre Anwendung kann Erkenntnisse zu wichtigen Einzelpublikationen, Forschern, Themengebieten, Institutionen und Zeitschriften geben, wie auch Entwicklungen und Tendenzen innerhalb der Wissenschaft aufzeigen, sowie Muster und vernetzte Strukturen identifizieren.

Publikationszahlen und zitationsbasierte Maße werden jedoch aufgrund ihrer „Objektivität“ auch oftmals zu leichtfertig in einen Kontext mit einer qualitativen Beurteilung von Publikationen, Forschern oder der wissenschaftlichen Leistung von Institutionen gesetzt. Das Publikationszahlen und zitationsbasierte Maße auch Fehlerquellen, Störgrößen und systemimmanenten Einschränkungen unterliegen wurde in den vorigen Abschnitten dargelegt. Es soll an dieser Stelle jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass zitationsbasierte Maße auch nur das repräsentieren können was sie tatsächlich messen. Es sind dies vergleichbare Maße der Produktivität der Publizierenden und solche der Resonanz und Wirkung die ihre Arbeiten gefunden haben. Unzulässig ist es indes szientometrische Ergebnisse mit der Qualität von Publikationen oder der individuellen Leistung eines Wissenschaftlers gleichzusetzen.

Diese Unterscheidung von Nützlichkeit und Qualität wurde bereits von E. Garfield, dem Begründer des Science Citation Index vorgenommen [122]. In einer deutschen Version eines von Marx et al. in *Scientometrics* publizierten Artikels heißt es denn



auch dazu: „In diesem Zusammenhang sollte streng unterschieden werden zwischen Resonanz oder Wirkung einerseits und Bedeutung oder Qualität andererseits. Letztere Begriffe sind wesentlich durch Interessen und Wertvorstellungen geprägt und als relative Kategorien nicht objektiv und quantitativ messbar.“ [123]. Diese Aussage soll hier darum ergänzt werden, dass auch objektiv untersuchbare und die Qualität bestimmende Kriterien einer Publikation, wie beispielsweise ihre methodischen Grundlagen, keine eindeutige Abbildung in einer Publikations- oder Zitationszahl haben. Vielmehr benötigt es für Einschätzung der Qualität einer Arbeit, eines Forschers oder einer ganzen Institution weiterhin des Sachverständes fachkundig evaluierender Wissenschaftler.

### **4.1.4 Kooperationsanalysen**

Die in dieser Arbeit vorgenommenen Analysen der Zusammenarbeit erfassen Kooperationen von Autoren, Institutionen und deren Herkunftsländer bei der Publikation von Arbeiten zur Myasthenia gravis. Sie geben die Zahl gemeinsam publizierter Veröffentlichungen wieder, können also Interaktionsmuster abbilden. Sie geben jedoch keine Auskunft über das Ausmaß der Zusammenarbeit bei einzelnen Publikationen, wie auch den Grad der Beteiligung einzelner Wissenschaftler am kooperativen Austausch. Da die Kooperationsanalysen auf den bibliographischen Angaben des Web of Science basieren sind sie den in 4.1.2.3 und 4.1.3.1 genannten möglichen Fehlerquellen ausgesetzt.

### 4.2 Inhaltliche Diskussion

#### 4.2.1 Entwicklung des Publikationsvolumens

Die vorliegende Arbeit analysiert Publikationen zur Myasthenia gravis in der Periode von 1900 - 2008. Zu diesem Zeitpunkt waren erste moderne klinische Beschreibungen der Symptomatik der Erkrankung bereits veröffentlicht, die bis heute gültige Benennung als „Myasthenia gravis („pseudoparalytica)“ war bereits geprägt. Da es sich bei der MG um eine insgesamt seltene Erkrankung handelt ist es erstaunlich, dass sich in diesem Zeitraum allein 9.775 Publikationen durch Nutzung der Datenbanken des Web of Science identifizieren ließen. Diese Anzahl trägt sicher dem Umstand bei, dass die Myasthenia gravis eine der bestuntersuchten Krankheiten des autoimmunen Formenkreises ist, die Forschung zur MG somit auch als exemplarisch für diese große Gruppe von Erkrankungen zu betrachten ist.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Menge publizierter Forschung, so lässt sich insgesamt ein deutliches Anwachsen des Publikationsvolumens beobachten. Wurden für die ersten 35 Jahre des vergangenen Jahrhunderts nur jeweils 1 - 8 Publikationen pro Jahr identifiziert, so stiegen die Zahlen in den folgenden Jahren auf bis zu über 400 Publikationen pro Jahr im letzten Jahrzehnt.

Dieses ausgeprägte Anwachsen wissenschaftlicher Literatur ist jedoch nicht ein allein auf den untersuchten Themenbereich beschränktes Phänomen, sondern betrifft die Publikation wissenschaftlicher Arbeiten insgesamt. Der amerikanische Experimentalphysiker und Wissenschaftshistoriker Derek de Solla Price beschrieb im Jahr 1963 den durch die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen ausgedrückten Wissenszuwachs als eine exponentielle Funktion. Danach verdoppelte sich seit Mitte des 17. Jahrhunderts innerhalb von 10 - 20 Jahren die publizierte wissenschaftliche Information [124]. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Datenmenge folgt auch bis Mitte der 1990er Jahre weitestgehend dieser Funktion.

Es ist jedoch zu erkennen, dass ab diesem Zeitpunkt der weitere Zuwachs von Arbeiten zur MG sehr viel weniger stark ausgeprägt ist. De Solla Price merkte denn auch bereits an, dass die exponentielle Zunahme des Wissens zeitlich begrenzt sein muss (*„To go beyond the bounds of absurdity, another couple of centuries of ‘normal’ growth of science would give us dozens of scientists per man, woman, child and dog*

*of the world population.*") [125]. Da sowohl die Kosten wissenschaftlicher Forschung, als auch die Anzahl von Wissenschaftlern eben nicht beliebig anwachsen können, unterliegt der Wissenszuwachs vielmehr einer logistischen Funktion. Eine solche logistische, durch einen sigmoiden Verlauf gekennzeichnete Funktion dient in den Naturwissenschaften dazu Wachstums- und Sättigungsprozesse darzustellen. Dabei folgt einem exponentiellen Zuwachs im steilen Term ihres s-förmigen Verlaufs ein deutlich geringeres Wachstum im flacheren, sich einer Sättigung annäherndem Term. David Pendbury beschreibt, dass die Annäherung an die Grenzen exponentiellen Wachstums des Wissens in einigen naturwissenschaftlichen Kerndisziplinen bereits erfolgt ist [126]. Inwieweit sich dieser Umstand jedoch auch für die publizierte Forschung zur Myasthenia gravis bereits abzeichnet, oder die Abschwächung des Publikationszuwachses einer Verminderung des Interesses an der Erkrankung zugrunde liegt, bleibt einer zukünftigen szientometrischen Untersuchung vorbehalten.

Einige außergewöhnliche Anstiege und Maxima der Menge der zur MG publizierten Literatur stehen in einem engen zeitlichen Zusammenhang zu bedeutsamen Forschungsergebnissen. So folgt eine Verdopplung der Publikationenzahlen nach Mary Walkers Entdeckung der Wirkung von Physostigmin auf die myasthene Symptomatik im Jahr 1934. Ebenso fällt ein deutlicher Publikationsanstieg ab Mitte der 1970er Jahre auf, nach dem Erscheinen des von Patrick und Lindstrom veröffentlichten wegweisenden Artikels „*Autoimmune response to acetylcholine receptor*“ [13].

Die sprunghafte Zunahme der identifizierten Publikationen ab Anfang der 1990er Jahre ist wahrscheinlich zwei verschiedenen Tatsachen geschuldet.

Zum einen führte das Institut for Scientific Information in diesem Zeitraum neben der Aufnahmevoraussetzung eines englisch verfassten „Abstracts“ auch die „Keywords“ genannten Schlagwörter im Web of Science ein. Diese von den Autoren wählbaren Schlagwörter sind Bestandteil des bibliometrischen Katalogs und können eingebunden in die Suchfunktion die spezifischen Publikationen besser identifizieren. Des Weiteren ist fällt auch der Beginn der großflächigen Nutzung des Internets als Kommunikationsmedium in diesen Zeitraum. Schon die Digitalisierung bibliometrischer Kataloge in rechnergestützten Datenbanken ab Mitte des vergangenen Jahrhunderts konnte die Literaturrecherche deutlich vereinfachen.

## Diskussion

Durch die Möglichkeit des Online-Zugriffs konnten Forscher nun jedoch auch weltweit viel schneller relevante Publikationen identifizieren, sich austauschen und Forschungsk Kooperationen eingehen. Neben der tatsächlichen Zunahme von Wissensinformationen ist das Informationswachstum damit auch durch den effektiveren und breiteren Zugriff auf diese Informationen begründet [127]. Es ist weiterhin anzunehmen, dass die vereinfachte Art auf bestehende Forschungsergebnisse zurückzugreifen eine positive Rückkopplung auf die Zahl aktueller und zukünftiger Untersuchungen impliziert.

Vor diesem Hintergrund der wachsenden Zahl von Veröffentlichungen wirft sich die Frage auf, wie hoch der Anteil wirklich wegweisender publizierter Information ist. Da inhaltlich qualitative Aussagen zu den untersuchten Einzelpublikationen mit szientometrischen Mitteln nicht möglich sind, muss diese Frage hier aber unbeantwortet bleiben. Einige statistische Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass trotz der heute großen Menge von Informationen weiter nur ein kleiner Teil der Fachliteratur zur signifikanten Weiterentwicklung der Wissenschaft beiträgt [128].

Dem interdisziplinären Charakter der Myasthenia gravis ist es zuzuschreiben, dass die untersuchten Publikationen vielen verschiedenen Themenbereichen zugeordnet sind. Insgesamt ließen sich 115 so genannte „Subject Areas“ identifizieren. Am häufigsten wurden die Publikationen mit 22 Prozent dem Begriff „Klinische Neurologie“ zugeordnet, gefolgt von den „Neurowissenschaften“ (14 Prozent), der „Allgemein- und Inneren Medizin“ (11 Prozent), der „Immunologie“ (10 Prozent) und der „Chirurgie“ (5 Prozent).

Dabei fällt auf, dass sich diese Schwerpunkte seit 1950 sehr unterschiedlich entwickelt haben. Beständig nahm der Anteil der Zuordnungen zum Fachgebiet „Allgemeine und Innere Medizin“ ab. Von 63 Prozent in den Jahren 1950 - 1954 bis auf nur 6 Prozent in den Jahren 2005 - 2008. Während sich der chirurgische Anteil nur leicht zunehmend entwickelte, ist ein deutliches Ansteigen der sich aus der Inneren Medizin entwickelnden und sich von ihr emanzipierenden Fachgebiete zu beobachten. Dies wird besonders augenfällig bei der Entwicklung des Anteils der Gebiete „Klinische Neurologie“ und „Immunologie“. So wurde erst im Jahr 1966 der erste Artikel der „Immunologie“ zugeschrieben, deren Anteil sich daraufhin aber auf fast 20 Prozent in den letzten 20 Jahren steigerte. Auch die Menge der dem etwas dehnbaren Begriff „Neurowissenschaften“ zugeordneten Publikationen nahm deutlich

zu. Dieses Phänomen ist sicher der schon angedeuteten Entwicklung der Medizin und ihrer Aufspaltung in Subdisziplinen geschuldet, der insbesondere auch durch den technisch-apparativen Fortschritt möglich wurde. Diese Entwicklung vermochte es, durch den mit ihr verbundenen Progress des immunologischen Wissensstandes, Grundlagen für die heute so erfolgreiche Therapie der Myasthenia gravis zu schaffen.

### **4.2.2 Rezeption der Veröffentlichungen**

Ein häufig genutztes und breit akzeptiertes Maß für die Beurteilung der Wirkung und der Bedeutung von Publikationen ist die Analyse der Häufigkeit sich auf diese Veröffentlichungen beziehender Zitationen. In der vorliegenden Arbeit wurde so auch eine gründliche Untersuchung der Zitationsmuster vorgenommen.

Wie die steigende Zahl der Publikationen zur Myasthenia gravis zeigt auch die Anzahl von Zitierungen (in den Jahren in denen sie jeweils zitiert wurden) ein Anwachsen über den Untersuchungszeitraum. Es ist eine sehr deutliche Zunahme absoluter Zitationen insbesondere Mitte der 1970er und Mitte der 1990er Jahre zu konstatieren. Dieser Trend des Zuwachses absoluter Zitationen in den Zitationsjahren kann durch das zeitgleiche Anwachsen des Publikationsvolumens in diesem Zeitraum begründet werden. Dies trifft insbesondere auf den Anstieg absoluter Zitationen ab dem Jahr 1974 zu, als die publizierte Forschung nach der von Patrick und Lindstrom beschriebenen, autoimmun bedingten Pathologie am nikotinergen Acetylcholinrezeptor sprunghaft zunahm.

Der Zuwachs in den 1990er Jahren wiederum ist auch auf die Ausweitung der Literaturverzeichnisse der Einzelpublikationen zurückzuführen. Wurden in den 1980er Jahren in einer Publikation noch durchschnittlich 21,5 Quellen zitiert, waren es in der folgenden Dekade bereits 32,9 Referenzen. Diese Entwicklung hat sehr wahrscheinlich eine Ursache in der bereits beschriebenen erleichterten Zugänglichkeit wissenschaftlicher Literatur durch die weltweite Vernetzung elektronischer Datenbanken und Informationsquellen.

Betrachtet man die Zahl absoluter Zitationen hinsichtlich des Erscheinungsjahres der Publikationen auf welche die Referenzen hinweisen, so ergibt sich ein noch differenzierteres Bild. Ein erster ausgeprägter Anstieg der so untersuchten Zitationen ist im Bezug auf das Jahr 1934 zu beobachten. Unter den Publikationen dieses

## Diskussion

Jahres wurde allein Mary Walkers Beschreibung der probatorischen Behandlung eines Erkrankten mit Physostigmin 231 Mal zitiert. Weitere sehr deutliche Anstiege der Zitationsraten sind 1960, 1966 und 1975 auffällig. Sie können als Reaktionen auf das gesteigerte Interesse an der MG nach der Entdeckung der autoimmun vermittelten Genese der Erkrankung aufgefasst werden.

Ein fast kontinuierlicher Rückgang der auf die letzten 10 Jahre des Untersuchungszeitraums verweisenden Zitationen ist wahrscheinlich der Tatsache geschuldet, dass diese neueren Arbeiten aufgrund ihrer relativen Aktualität noch nicht so häufig zitiert werden konnten wie die schon länger publizierten Veröffentlichungen. Eine abschließende Beurteilung zu den Zitationsraten der Publikationen dieses Zeitraums kann jedoch erst eine weitere Untersuchung in einem ausreichenden zeitlichen Abstand leisten.

Interessant ist auch die Betrachtung der Zitationsrate als Maß für die durchschnittlich erhaltenen Referenzen einer Publikation. Sie folgt bis in die 1970er Jahre in Relation grob der Zahl absoluter Zitationen. Anschließend jedoch zeigt sich ab 1976 ein deutlicher Rückgang der durchschnittlich erhaltenen Referenzen pro Publikation, der bis Mitte der 1980er Jahre anhält und erst dann durch ein leichtes Anwachsen bis 1994 abgelöst wird. Das hohe Vorniveau wird jedoch nicht wieder erreicht. So wurde eine Publikation aus den 1970er Jahren durchschnittlich 21 Mal zitiert, in der folgenden Dekade nur 14 Mal. Diese Entwicklung ist einem fast zeitgleichen deutlichen Rückgang der sich auf die betreffenden Jahre beziehenden Gesamtzitationen bei einer sich leicht vergrößernden Zahl an Publikationen anzulasten. Es kann festgestellt werden, dass die Arbeiten der 1980er Jahre durchschnittlich deutlich weniger Resonanz fanden als die Publikationen des vorangehenden wie auch des folgenden Jahrzehnts.

Die Verminderung der jahresbezogenen Gesamtzitationsrate der letzten zehn Jahre wiederum kann auf den oben genannten Rückgang der Gesamtzitationen der Publikationsjahre zurückgeführt werden, sodass eine hinreichend valide Aussage zu diesem Zeitraum ebenfalls erst eine in ausreichendem zeitlichen Abstand folgende Untersuchung leisten kann.

## Diskussion

Im Rahmen die hier vorgenommene Zitationsanalyse lässt sich ein weiteres interessantes Phänomen feststellen. Es zeigt sich, dass nur wenige Publikationen auf ein wirklich breites Interesse stießen. So wurden 30 Prozent aller identifizierten Arbeiten kein einziges Mal zitiert, während zirka 2 Prozent der Arbeiten mindestens 100 Mal dokumentierte Resonanz fanden. Dieses untersuchungsspezifische Ergebnis findet auch im größeren wissenschaftlichen Maßstab seine Entsprechung und ist kein Phänomen des Internetzeitalters. So wurden bereits im Jahr 1987 allein bei der British Lending Library mit 45.000 abonnierten Zeitschriften mehr als zwei Drittel der Periodika niemals oder nur sehr selten nachgefragt, währenddessen nur 5.000 Zeitschriften für 80 Prozent aller Ausleihen verantwortlich waren [128].

Die unter allen in dieser Arbeit untersuchten Artikeln höchstzitierten und damit auch am meisten wahrgenommenen Publikationen sind in Tabelle 8 einzusehen. Hier sei der mit 965 erhaltenen Zitierungen am häufigsten als Referenz angegebene, in „Neurology“ veröffentlichte Artikel *„Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.“* [96] genannt. Die an ihm beteiligten Amerikaner Lindstrom, Lennon und Seybold sind auch unter den am häufigsten publizierenden und zitierten Autoren zu finden.

Ob die zitationsbasierten Aussagen der vorliegenden Arbeit zu den einzelnen und hoch zitierten Publikationen auch ein Ausdruck der Qualität der Publikationen und der sie beinhaltenden Forschungsleistungen sind, kann allein durch die szientometrische Methode nicht ausreichend oder zufrieden stellend beantwortet werden. Diese Einschränkung wurde bereits in Abschnitt 4.1.3.4 dargelegt. Zitationsanalysen können aber mit großer Genauigkeit die Resonanz und die Wirkung einer Publikation auf die wissenschaftlichen Kollegen und deren Publikationen messen, die zwar notwendige aber eben keine hinreichenden Bedingungen für die wirkliche qualitative Beurteilung einer wissenschaftlichen Arbeit sind. Es bleibt daher die Aufgabe der forschenden Wissenschaftler durch Prüfung der Voraussetzungen, Methoden und Sorgfalt, wie sie zum Beispiel in „Peer Reviews“ erfolgt, die individuelle Qualität einer Publikation einzuschätzen.

### 4.2.3 Englisch als Wissenschaftssprache

Mit der wirtschaftlichen und kulturellen Dominanz der angloamerikanischen Staaten im letzten Jahrhundert wuchs die Bedeutung der englischen Sprache auch in der Wissenschaft beständig. Insbesondere das Französische und das Deutsche verloren dabei an Präsenz in der Wissenschaftskommunikation. So sind unter den in dieser Arbeit untersuchten Publikationen fast 93 Prozent in englischer Sprache abgefasst. Im gesamten „Science Citation Index“ (SCI), wie auch in einem, in der Untersuchung von Winkmann et al. 2002 zusammengestellten Medizin-Segment des SCI waren in den Jahren 1995 - 2000 über 95 Prozent aller dokumentierten Publikationen englischsprachig, in „MEDLINE“ 88,5 Prozent [114].

Eine Ursache (und gleichzeitig Folge für eine weiter zunehmende Entwicklung) für das Übergewicht englischsprachiger Publikationen ist, dass diese eine deutlich höhere Chance haben in großen und renommierten Periodika veröffentlicht zu werden und damit wahrgenommen zu werden [129]. Auch die Häufigkeit des Zitierens von Publikationen zeigt eine Abhängigkeit von der Publikationssprache. Englischsprachige Veröffentlichungen werden viel häufiger zitiert als Artikel anderer Sprachzugehörigkeit. Die in dieser Arbeit angeführten Zitationsraten und H-Indices, wie auch der Journal Impact Factor der Periodika und weitere zitationsbasierte Maße sind von diesem Phänomen beeinflusst [114].

Da jedoch nur ein Teil der Forscher nativ englischsprachig ist, ist es heute für Wissenschaftler fast zwingend, sich die englische Sprache anzueignen und bei der Publikation ihrer Arbeiten anzuwenden. Als Folge dessen entwickelte sich über die Zeit ein „Scientific English“ als eine eigene Form des Englischen im Wissenschaftsgebrauch. Es zeichnet sich insbesondere durch seine einfache Struktur aus, die es den Nichtmuttersprachlern erlaubt einen einfacheren Zugang zur internationalen Wissenschaftskommunikation zu erlangen [130]. Insgesamt dient die zunehmende Verbreitung und Akzeptanz des Englischen im Wissenschaftsbereich der Vereinfachung der Kommunikation und der Verbesserung internationaler Zusammenarbeit. Jedoch birgt die Fixierung auf die englische Sprache auch das Risiko der Nichtbeachtung in anderen Sprachen verfasster wichtiger Erkenntnisse [129].



Es ist noch ein weiteres sprachassoziiertes Phänomen bei der Publikation wissenschaftlicher Arbeit zu beobachten. Eine Schweizer Gruppe um M. Egger untersuchte, wann deutschsprachige Wissenschaftler die Ergebnisse der von ihnen durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) in deutschsprachigen oder in englischsprachigen Periodika publizieren. Sie fanden dabei einen „English language bias“. Autoren veröffentlichten ihre Ergebnisse signifikant häufiger dann in englischsprachigen Journals, wenn die Ergebnisse der Studien von statistischer Relevanz waren [131].

### 4.2.4 Publizierende Periodika

Unter den analysierten Periodika finden sich insbesondere hohe Anteile von Zeitschriften mit neurologischem, immunologischem und chirurgischem Fokus wieder, was die Interdisziplinarität und die Schwerpunktsetzung der Forschung zur Myasthenia gravis widerspiegelt. Die insgesamt meistpublizierende Fachzeitschrift ist „Neurology“ mit 590 spezifischen Veröffentlichungen zur Myasthenia gravis, gefolgt von den „Annals of the New York Academy of Sciences“ mit 453 Artikeln und „Muscle & Nerve“ (364 Artikel). Häufigste deutsche Quelle die „Aktuelle Neurologie“ mit 46 Publikationen.

Um die Anzahl der Zitierungen der Zeitschriften mit den in ihnen erschienenen Publikationen in Relation zu setzen wurden auch die Zitationsraten ermittelt. Unter den meistpublizierenden Periodika erreichten dabei MG-spezifische Publikationen des „Journal of Immunology“ die höchste durchschnittliche Zitationsrate mit zirka 28 Nennungen. Artikel aus „The Lancet“ wurden durchschnittlich 24 Mal als Referenz angegeben. Veröffentlichungen aus „Neurology“, dem Journal mit den meisten Publikationen zu MG, wurden jeweils 18 Mal zitiert. Die höchsten Zitationsraten zeigen MG-spezifische Artikel aus Zeitschriften mit einem insgesamt aber vergleichsweise geringen Anteil von Publikationen zur Myasthenia gravis. Darunter fallen insbesondere die „Proceedings of the National Academy of Sciences“, „Brain“ und das „New England Journal of Medicine“. Unter den deutschen Periodika im Untersuchungsfeld wurden die Publikationen der Zeitschrift „Deutsche Medizinische Wochenschrift“ mit sechs Nennungen durchschnittlich am häufigsten als Referenz angegeben.

Der über die Verbreitung eines Journals und die Resonanz auf die Gesamtheit ihrer Publikationen eine Auskunft gebende Journal Impact Factor wurde für die meistpublizierenden der untersuchten Zeitschriften dargestellt. Es zeigt sich, dass die Periodika mit den höchsten Zitationsraten in Hinblick auf die Myasthenia gravis gleichzeitig die mit dem höchsten Impact Factor unter den meistpublizierenden sind. Im Jahr 2008 wies dabei „The Lancet“ mit 28,41 den überragend höchsten Impact Factor auf, gefolgt von den „Annals of Neurology“ (9,94) und „Neurology“ (7,04), dem zur Myasthenia gravis meistpublizierenden Journal. Unter den so analysierten immunologischen Periodika erreichte das „Journal of Immunology“ den höchsten IF mit 6,0. Andere zur MG vielpublizierende Zeitschriften weisen dagegen einen verhältnismäßig geringeren IF auf. Die dargestellten Zahlen zum Journal Impact Factor sind dabei das Resultat aller erschienenen und zitierten Publikationen eines Journals im jeweiligen Untersuchungszeitraum, nicht jedoch allein der MG zugeordneter Artikel.

Um ein Maß für die Geschwindigkeit der Verbreitung von Informationen der Periodika zu erhalten, wurde der Immediacy Index (Unmittelbarkeitsfaktor) eingeführt, der die Anzahl der Zitationen eines Jahres in Relation zu den Publikationen selbigen Jahres setzt. Es zeigt sich, dass bei der Untersuchung des Immediacy Index (2008) der zur MG meistpublizierenden Periodika die drei Journals mit dem höchsten Impact Factor auch die mit dem höchsten Immediacy Index sind. So sind unter den Zeitschriften, welche besonders häufig Artikel zur Myasthenia gravis publizieren „The Lancet“, die „Annals of Neurology“ und „Neurology“ diejenigen, deren Informationen sowohl die stärkste Resonanz erfahren, als auch eine besonders schnelle Verbreitung ihrer Inhalte erfahren.

### **4.2.5 Forschende Institutionen und Herkunft der Publikationen**

An der Publikation der untersuchten Arbeiten zur Myasthenia gravis waren Wissenschaftler aus 3.502 Institutionen beteiligt. Unter diesen veröffentlichte die *University of Texas* mit 208 die meisten Publikationen, gefolgt von der *Mayo Clinic & Mayo Foundation*. Das dritthöchste und deutschlandweit höchste Publikationsvolumen weist die *Universität Würzburg* mit 134 Veröffentlichungen auf. Insgesamt 733 der beteiligten Institutionen sind in den USA ansässig, 284 in Großbritannien. Hinsichtlich dieser Zahl zur MG publizierender wissenschaftlicher

## Diskussion

Institutionen liegt Deutschland an sechster Stelle. Unter den zehn Staaten mit den meisten identifizierten und zur MG forschenden Einrichtungen sind bis auf China nur westeuropäische oder nordamerikanische Länder vertreten.

Die Stellung der entwickelten Welt wird umso deutlicher, wenn man die Publikationszahlen in Bezug zu ihren Herkunftsländern setzt. Bei 82 Prozent der untersuchten Publikationen konnte mindestens ein Ursprungsland identifiziert werden. Darunter stammen mehr als ein Drittel aus den Vereinigten Staaten, jeweils ungefähr 10 Prozent aus Großbritannien, zirka 9 Prozent aus Japan und Deutschland. In Anbetracht ihrer vergleichsweise geringen Bevölkerung sind die auch die hohen Publikationszahlen der Niederlande, Schwedens, Israels und Norwegens beachtlich. Es fällt außerdem ein im Vergleich zu ihrer Bevölkerungszahl wie auch ihrem Entwicklungsstand sehr geringer Anteil von Veröffentlichungen osteuropäischer Staaten auf. Schwellen- und Entwicklungsländer sind jeweils nur sehr wenig oder nicht vertreten.

Insgesamt weisen allein 86 Prozent aller hinsichtlich ihrer Länderherkunft identifizierten Publikationen einen Ursprung in einem der zehn meistpublizierenden Länder auf. Diese sind die USA, Japan, die Staaten Westeuropas und Israel. Sie sind durch ein hohes Bruttoinlandsprodukt pro Kopf, wie auch hohe individuelle Gesundheitsausgaben gekennzeichnet [132, 133]. Es ist außerdem bereits dargestellt worden, dass englischsprachige Publikationen in den Zitationsindizes ein deutliches Übergewicht besitzen, Journals aus Staaten mit nichtromanischem Alphabet dort deutlich unterrepräsentiert sind, sowie auch sprachunabhängig ein Übergewicht von Publikationen aus den USA, Großbritannien und der Niederlande vorliegt [114 - 116].

Hinsichtlich der Resonanz welche die Publikationen der Institutionen vielpublizierender Staaten erhalten haben fällt auf, dass australische und finnische Publikationen im Durchschnitt häufiger zitiert wurden als die aus den USA. Auch wurden schwedische und niederländische Publikationen häufiger zitiert als britische. Sehr niedrige Zitationsraten weisen dagegen Veröffentlichungen aus vielpublizierenden nichtenglischsprachigen Staaten wie China, Japan und Taiwan auf.

Die Untersuchung der institutionellen Zusammenarbeit bei der Publikation von Forschungsergebnissen zur Myasthenia gravis zeigte verschiedene Muster von Kooperationsbeziehungen. Dabei fällt auf, dass doch überwiegend die nationalen und nahe liegenden Einrichtungen gemeinsam publizierten. Besonders häufige Kooperationen finden sich zwischen Universitäten und ihren Lehrkrankenhäusern. Interuniversitäre Kooperationsbeziehungen mit einer sehr hohen Anzahl entstandener Publikationen sind insbesondere in den USA häufig zu finden. Eine häufige Zusammenarbeit von Universitäten und unabhängigen Forschungseinrichtungen wurde bei griechischen und israelischen Publikationen sichtbar, während in Frankreich die meisten Kooperationsarbeiten in durch eine Zusammenarbeit von Krankenhäusern in und um Paris gekennzeichnet sind.

Das Zentrum deutscher Publikationen zur MG ist die *Universität Würzburg*. Mit fünf in- und ausländischen Partnerinstitutionen teilt sie jeweils auch mehr als fünf gemeinsame Veröffentlichungen. Der große Beitrag dieser Universität zur deutschen Forschung zur Myasthenia gravis zeigt sich ebenso in der Menge der Publikationen wie auch deren, durch die Zitationsmaße dargestellten Resonanz in der Fachwelt.

### **4.2.6 Bedeutung der Autoren**

In dieser Arbeit wurden 19.216 Autoren identifiziert, die an der Publikation der 9.775 Veröffentlichungen beteiligt sind. Darunter waren fast 75 Prozent der Publizierenden nur an einer Arbeit beteiligt, weniger als 2 Prozent veröffentlichten mehr als 10 unter dem Suchbegriff „Myasthenia gravis“ identifizierbare Publikationen. Diese Zahlen zeigen eine Tendenz, die Alfred J. Lotka bereits 1926 in seinem Skalengesetz zur Autorenproduktivität postulierte [124], einem Gesetz über die Häufigkeitsverteilung der wissenschaftlichen Produktivität von Publizierenden. Es sagt aus, dass die Anzahl der Personen, die  $n$  Artikel schreiben, proportional zu  $n^{-2}$  ist. Einschränkend ist zu beachten, dass sich das Gesetz auf alle Publikationen der Autoren in einem bestimmten Zeitraum bezieht, in die vorliegende Arbeit jedoch nur deren jeweilige Veröffentlichungen zur Myasthenia gravis einfließen konnten.

Eine weitere Auffälligkeit ist die kontinuierlich zunehmende Menge an in Koautorenschaft publizierten Veröffentlichungen. Waren 1955 noch durchschnittlich weniger als zwei Autoren an einer Publikation beteiligt, waren es 1975 bereits über drei und im Jahr 2008 schließlich fünf Autoren.

## Diskussion

Diese Zahlen sind mit den Untersuchungsergebnissen zur steigenden Zahl von in Koautorenschaft publizierten Arbeiten in medizinischen Fachzeitschriften insgesamt vergleichbar [134]. Eine Ursache hierfür könnte die zunehmende Zahl von Multicenterstudien, wie auch der mit zunehmender Komplexität erforderliche größere Personalaufwand sein. Levsky et al. stellen in ihrer Untersuchung „*A Descriptive Analysis of Authorship within Medical Journals, 1995-2005*“ aber auch die Frage, ob ein erhöhter institutioneller und wirtschaftlicher Druck zu hohen Publikationszahlen in der medizinischen Wissenschaft zu einer zunehmenden Zahl der Nennungen von Autoren mit nur geringfügigem eigenen Beitrag führt [134].

Die meistpublizierenden Autoren sind jeweils als Erst-, Ko-, und Seniorautor bei ihren Veröffentlichungen aufgetreten. Dabei ergibt sich neben dem oben angesprochenen insgesamt hohen Anteil an Koautorenschaften ein sehr heterogenes Bild des relativen Anteils von Erst- und Seniorautorenschaften am jeweiligen Gesamtvolumen. Insgesamt meistpublizierende Autorin ist die emeritierte Oxforder Neuroimmunologin *A. Vincent* mit 247 Veröffentlichungen, davon 64 als erste Autorin, 79 als Seniorautorin und 104 als Koautorin. Besonders viele Arbeiten zur Myasthenia gravis trug auch ihr ehemaliger Kollege *J. Newsom-Davis* zum Untersuchungsvolumen bei. Die Analyse der Kooperationsbeziehungen unter den häufig publizierenden Autoren zeigt einige besonders hervorzuhebenden Gruppen von Wissenschaftlern. Am häufigsten gemeinsam publizierten die erwähnten *J. Newsom-Davis* und *A. Vincent* von der Oxford University, in deren Umfeld sich eine Vielzahl weiterer Wissenschaftler mit einer hohen Anzahl von Publikationen identifizieren lässt. Eine häufige Autorenzusammenarbeit ist auch um die deutschen Pathologen *H. K. Müller-Hermelink* und *A. Marx* zu erkennen.

Die Resonanz auf welche die jeweiligen Wissenschaftler mit ihren Forschungsergebnissen stießen, lässt sich durch die szientometrische Methode der Zitationsauswertung messen. Dabei zeigen sich deutliche Abweichungen von Publikationsvolumen und erhaltener Referenzen der Autoren. So wurde der Neurowissenschaftler *J. M. Lindstrom* von der University of Pennsylvania in Philadelphia (6.854 Zitationen) deutlich häufiger zitiert als *A. Vincent* (5.905 Zitationen), obwohl er insgesamt weniger als halb so viele Arbeiten publizierte.

## Diskussion

Die Zitationsrate als Quotient aus erhaltenen Zitationen und publizierten Arbeiten kann daher eine wichtige Information über die Rezeption der Autoren geben. Als häufig publizierende Autorin mit der höchsten Zitationsrate konnte die emeritierte Professorin *M. E. Seybold* von der University of California in San Diego identifiziert werden. Ihre Publikationen wurden durchschnittlich jeweils 104 Mal als Referenz angegeben. Die Arbeiten des Würzburger Neurologen *K. V. Toyka* waren die mit durchschnittlich 29 Nennungen meistzitierten deutschen Veröffentlichungen.

Der H-Index der Autoren, der es ermöglicht die Breite der häufig zitierten Artikel eines Wissenschaftlers zu erfassen und dabei ausschließt, dass einzelne, sehr hoch zitierte Arbeiten im Abbild der Gesamtforschungsleistung zu stark gewichtet werden, wurde für das untersuchte Volumen ebenfalls errechnet. Der Index kann eine Aussage dazu treffen, welche vielpublizierenden Autoren jeweils eine konstant hohe Anzahl von Zitierungen für eine ebenfalls hohe Zahl Publikationen erhalten. Bei der Betrachtung der Autoren mit den höchsten H-Indices finden sich hier weit überwiegend die Namen derjenigen, welche auch unter den meistpublizierenden und meistzitierten Autoren zu finden sind. Mit einer Zahl von 42 weist der insgesamt meistzitierte *J. M. Lindstrom* auch den höchsten H-Index auf. Der deutsche Wissenschaftler mit dem höchsten H-Index (23) ist der Würzburger Pathologe *H. K. Müller-Hermelink*.

An dieser Stelle sei ein interessanter Effekt erwähnt, der Auswirkungen auf das Zitierverhalten hat und damit die Häufigkeit der Zitierungen auch der hier genannten Autoren beeinflusst. Robert K. Merton publizierte dieses empirische Phänomen 1968 in einer vielbeachteten Publikation in „Science“. Er zeigte, dass schon bekannte Autoren viel häufiger zitiert werden als noch unbekannte und sie dadurch noch populärer werden, Zitationen also eine positive Rückkopplung auf das weitere Zitierverhalten haben [135]. Nach dem Bibelwort „*Denn wer da hat, dem wird gegeben werden, dass er Fülle habe; wer aber nicht hat, von dem wird auch genommen, was er hat.*“ (Mt 25, 29), benannte Merton diese empirische Einflussgröße als *Matthäus-Effekt (Matthew Effect)*.

Zitationszahl, Zitationsrate und H-Index als Kriterien zur Beurteilung der Beachtung eines Autors können jedoch auch direkt durch die Autoren beeinflusst werden. Neben der oben angeführten Koautorenschaft kann auch durch das Zitieren eigener

## Diskussion

vorangegangener Arbeiten ein solcher Einfluss ausgeübt werden. Hierzu muss gesagt werden, dass diese Selbstzitation häufig notwendig und auch unabdingbar ist, da durch die Subspezialisierung vieler Forschungsbereiche sehr oft nur wenige und kleine Arbeitsgruppen mit einer eng eingegrenzten Thematik beschäftigt sind. Insgesamt fällt unter den zur MG meistpublizierenden Autoren die Zahl der Selbstzitationen gemessen an allen erhaltenen Referenzen bei einer heterogenen Verteilung von 0,7 - 6,7 Prozent auch relativ gering aus. Eine breite Untersuchung von Publikationen führender biomedizinischer Journals im Jahr 2005 identifizierte 11 - 20 Prozent aller sich auf die untersuchten Publikationen beziehenden Zitationen als Selbstzitationen. In einer multidisziplinären norwegischen Analyse fand sich über einen Zeitraum von drei Jahren sogar ein Anteil von über einem Drittel selbstbezogener Referenzen [136], [137].

Bei einer solchen Rate stellt sich die Frage nach den Auswirkungen der Selbstzitation auf die Gesamtzitation der jeweils genannten Einzelpublikation, wie auch auf die Gesamtzitation und die Zitationsrate des Autors. Während der Einfluss der Selbstnennung auf die Zahl der Zitationen eines jeweiligen Artikels nicht von statistischer Relevanz zu sein scheint, ist eine Auswirkung auf die Gesamtzitation und die Zitationsrate eines Autors gegeben. Letztere werden außerdem durch ein weiteres Phänomen beeinflusst: Je häufiger sich ein Autor selbst zitiert, desto häufiger wird er auch von anderen Autoren zitiert. Dies könnte eine Ursache darin haben, dass die Rezipienten durch den Verweis auf eine vorangegangene Arbeit dann auf diese selbst referieren und so zu einer erhöhten Zahl von Gesamtzitationen eines Autors beitragen [138].

### 5 Zusammenfassung

Die Myasthenia gravis ist eine seltene neurologische Erkrankung der motorischen Endplatte. Sie ist aber trotz der geringen Prävalenz eine der in ihrer Pathophysiologie am weitestgehenden erforschten und verstandenen Krankheiten des autoimmunen Formenkreises. So kann anhand des Forschungsprozesses zur Myasthenia gravis exemplarisch auch der Fortschritt der Erkenntnisse zur ganzen Gruppe dieser Krankheiten abgelesen werden.

Die Darstellung der Entwicklung wissenschaftlicher Veröffentlichungen zur Myasthenia gravis war denn auch das Ziel der vorliegenden Arbeit. Als Grundlage der Untersuchung diente dabei ein bibliometrisches Datenvolumen mit Informationen zu *Publikationen* und *Zitationen*. Deren Analyse ermöglichte eine breite Abbildung der Forschungsaktivität deshalb, weil Publikationen als wesentlicher Bestandteil der wissenschaftlichen Arbeit in verdichteter Form die Weitergabe von Ergebnissen und Erkenntnissen repräsentieren. Als Ausdruck der wissenschaftlichen Kommunikation eignen sich Zitationen zur Beurteilung der Aufmerksamkeit und der Resonanz welche die Veröffentlichungen erfahren haben.

Das untersuchte Datenmaterial wurde in den Datenbanken des „Web of Science“ gewonnen. Diese zeichnen sich neben einem großen Umfang indexierter Periodika durch eine hohe Genauigkeit ihrer bibliographischen Angaben auf. Die Recherche unter dem Suchbegriff „Myasthenia gravis“ wurde auf einen Zeitraum von 1900 bis 2008 eingegrenzt. Nach der Sichtung des Materials und dem manuellen Entfernen der aufgrund ihres Veröffentlichungsdatums fälschlich ausgegebenen Datensätze konnten schließlich 9.775 Einzelpublikationen identifiziert werden, die das Untersuchungsvolumen bildeten.

Die durch bibliographische Markierungen gekennzeichneten Informationen wurden ausgelesen, einige Untersuchungen bedurften der zusätzlichen Nutzung spezieller analytischer Werkzeuge des „Web of Science“. Es folgte eine Datenprozessierung unter der Maßgabe der Gewinnung relevanter szientometrischer Maße zur Untersuchung, Auswertung und Darstellung der Eigenschaften der Veröffentlichungen.

Bei der Auswertung der zeitlichen Zuordnung der Veröffentlichungen wurde ein deutliches Anwachsen des Publikationsvolumens im Untersuchungszeitraum



## Zusammenfassung

ersichtlich. Dieses kann zum einen auf ein steigendes wissenschaftliches Interesse an der Erkrankung, zum anderen auch auf die erleichterten Möglichkeiten der Recherche durch die Formen der Archivierung, sowie vereinfachte Kommunikationswege zurückgeführt werden.

Die Publikations- und Zitationsvolumina lassen auch auf bedeutende Ereignisse im Prozess der Forschung zur Myasthenia gravis schließen. Ein erhöhtes wissenschaftliches Interesse ist so nach der Entdeckung der Wirkung von Physostigmin auf die myasthene Symptomatik durch die englische Assistenzärztin Mary Walker 1934 zu erkennen. Ebenso folgte der Erkenntnis der autoimmunen Genese der MG durch Patrick und Lindstrom 1973 ein deutlicher Anstieg publizierter Forschungsarbeit.

Der interdisziplinäre Charakter der Myasthenia gravis wird durch die Untersuchung der thematischen Zuordnung der Publikationen sichtbar. Dabei kann auch die fachspezifische Entwicklung der Forschung nachvollzogen werden. Während zu Beginn der 1950er Jahre noch zwei Drittel der Arbeiten aus der „Allgemeinen und Inneren Medizin“ stammten, ging deren Anteil konstant zugunsten der sich aus ihr entwickelnden und emanzipierenden Disziplinen der „Klinischen Neurologie“, der „Neurowissenschaften“ und der „Immunologie“ zurück.

Fast 20.000 Autoren konnten als Urheber der untersuchten Publikationen identifiziert werden, wobei ein Großteil der Veröffentlichungen auf nur wenige, besonders aktive Autoren zurückzuführen ist. Diese wurden gesondert untersucht und sowohl anhand ihres spezifischen Publikationsvolumens als auch der Resonanz und Wirkung ihrer Arbeiten anhand zitationsbasierter Maße dargestellt. Es gelang weiterhin Kooperationsmuster unter den Autoren bei der gemeinsamen Veröffentlichung von Forschungsergebnissen darzustellen. Dabei fiel insgesamt eine deutliche Zunahme der teilnehmenden Autoren an den Einzelpublikationen auf. Waren 1955 noch durchschnittlich weniger als zwei Autoren an einer Publikation beteiligt, so waren es im Jahr 2008 zirka fünf Autoren.

Darüber hinaus wurde eine Analyse der zum Untersuchungsgebiet meistpublizierenden und meistzitierten Periodika vorgenommen. Deren wissenschaftliche Beachtung wie die Rezeption der von ihnen publizierten Arbeiten

## Zusammenfassung

wurde durch die Untersuchung von Zitationsraten, Journal Impact Factor, Immediacy Index und Cited half-life dargestellt.

Fast 93 Prozent der untersuchten Literatur liegt in englischer Sprachfassung vor. Ursächlich dafür sind unter anderem die selektive Aufnahme der Zeitschriften in die Indices des „Web of Science“ und der weiter zunehmende Einfluss des Englischen als globale Wissenschaftssprache.

Selbst unter Berücksichtigung des Vorteils der Spracheigenschaft der Publikationen ist jedoch der hohe Anteil von Publikationen aus Institutionen der angelsächsischen Staaten bemerkenswert. Mehr als ein Drittel aller untersuchten Veröffentlichungen entfällt auf Institutionen in den USA, deren hohe Bedeutung sich auch anhand der Resonanz auf ihre Publikationen ablesen lässt. Es fällt weiter auf, dass gerade Forscher aus den Ländern Skandinaviens sehr wirkungsvolle Arbeiten publizierten. Innerhalb der deutschen Forschungslandschaft konnte insbesondere die Universität Würzburg als ein wichtiges Zentrum der wissenschaftlichen Arbeit zur Myasthenia gravis identifiziert werden.

Die Anwendung szientometrischer Methoden konnte in dieser Arbeit anhand von Publikations- und Zitationsmaßen wichtige Entwicklungen und Ereignisse der wissenschaftlichen Forschung zur Myasthenia gravis darstellen. Bedeutende Wissenschaftler und Institutionen, Einzelpublikationen und Periodika, wie auch kooperative Interaktionen konnten identifiziert und aufgezeigt werden. Es wurden aber auch die methodischen Grenzen der Szientometrie und die Gefahr einer vereinfachten Anwendung zitationsbasierter Maße zur qualitativen Beurteilung von Wissenschaftlern und ihren Arbeiten dargelegt.

### 6 Summary

Myasthenia gravis is a rare neurological disorder of the neuromuscular junction. In spite of its low prevalence, this autoimmune disorder is one of the most comprehensively researched and understood in regard to its pathophysiology. The research process into myasthenia gravis can be used to illustrate the advances in insight into this entire group of disorders.

This thesis aims to demonstrate the development of scientific publications on myasthenia gravis. This examination is based on the bibliometric volume of data containing information on *publications* and *citations*. An analysis of these data allows a broader depiction of research activity because publications are an essential part of scientific work, and therefore represent the transfer of results and insights in condensed form. As an expression of scientific communication, citations are useful for the evaluation of the interest and resonance that publications have excited.

The examined data were obtained from the "Web of Science" databases. These databases stand out due to their large volume of indexed periodicals and very exact bibliographic information. "Myasthenia gravis" was used as the search term, and the research was restricted to a period between 1900 and 2008. The material was viewed, and data sets incorrectly returned due to their publication date were removed; this allowed 9,775 individual publications to be identified, which then formed the basis for this examination.

Information equipped with bibliographic marks was read out, while special analytical tools provided by the "Web of Science" were used on other records. The data were then processed in order to obtain relevant scientometric measurements that could be used to examine, evaluate and display the properties of the publications.

An analysis of publication dates demonstrates that the volume of publications increased considerably during the period of examination. This increase is partly caused by an increase in scientific interest in the disorder, but simplified communication, and the fact that research was made easier by new archiving methods, also played a role.

The number of publications and citations also suggests that important events occurred in the research process into myasthenia gravis. Scientific interest increased, for example, after the English medical assistant Mary Walker discovered the effect of

## Summary

physostigmine on the myasthenic symptomatology in 1934. The discovery of the autoimmune genesis of MG by Patrick and Lindstrom in 1973 was also followed by a considerable increase in published research.

An examination of the thematic classification of the publications demonstrates the interdisciplinary character of myasthenia gravis. It also shows the specialist development of the research. While two thirds of publications were classified as “general and inner medicine” at the beginning of the 1950s, this percentage was steadily reduced in favour of the disciplines that were developing and emancipating from this sector: “Clinical Neurology”, “Neurosciences” and “Immunology”.

This paper identified almost 20,000 authors for the examined publications, but the majority of publications were produced by a few especially active authors. These have been examined separately, and presented according to the quantity of their publications and the resonance and effect that their work has had, based on citations. It has also been possible to illustrate patterns of cooperation between the authors in the joint publication of research results. This process showed that the number of authors participating in individual publications increased considerably. While, on average, fewer than two authors participated in a publication in 1955, there were around five authors in 2008.

This paper also analysed which periodicals published most on the examined subject, and which were cited most. Citation rates, the journal impact factor, the immediacy index and the cited half-life were used to illustrate the scientific attention and reception of the papers published by these authors.

Almost 93 percent of the examined literature is available in the English language. This is partly because the “Web of Science” indexes select mainly English-language periodicals, and partly because English has become ever more important as the global language of science.

Even allowing for the language advantage of these publications, the high proportion of publications from institutions in Anglo-Saxon countries is remarkable. More than one third of the publications examined were produced by institutions in the USA; their importance is also shown by the resonance to these publications. It is also striking that researchers from the Scandinavian countries published very effective papers.

## Summary

Within the German research environment, the University of Würzburg emerged as an important centre of scientific work on myasthenia gravis.

By using scientometric methods, this paper was able to use publication and citation measurements to illustrate important events and developments in the scientific research on myasthenia gravis. It was possible to identify important scientists and institutions, individual publications and periodicals, and cooperative interactions. This paper also describes the methodical limits of scientometrics, and the dangers posed by the simplified application of citation-based measurements to assess the quality of scientists and their studies.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Vincent, A., *Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis*. Nat Rev Immunol, 2002. 2(10): p. 797-804.
2. Marsteller, H.B., *The first American case of myasthenia gravis*. Arch Neurol, 1988. 45(2): p. 185-7.
3. Pascuzzi, R.M., *The history of myasthenia gravis*. Neurol Clin, 1994. 12(2): p. 231-42.
4. Jolly, F., *Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica*. Berl Klin Wochenschr, 1895. 32: p. 1-7.
5. Walker, M.B., *Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis*. Proc. R. Soc. Med., 1935. 28: p. 759-761.
6. Walker, M.B., *Treatment of myasthenia gravis with physostigmine*. The Lancet, 1934. 226: p. 1200-1201.
7. Schumacher, E. and J. Roth, *Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie*. Grenzgeb d Med u Chir, 1912. 25: p. 746-765.
8. Blalock, A., et al., *Myasthenia Gravis and Tumors of the Thymic Region: Report of a Case in Which the Tumor Was Removed*. Ann Surg, 1939. 110(4): p. 544-61.
9. Givel, J.C., *Surgery of the thymus. Pathology, associated disorders and surgical technique*. Springer-Verlag, Berlin, 1990.
10. Nastuk, W.L., A.J. Strauss, and K.E. Osserman, *Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis*. Am J Med, 1959. 26(3): p. 394-409.
11. Nastuk, W.L., O.J. Plescia, and K.E. Osserman, *Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis*. Proc Soc Exp Biol Med, 1960. 105: p. 177-84.
12. Simpson, J.A., *Myasthenia gravis, a new hypothesis*. SMJ, 1960. 5: p. 419-436.
13. Patrick, J. and J. Lindstrom, *Autoimmune response to acetylcholine receptor*. Science, 1973. 180: p. 871-872.
14. Drachman, D.B., D.M. Fambrough, and S. Satyamurti, *Reduced acetylcholine receptors in myasthenia gravis*. Trans Am Neurol Assoc, 1973. 98: p. 93-5.
15. Phillips, L.H., 2nd, *The epidemiology of myasthenia gravis*. Ann N Y Acad Sci, 2003. 998: p. 407-12.
16. Kalb, B., et al., *Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden*. Neuroepidemiology, 2002. 21(5): p. 221-5.
17. Somnier, F.E., N. Keiding, and O.B. Paulson, *Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey*. Arch Neurol, 1991. 48(7): p. 733-9.
18. Phillips, L.H., 2nd and J.C. Torner, *Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis*. Neurology, 1996. 47(5): p. 1233-8.
19. Aragonés, J.M., et al., *Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly*. Neurology, 2003. 60(6): p. 1024-6.
20. Poulas, K., et al., *Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. 71(3): p. 352-6.
21. Papazian, O., *Transient neonatal myasthenia gravis*. J Child Neurol, 1992. 7(2): p. 135-41.

## Literaturverzeichnis

22. Croxen, R., et al., *Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes*. Neurology, 2002. 59(2): p. 162-8.
23. Burke, G., et al., *Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes*. Neurology, 2003. 61(6): p. 826-8.
24. Andrews, P.I., et al., *Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis*. Neurology, 1994. 44(7): p. 1208-14.
25. Andrews, P.I., J.M. Massey, and D.B. Sanders, *Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis*. Neurology, 1993. 43(5): p. 977-82.
26. Toyka, K.V., *Ptosis in myasthenia gravis: extended fatigue and recovery bedside test*. Neurology, 2006. 67(8): p. 1524.
27. Kurukumbi, M., et al., *Rare association of thymoma, myasthenia gravis and sarcoidosis : a case report*. J Med Case Reports, 2008. 2: p. 245.
28. Vincent, A., J. Palace, and D. Hilton-Jones, *Myasthenia gravis*. Lancet, 2001. 357(9274): p. 2122-8.
29. Diener, H., N. Putzki, and P. Berlit, *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2008(4. überarbeitete Auflage).
30. Ahmed, S., et al., *An Update on Myasthenic Crisis*. Curr Treat Options Neurol, 2005. 7(2): p. 129-141.
31. Lacomis, D., *Myasthenic crisis*. Neurocrit Care, 2005. 3(3): p. 189-94.
32. Shoefeld, Y., *Idiotypic induction of autoimmunity: a new aspect of the idiotypic network*. Faseb J, 1994. 8(15): p. 1296-301.
33. Jahn, R. and T.C. Sudhof, *Synaptic vesicles and exocytosis*. Annu Rev Neurosci, 1994. 17: p. 219-46.
34. Lindstrom, J.M., *Acetylcholine receptors and myasthenia*. Muscle Nerve, 2000. 23(4): p. 453-77.
35. Toyka, K.V., et al., *Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse*. Science, 1975. 190(4212): p. 397-9.
36. Santa, T., A.G. Engel, and E.G. Lambert, *Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure. II. Myasthenic syndrome*. Neurology, 1972. 22(4): p. 370-6.
37. Vincent, A., et al., *Seronegative myasthenia gravis*. Semin Neurol, 2004. 24(1): p. 125-33.
38. Vincent, A. and M.I. Leite, *Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis*. Curr Opin Neurol, 2005. 18(5): p. 519-25.
39. Deymeer, F., et al., *Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis*. Neurology, 2007. 68(8): p. 609-11.
40. Diaz-Manera, J., et al., *Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome*. Nat Clin Pract Neurol, 2007. 3(7): p. 405-10.
41. Ohta, K., et al., *MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG*. Neurology, 2004. 62(11): p. 2132-3.
42. Namba, T., N.G. Brunner, and D. Grob, *Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy*. Medicine (Baltimore), 1978. 57(5): p. 411-33.
43. Buckley, C., et al., *Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence?* Neurology, 2001. 57(9): p. 1579-82.

44. Besinger, U.A., et al., *Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity*. Neurology, 1983. 33(10): p. 1316-21.
45. Plumb, D., ed. *Veterinary Drug Handbook*. 4 ed. 2002, PharmaVet Publishing: White Bear Lake, Minnesota. 960.
46. Starke, K., ed. *Pharmakologie cholinergischer Systeme*. 9 ed. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, ed. K. Aktories, et al. 2005, Urban & Fischer: München. 147-171.
47. McEvoy, G., ed. *AHFS Drug Information*. 1992, American Society of Hospital Pharmacists Inc: Bethesda. 2363.
48. Lindstrom, J., *An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis*. Clin Immunol Immunopathol, 1977. 7(1): p. 36-43.
49. Keeseey, J.C., *Clinical evaluation and management of myasthenia gravis*. Muscle Nerve, 2004. 29(4): p. 484-505.
50. Hoch, W., et al., *Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies*. Nat Med, 2001. 7(3): p. 365-8.
51. Yamamoto, A.M., et al., *Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients*. Arch Neurol, 2001. 58(6): p. 885-90.
52. Toyka, K.V. and C. Schneider-Gold, *Oculomotor signs in Lambert-Eaton myasthenic syndrome-coincidence with myasthenia gravis*. Ann Neurol, 2003. 54(1): p. 135-6; author reply 136-7.
53. Newsom-Davis, J., et al., *Immunological evidence for the co-existence of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis in two patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. 54(5): p. 452-3.
54. Oh, S.J., et al., *Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis*. Muscle Nerve, 1992. 15(6): p. 720-4.
55. Stalberg, E., J.V. Trontelj, and M.S. Schwartz, *Single-muscle-fiber recording of the jitter phenomenon in patients with myasthenia gravis and in members of their families*. Ann N Y Acad Sci, 1976. 274: p. 189-202.
56. de Kraker, M., et al., *CT and myasthenia gravis: correlation between mediastinal imaging and histopathological findings*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2005. 4(3): p. 267-71.
57. Marienhagen, J., et al., *Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application*. Pathol Res Pract, 1999. 195(8): p. 575-81.
58. Eger, K., *Erkrankungen mit Störung der neuromuskulären Übertragung*. psychoneuro, 2003. 29: p. 113-117.
59. Schneider-Gold, C. and K.V. Toyka, *Myasthenia gravis: pathogenesis and immunotherapy*. Dtsch Aerzteblatt, 2007. 104: p. A420-A426.
60. Howard, J.F., *Myasthenia Gravis: A Manual for the Health Care Provider*, edited by James F. Howard, Jr. . 1st ed. 2008: Myasthenia Gravis Foundation of America.
61. Hohlfeld, R.R., et al., *Neurological Disorders: Course and Treatment*, ed. T. Brandt, et al. Vol. 1341-1362. 2003, Amsterdam: Academic Press.
62. Mertens, H.G., et al., *Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine)*. Ann N Y Acad Sci, 1981. 377: p. 691-9.
63. Gold, R. and C. Schneider-Gold, *Current and future standards in treatment of myasthenia gravis*. Neurotherapeutics, 2008. 5(4): p. 535-41.



## Literaturverzeichnis

64. Schneider, C., et al., *Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis*. Eur Neurol, 2001. 46(2): p. 79-82.
65. Sanders, D.B., et al., *An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis*. Neurology, 2008. 71(6): p. 400-6.
66. Gajdos, P., S. Chevret, and K. Toyka, *Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD002277.
67. Gajdos, P., S. Chevret, and K. Toyka, *Plasma exchange for myasthenia gravis*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(4): p. CD002275.
68. Overhaus, M., et al., *[The history of thymus surgery]*. Chirurg, 2007. 78(10): p. 950-3.
69. Gellert, K., et al., *Thoracoscopic thymectomy in the treatment concept for myasthenia gravis*. Surg Technol Int, 2005. 14: p. 99-104.
70. Nalimov, V. and Z. Mulchenko, *Naukometriya*. 1 ed. 1969, Moskva: Nauka.
71. BRUSILOVSKY, B., *PARTIAL AND SYSTEM FORECASTS IN SCIENTOMETRICS. TECHNOLOGICAL FORECASTING AND SOCIAL CHANGE*, 1978. 12: p. 193-200
72. Nalimov, V. and Z. Mulchenko, *Measurement of science. Study of the development of science as an information process*. Foreign Technology Division of the US Airforce Systems Command, 1971. Machine Translated and post edited by Hill, R.D.
73. Garfield, E., *"Science Citation Index"--A New Dimension in Indexing*. Science, 1964. 144(3619): p. 649-654.
74. 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.
75. Ball, P., *Index aims for fair ranking of scientists*. Nature, 2005. 436(7053): p. 900.
76. ThomsonReuters. *Factsheet ISI Web of Knowledge*. 2009 [cited 16.11. 2009]; Available from: [http://www.thomsonreuters.com/content/PDF/scientific/Web\\_of\\_Knowledge\\_factsheet.pdf](http://www.thomsonreuters.com/content/PDF/scientific/Web_of_Knowledge_factsheet.pdf).
77. DeBakey, M.E., *The National Library of Medicine. Evolution of a premier information center*. Jama, 1991. 266(9): p. 1252-8.
78. *Index Medicus to Cease as Print Publication*. 2004, NLM Tech Bull.
79. Wang, Z.Y., et al., *T cell recognition of muscle acetylcholine receptor in ocular myasthenia gravis*. J Neuroimmunol, 2000. 108(1-2): p. 29-39.
80. Bortz, J. and N. Döring, *Testitens*, in *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler 2002*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York p. 217.
81. Rase, W.D., *Kartographische Anamorphosen und andere nichtlineare Darstellungen*, in *Kartographische Bausteine*. 2001, TU Dresden: Dresden.
82. Schulman, J., S. Selvin, and D.W. Merrill, *Density equalized map projections: a method for analysing clustering around a fixed point*. Stat Med, 1988. 7(4): p. 491-505.
83. SASI and M. Newman, *HIV Prevalence*. 2006, SASI Group (University of Sheffield), Mark Newman (University of Michigan).
84. Tobler, W.R., *Geographical area and map projections*. The Geographical Review, 1963 VIII(1): p. 59-78.
85. 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.

## Literaturverzeichnis

86. Alexiev, B.A., C.B. Drachenberg, and A.P. Burke, *Thymomas: a cytological and immunohistochemical study, with emphasis on lymphoid and neuroendocrine markers*. *Diagn Pathol*, 2007. 2: p. 13.
87. Liyanage, Y., et al., *The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction*. *Muscle Nerve*, 2002. 25(1): p. 4-16.
88. Shulman, S., et al., *Precipitation of autoantibody in serum from patients with myasthenia gravis*. *Immunology*, 1966. 10(4): p. 289-303.
89. UNITED NATIONS MEMBER STATES. 2006 [cited; Available from: <http://www.un.org/News/Press/docs/2006/org1469.doc.htm>].
90. Maher, D. and V. Fritz, *Autoimmune encephalopathy after treatment of thymoma-associated myasthenia gravis*. *Br J Clin Pract*, 1996. 50(7): p. 406-7.
91. Gude, R.A., J. Stokes, and T.J. Borody, *Myasthenia gravis in Melanesians in the Solomon islands*. *P N G Med J*, 1981. 24(1): p. 50-3.
92. Kisand, K. and e. al., *Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes*. *Blood*, 2008. 112(7): p. 2657-2666.
93. Veters, J.M. and J.A. Simpson, *Comparison of thymic histology with response to thymectomy in myasthenia gravis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974. 37(10): p. 1139-45.
94. Wekerle, H., et al., *Intrathymic pathogenesis of myasthenia gravis: transient expression of acetylcholine receptors on thymus-derived myogenic cells*. *Eur J Immunol*, 1978. 8(8): p. 579-82.
95. Farquar Buzzard, E., *The clinical history and post mortem examination of five cases of Myasthenia gravis*. *Brain*, 1905.
96. Lindstrom, J.M., et al., *Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value*. *Neurology*, 1976. 26(11): p. 1054-9.
97. van der Meche, F.G., *Intravenous immune globulin in the Guillain-Barré syndrome*. *Clin Exp Immunol*, 1994. 1: p. 43-47.
98. Drachman, D.B., *Myasthenia gravis*. *N Engl J Med*, 1994. 330(25): p. 1797-810.
99. Drachman, D.B., *Myasthenia gravis (first of two parts)*. *N Engl J Med*, 1978. 298(3): p. 136-42.
100. Weiner, H.L., *Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases*. *Immunol Today*, 1997. 18(7): p. 335-343.
101. Fambrough, D.M., D.B. Drachman, and S. Satyamurti, *Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors*. *Science*, 1973. 182(109): p. 293-5.
102. Strauss, A.J.L. and e. al., *Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement-fixing serum globulin fraction in Myasthenia gravis*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1960. 105: p. 177-184.
103. Osserman, K.E. and G. Genkins, *Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients*. *Mt Sinai J Med*, 1971. 38(6): p. 497-537.
104. Lindstrom, J., D. Shelton, and Y. Fujii, *Myasthenia gravis*. *Adv Immunol*, 1988. 42: p. 233-84.
105. Jacobson, D.L., et al., *Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States*. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997. 84(3): p. 223-43.

## Literaturverzeichnis

106. Bell, E.T., *Tumors of the Thymus in Myasthenia Gravis*. The Journal of Nervous and Mental Disease: 1917. 45(2): p. 130-143.
107. Guthrie, L.G., *Myasthenia gravis in the seventeenth century*. The Lancet, 1903. 1: p. 330-331.
108. Lambert, E.H., L.M. Eaton, and E.D. Rooke, *Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms*. American Journal of Physiology, 1956. 187: p. 612-613.
109. Zinman, L. and V. Bril, *IVIg treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies*. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1132: p. 264-70.
110. Schumm, F., *Myasthenia gravis*, in *41. Kongress der Ärztekammer Nordwürttemberg*. 2006: Stuttgart.
111. THOMSON-REUTERS. *THE THOMSON REUTERS JOURNAL SELECTION PROCESS*. 2009 [cited; Available from: [http://thomsonreuters.com/products\\_services/science/free/essays/journal\\_selection\\_process/](http://thomsonreuters.com/products_services/science/free/essays/journal_selection_process/)].
112. Bradford, S.C., *Sources of information on specific subjects*. Sources of information on specific subjects, 1985. 10: p. 173-175.
113. Garfield, E., *The Mystery of the Transposed Journal Lists -- Wherein Bradford's Law of Scattering is Generalized According to Garfield's Law of Concentration*. Essays of an Information Scientist, 1962. 1: p. 222-223.
114. Winkmann, G., S. Schlutius, and H.G. Schweim, *Publication languages of Impact Factor journals and of medical bibliographic databanks*. Dtsch med Wochenschr, 2002. 127: p. 131-137.
115. Carpenter, M.P. and F. Narin, *The adequacy of the science citation index (SCI) as an indicator of international scientific activity*. Journal of the American Society for Information Science, 1981. 32: p. 430-439.
116. Nieminen, P. and M. Isohanni, *Bias against European journals in medical publication Databases*. The Lancet, 1999. 353.
117. Yousefi-Nooraie R., B. Shakiba, and S. Mortaz-Hejri, *Country development and manuscript selection bias: a review of published studies*. BMC Medical Research Methodology, 2006. 6.
118. Sumathipala, A., S. Siribaddana, and V. Patel, *Under-representation of developing countries in the research literature: ethical issues arising from a survey of five leading medical journals*. BMC Med Ethics, 2004. 4.
119. Arsura, E.L., et al., *High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis*. Arch Intern Med, 1986. 146(7): p. 1365-8.
120. Cook, L., J.F. Howard, Jr., and J.D. Folds, *Immediate effects of intravenous IgG administration on peripheral blood B and T cells and polymorphonuclear cells in patients with myasthenia gravis*. J Clin Immunol, 1988. 8(1): p. 23-31.
121. DFG, *Empfehlungen*, in *Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis*. 1998, Wiley-VCH: Weinheim. p. 19.
122. Kutzelnigg, W., *Kann man wissenschaftliche Leistung messen?* Forschung und Lehre, 2001. 6: p. 302-305.
123. Marx, W., H. Schier, and M. Wanitschek, *Kann man Forschungsqualität messen?* MPG-Spiegel, 1998. 3.
124. De Solla Price, D., *Little Science, Big Science* Suhrkamp-Taschenbuch - Wissenschaft 48. 1974: Suhrkamp Verlag.

## Literaturverzeichnis

125. De Solla Price, D., *Science Since Babylon*. Revised edition ed. 1975, Newhaven: Yale University Press. 240.
126. Pendlebury, D., *Science's Go-Go Growth: Has It Started To Slow?* *The Scientist*, 1989. 3: p. 14-16.
127. Williams, J., J. Clark, and *The Information Explosion: Fact or Myth?* *IEEE Transactions on Engineering Management*, 1992. 39: p. 79-84.
128. Fiala, J., *Information Flood - Fiction and Reality*. *Thermochimica Acta*, 1987. 110: p. 11-22.
129. Meneghini, R. and A.L. Packer, *Is there science beyond English? Initiatives to increase the quality and visibility of non-English publications might help to break down language barriers in scientific communication*. *EMBO Rep.* , 2007. 8: p. 112–116.
130. Burnett, D.G., *A view from the bridge: The Two Cultures debate, its legacy, and the history of science*. *Daedalus*, 1999. 128: p. 193–218.
131. Egger, M. and e. al., *Language bias in randomised controlled trials published in English and German*. *The Lancet*, 1997. 350(9074): p. 326-329.
132. *The World health report 2000*. [cited 05.01.2010]; Available from: [http://www.who.int/whr/2000/en/whr00\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf).
133. *World Development Indicators database*. 2008 [cited 2010 05.01.2010]; Available from: <http://ddp-ext.worldbank.org/ext/DDPQQ/member.do?method=getMembers&userid=1&queryId=135>.
134. Levsky, M.E., et al., *A descriptive analysis of authorship within medical journals, 1995-2005*. *South Med J*, 2007. 100(4): p. 371-5.
135. Merton, R.K., *The Matthew Effect in Science*. *Science*, 1968. 159: p. 56-63.
136. Falagas, M.E. and P. Kavvadia, *"Eigenlob": self-citation in biomedical journals*. *Faseb J*, 2006. 20(8): p. 1039-42.
137. Aksnes, D.W., *A macro study of self-citation*. *Scientometrics*, 2003. 56(2): p. 235–246.
138. Aksnes, D.W. and J.H. Fowler, *Does self-citation pay?* *Scientometrics*, 2007. 72(3): p. 427–437.

## **8 Veröffentlichungen**

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Ingo Fietze und Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. David Groneberg für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung meiner Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dipl. Ing. Cristian Scutaru für seine große Unterstützung bei informationstechnischen und mathematischen Fragestellungen bedanken.

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen Dank für ihre Unterstützung und ihre Geduld aussprechen.

## **Erklärung**

Ich, Philipp Christoph Koch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Myasthenia gravis: Analyse der Forschungsentwicklung mit szientometrischen Methoden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.