

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

DISSERTATION

**Multiple Sklerose –  
eine szientometrische Analyse**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Hoffmann  
aus Berlin

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. D. Groneberg  
                             2. Prof. Dr. med. T. Kraus  
                             3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Kütting

Datum der Promotion: 19.03.2010

Meinen Eltern

## **Inhaltsübersicht**

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IX</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>X</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Methodik .....</b>	<b>26</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>78</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>95</b>
<b>6 Summary.....</b>	<b>98</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>8 Veröffentlichungen .....</b>	<b>111</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>112</b>
<b>10 Danksagung.....</b>	<b>114</b>
<b>11 Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>115</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Definition der Multiplen Sklerose.....	1
1.2	Medizinhistorischer Überblick .....	1
1.3	Epidemiologie .....	3
1.4	Ätiologie .....	5
1.4.1	Genetische Faktoren.....	5
1.4.2	Der Umweltfaktor .....	5
1.5	Pathogenese.....	7
1.5.1	Pathophysiologisches Modell.....	7
1.5.2	Histopathologische Subtypen .....	9
1.6	Klinik der Multiplen Sklerose.....	11
1.6.1	Symptome.....	11
1.6.2	Verlaufsformen.....	13
1.6.3	Prognose .....	14
1.7	Diagnose der MS .....	15
1.7.1	Zusatzuntersuchungen .....	16
1.7.2	Differentialdiagnosen .....	18
1.8	Therapie der MS .....	19
1.8.1	Allgemeine Prinzipien .....	19
1.8.2	Behandlung im akuten Schub .....	20
1.8.3	Behandlung im Intervall .....	20
1.8.4	Symptomatische Therapie .....	22
1.9	Zielsetzung der Arbeit .....	24
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
2.1	Datenquellen.....	26
2.1.1	Institute for Scientific Information und Thomson Scientific.....	26
2.1.2	ISI Web of Knowledge und Web of Science .....	26
2.1.3	PubMed-Online Datenbank der „National Library of Medicine“ .....	27
2.1.4	MeSH-Database .....	28
2.1.5	H-Index .....	28
2.2	Kartenanamorphoten .....	29
2.2.1	Density Equalizing Map Projections (DEMP) .....	29
2.2.2	Methodik der Diffusionskartenanamorphoten .....	29
2.3	Aufarbeitung der identifizierten Artikel .....	30
2.3.1	Analyse der Publikationen bezüglich ihrer Herkunftsländer .....	31
2.3.2	Aufbau der Datenbank .....	32
2.3.3	Untersuchung der Kooperationen zwischen den Ländern .....	32
2.4	Suchstrategien in den Datenbanken .....	34
2.4.1	Suchstrategie im Web of Science .....	34
2.5	Spezielle Suchstrategien .....	35
2.5.1	Analyse der Artikel nach Publikationsjahren .....	35
2.5.2	Untersuchung der Publikationen auf ihre Sprachzugehörigkeit .....	35
2.5.3	Bestimmung der Quellenzeitschriften .....	35
2.5.4	Analyse der Publikationen nach Erscheinungsformat.....	35
2.6	Länderspezifische Analysen .....	35
2.6.1	Untersuchung der Publikationszahlen der Länder .....	36

2.6.2	Kooperationen zwischen den meistpublizierenden Ländern .....	36
2.6.3	Modifizierter H-Index der meistpublizierenden Länder .....	36
2.6.4	Bestimmung der Anzahl der Institutionen pro Publikationsland .....	36
2.6.5	Untersuchung der Kooperationen der Institutionen .....	36
2.7	Analyse einzelner Themenbereiche (Subject Areas) .....	36
2.7.1	Häufigste Subject Areas einzelner Länder .....	37
2.7.2	Kombinationen der einzelnen Subject Areas .....	37
2.8	Autorenanalysen .....	37
2.8.1	Produktivität der Autoren .....	37
2.8.2	Zitationsraten der Autoren .....	37
2.8.3	H-Indices der Autoren .....	37
2.8.4	Erst- und Letztautorenschaften .....	38
2.8.5	Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses .....	38
2.8.6	Analyse der Autorenkooperationen .....	38
2.8.7	Zitationsmuster und Selbstzitationen der meistzitierten Autoren .....	38
2.9	Zitationsanalysen .....	39
2.9.1	Zitierungen nach Zitations- und Erscheinungsjahr .....	39
2.9.2	Zitationsraten der Publikationen pro Jahr .....	40
2.9.3	Zitationen der einzelnen Publikationsländer .....	40
2.9.4	Analyse der am häufigsten zitierten Zeitschriften .....	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
3.1	Analyse der Artikel nach Publikationsjahren .....	41
3.2	Analyse der Publikationen nach Sprachzugehörigkeit .....	42
3.3	Bestimmung der Quellenzeitschriften der Publikationen .....	42
3.4	Analyse der Erscheinungsformen der Publikationen .....	43
3.5	Länderspezifische Analysen .....	44
3.5.1	Analyse der Publikationszahlen der einzelnen Länder .....	44
3.5.2	Untersuchung der Kooperationen zwischen den Ländern .....	46
3.5.3	Analyse des modifizierten H-Index der meistpublizierenden Länder .....	50
3.5.4	Analyse der Institutionen pro Publikationsland .....	51
3.5.5	Untersuchung der internationalen Kooperationen publizierender Institutionen .....	52
3.6	Analyse einzelner Themenbereiche - <i>Subject Areas</i> .....	55
3.6.1	Häufigste <i>Subject Areas</i> einzelner Länder .....	55
3.6.2	Analyse der Kombinationen einzelner Subject Areas .....	57
3.7	Autorenanalysen .....	59
3.7.1	Produktivität der Autoren .....	59
3.7.2	Zitationsraten der Autoren .....	61
3.7.3	H-Indices der Autoren .....	62
3.7.4	Erst- und Letztautorenschaften .....	63
3.7.5	Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses und der Autorenzahl .....	64
3.7.6	Analyse der Autorenkooperationen .....	66
3.7.7	Analyse der Zitationsmuster und Selbstzitationen .....	68
3.8	Zitationsanalysen .....	69
3.8.1	Zitierungen nach Zitations- und Erscheinungsjahren .....	69
3.8.2	Zitationsraten der Publikationen pro Jahr .....	72
3.8.3	Gesamtzitationen der einzelnen Publikationsländer .....	73
3.8.4	Analyse der am häufigsten zitierten Zeitschriften .....	75
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>78</b>
4.1	Methodische Diskussion .....	78

4.1.1	Szientometrische Analysen.....	78
4.1.2	Beurteilung der Datenquellen .....	78
4.1.3	Suchstrategien in den Datenbanken .....	80
4.1.4	Qualitätskriterien der verwendeten szientometrischen Methoden und Instrumente .....	81
4.1.5	Bedeutung der Kartenanamorphoten.....	83
4.1.6	Bedeutung der Analyse der Autoren .....	83
4.2	Inhaltliche Diskussion .....	84
4.2.1	Forschungsaufkommen zum Thema Multiple Sklerose .....	84
4.2.2	Englisch als Sprache der Wissenschaft.....	86
4.2.3	Publikationsländer der MS-Forschung und ihre Kooperationen.....	88
4.2.4	Forschungsschwerpunkte .....	90
4.2.5	Bedeutung der Autoren.....	91
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Summary.....</b>	<b>98</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>111</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>112</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>114</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>115</b>

## Abbildungsverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Demographische Verteilung der MS .....	4
Abbildung 2: Pathophysiologisches Modell der MS .....	9
Abbildung 3: Verlaufsformen der MS .....	14
Abbildung 4: Integratives Therapiekonzept bei der MS .....	20
Abbildung 5: Anzahl der Artikel über die Jahre .....	41
Abbildung 6: Veröffentlichung nach Sprachzugehörigkeit .....	42
Abbildung 7: Analyse der Quellenzeitschriften .....	43
Abbildung 8: Erscheinungsformen der Publikationen .....	44
Abbildung 9: Numerische Analyse der Herkunftsländer .....	45
Abbildung 10: Kartenanamorphote zur Anzahl an Veröffentlichungen der Länder ...	46
Abbildung 11: Balkendiagramm zur Anzahl kooperierender Länder.....	47
Abbildung 12: Netzdiagramm Länderkooperationen.....	48
Abbildung 13: Länderkooperationen im Laufe der Zeit .....	50
Abbildung 14: Kartenanamorphote zum H-Index der Länder.....	51
Abbildung 15: Kartenanamorphote zur Anzahl der Institutionen publizierender Länder .....	52
Abbildung 16: Netzdiagramm Kooperationen der Institutionen.....	54
Abbildung 17: Verteilung internationaler Subject Areas.....	55
Abbildung 18: Entwicklung der Subject Areas im Laufe der Jahre .....	56
Abbildung 19: Netzdiagramm Kombination Subject Areas .....	58
Abbildung 20: Produktivste Autoren mit Anzahl Zitate und Anzahl Artikel .....	60
Abbildung 21: Zitationsraten der produktivsten Autoren .....	62
Abbildung 22: Produktivste Autoren mit Anzahl Artikel und H-Indices .....	63
Abbildung 23: Anteil Co-, Erst- und Seniorautorenschaften der produktivsten Autoren.....	64
Abbildung 24: Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses .....	65
Abbildung 25: Durchschnittliche Autorenzahl pro Artikel .....	66
Abbildung 26: Netzdiagramm Kooperationen Autoren.....	67
Abbildung 27: Zitierungsmuster und Selbstzitationen der produktivsten Autoren...	68
Abbildung 28: Zitationen nach Zitationsjahr.....	70
Abbildung 29: Entwicklung der Zitationszahlen im Laufe der Jahre.....	71
Abbildung 30: Halbwertszeit einer Publikation.....	72
Abbildung 31: Jährliche Zitationsrate.....	73
Abbildung 32: Kartenanamorphote zur Zitationssumme der Länder.....	74
Abbildung 33: Kartenanamorphote zu den Zitationsraten der Länder. ....	75
Abbildung 34: Meistzitierte Zeitschriften .....	76

## Tabellenverzeichnis

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit verschiedener Symptome bei Erstmanifestation und im Verlauf einer MS-Erkrankung.....	12
Tabelle 2: ISI Web Tags .....	31
Tabelle 3: Benötigte Informationen zur Durchführung der Kooperationsanalyse.....	33
Tabelle 4: Exakte Zuordnung der Herkunftsländer zu definierten Identifikationsnummern .....	33
Tabelle 5: Matrix zur Ermittlung der Länderkooperationen .....	34
Tabelle 6: Produktivste Autoren.....	59
Tabelle 7: Meistzitierte Zeitschriften .....	76

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Encyme
AEP	akustisch evoziertes Potenzial
ANA	Antinukleäre Antikörper
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DEMP	Density Equalizing Map Projections
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EAE	experimentelle allergische Encephalomyelitis
EBV	Epstein-Barr Virus
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
HLA	human leucocyte antigen

## Abkürzungsverzeichnis

IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IIDD	Inflammatory Idiopathic Demyelinating Diseases
IL	Interleukin
mind.	Mindestens
MBP	basisches Myelinprotein
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
MHC	Major histocompatibility complex
MOG	Myelin-Oligodendrozyten Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
NLM	United States National Library of Medicine
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
o.g.	oben genannt
PLP	Proteolipidprotein
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
sog.	sogenannt
SSEP	somatosensibel evoziertes Potenzial
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor

## Abkürzungsverzeichnis

USA	United States of America
VEP	visuell evoziertes Potenzial
WoS	Web of Science
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems unbekannter Ätiologie. Ihr Verlauf ist schubförmig oder chronisch-progredient. Sie ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Nervensystems [1] und neben der Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter mit erheblicher sozialmedizinischer Bedeutung.

Die Entmarkung erfolgt herdförmig und ist durch eine Zerstörung der durch die Oligodendrozyten gebildeten Myelinscheiden charakterisiert. Zunächst ist die vor allem durch T-Lymphozyten vermittelte Entzündung transient und eine Remyelinisierung möglich. Dieses Stadium ist typischerweise durch das Auftreten und die Rückbildung neurologischer Symptome gekennzeichnet. Im Krankheitsverlauf kommt es jedoch zu einer chronischen Neurodegeneration und Narbenbildung durch die Aktivierung von Mikroglia, deren klinisches Korrelat bleibende neurologische Schäden sind [2]. Prinzipiell können die Herde, auch Plaques genannt, im Bereich des gesamten ZNS auftreten. Prädilektionsstellen sind jedoch die Sehnerven, das periventriculäre Marklager, das Kleinhirn und das Zervikalmark. Alle diagnostischen Kriterien der Multiplen Sklerose verlangen eine Dissemination der Plaques in Ort und Zeit (auch: Encephalomyelitis disseminata) [3].

Das Erstmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Hälfte aller MS-Patienten entwickelt in den ersten 15 Jahren der Erkrankung schwere Behinderungen, die zum Verlust der Arbeitsfähigkeit führen [4]. Der interindividuelle Verlauf variiert jedoch stark, so dass die prognostische Voraussagen nur eingeschränkt möglich sind.

### 1.2 Medizinhistorischer Überblick

Die Erstbeschreibung der MS erfolgte vor etwa 160 Jahren [5]. Es wird vermutet, dass das Krankheitsbild vor dem 18. Jahrhundert noch nicht existierte. Fehlende Aufzeichnungen bzw. Fallbeschreibungen von Ärzten oder Laien einer mit der MS zu vereinbarenden Symptomatologie stützen diese Annahme.

Die erste Erwähnung erfolgte von neuropathologischer Seite. Der französische Professor der Pathologie Jean Cruveilhier (1791-1873) publizierte im Jahr 1835 den

## Einleitung

2. Band seines Atlases „Anatomie pathologique du corps humain“, in dem er Rückenmarksherde beschrieb, welche MS-Herden entsprechen [6]. Er wies auf die harte Konsistenz der Herde hin und beschrieb sie als Flecken oder Inseln. Zur gleichen Zeit veröffentlichte Robert Carswell (1793-1857) in London den pathologisch-anatomischen Atlas „Pathological anatomy: illustrations of elementary forms of disease“. Er beschrieb pathologische Herde in Rückenmark und Pons von zwei verstorbenen Patienten, die an Lähmungen litten [7]. Der deutsche Pathologe Eduard Rindfleisch (1836-1908) entdeckte 1863, dass sich im Zentrum eines jeden Herdes ein Gefäß befand.

Die klinische Erstbeschreibung erfolgte Mitte des 19. Jahrhunderts durch den Internisten Friedrich von Frerichs in Göttingen, der 1849 erstmals die Diagnose „Hirnsclerose“ stellte. Sein Schüler Valentiner bestätigte später die Diagnose durch die autoptischen Befunde der mittlerweile verstorbenen Patienten. Er erweiterte außerdem die klinischen Beschreibungen seines Mentors und stellte fest, dass die Krankheit vor allem jüngere Menschen betraf, einen wellenförmigen Verlauf habe, motorische Symptome dominieren und psychische Störungen auftreten können [8].

Eine umfassende klinische Darstellung des Krankheitsbildes und seiner pathologisch-anatomischen Korrelate erfolgte schließlich durch Jean Martin Charcot (1825-1893) in seinen berühmten Vorlesungen an der Salpêtrière in Paris. Er grenzte die MS von der myatrophischen Lateralsklerose ab und definierte die nach ihm benannten klassischen Symptomentrias von Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache. Er wies jedoch darauf hin, dass das Fehlen eines oder gar aller drei Symptome die Diagnose der MS nicht ausschließe. Desweiteren stellte er einen Myelinverlust an den Neuronen fest und vermutete, dass die Impulse über die nackten Axone nicht weitergeleitet werden können. Durch Charcot wurde das Krankheitsbild gemeinhin bekannt und gelangte europaweit in den Fokus klinischer und pathologischer Untersuchungen.

In den letzten 160 Jahren existierten zahlreiche Theorien zur Ursache der MS. Cruveilhier ordnete die von ihm beschriebenen Herde dem rheumatischen Formenkreis zu und führte sie auf eine unterdrückte Schweißabsonderung zurück [6]. Rindfleischs Befund eines zentralen Blutgefäßes in den Herden führte zur Annahme einer vaskulären Ätiologie und Therapieversuchen mit vasoaktiven Substanzen und Antikoagulanzen [9]. Marburg beschrieb 1906 die akute Form der Multiplen Sklerose und postulierte ein myelintoxisches Toxin als kausalen Faktor [10]. Die Toxintheorie

wurde oftmals aufgegriffen. So vermutete Baasch 1966, die MS könne eine allergische Reaktion auf Quecksilber sein [11]. Seit Charcot hat sich die Theorie, dass die MS eine Infektionskrankheit sei, gehalten. Brain wies 1930 darauf hin, dass das histologische Bild der postinfektiösen und postvakzinalen Enzephalomyelitis nicht von der MS zu unterscheiden sei [12]. Bis heute ist die Untersuchung auf erhöhte Antikörpertiter und der Nachweis verschiedener Erreger bei MS-Patienten Gegenstand zahlreicher Forschungen. Die Autoimmuntheorie entwickelte sich in den 1930er Jahren, nachdem Thomas Rivers durch die Injektion von Zellen, die gegen körpereigenes Myelin sensibilisiert sind, eine MS-ähnliche Erkrankung hervorrufen konnte. Die sog. experimentelle allergische Enzephalomyelitis (EAE) gilt als Tiermodell der MS und das Interesse an diesem Modell wird durch zahlreiche aktuelle Forschungsergebnisse stimuliert.

### **1.3 Epidemiologie**

Da die MS keine meldepflichtige Erkrankung ist, stehen in Deutschland nur Schätzungen über die Zahl der Erkrankungen zur Verfügung. Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) geht von etwa 122.000 Erkrankten in Deutschland aus [13]. Die Angaben zur Anzahl der Erkrankungen weltweit schwanken zwischen 1 und 2,5 Millionen [14,15].

Die Prävalenz der MS zeigt beeindruckende geographische Unterschiede (s. Abb. 1). Kurtzke klassifizierte Regionen gemäß ihrer Prävalenz: Eine niedrige Prävalenz ist definiert als  $<5$  Fälle/100.000 Personen, eine mittlere Prävalenz als 5-30/100.000 und eine hohe Prävalenz ab 30/100.000 [16]. Demnach sind Europa, Nordamerika und Australien Regionen hoher Prävalenz [17]. Gebiete mittleren Erkrankungsrisikos sind Nordafrika, der südliche Teil der USA und der mittlere Osten. Die niedrigsten Prävalenzen weisen Japan, China, Zentralafrika und Südamerika auf. Somit finden sich sehr selten Fälle in äquatornahen Gegenden, während die Prävalenz auf beiden Hemisphären polwärts zunimmt. Die Gründe für diese Beobachtungen sind bisher nicht zufriedenstellend geklärt. Eine interessante Hypothese lautet, dass die Erkrankungshäufigkeit in den Gebieten höher ist, die die Wikinger im Mittelalter befahren haben, wobei sie Suszeptibilitätsgene verbreitet haben sollen [18]. Es ist nicht auszuschließen, dass die geographische Verteilung einem genetischen Verteilungsmuster entspricht. Wahrscheinlicher erscheint es jedoch, dass Umweltfaktoren ursächlich ausschlaggebend sind.

## Einleitung

Das Prädilektionsalter für die Erkrankung an MS ist die Zeit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, mit einem Gipfel um das 30. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen ist etwas geringer. Eine Erstmanifestation jenseits des 60. Lebensjahres ist selten, jedoch bis in die 8. Lebensdekade möglich. In nur etwa 7% der Fälle beginnt die Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr, dabei selten im Kleinkindalter [19]. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Vermutung, dass dies auf die längere Überlebenswahrscheinlichkeit des weiblichen Geschlechts zurückzuführen sei, hat sich in zahlreichen Studien zu den Todesursachen von MS-Patienten nicht bestätigt [20]. Der Verlauf der Krankheit erstreckt sich über mehrere Dekaden. In zwei Drittel der Fälle ist die Todesursache auf ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei Infektionskrankheiten, vor allem des Urogenital- und Respirationstraktes, zurückzuführen. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei etwa 30 Jahren nach Erstmanifestation, was einer Einschränkung der durchschnittlichen Lebenserwartung von 5-10 Jahren entspricht [21]. Weltweit ist die Sterblichkeit insbesondere in Staaten mit guter medizinischer Versorgung rückläufig, was auf die verbesserten symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen sein dürfte.

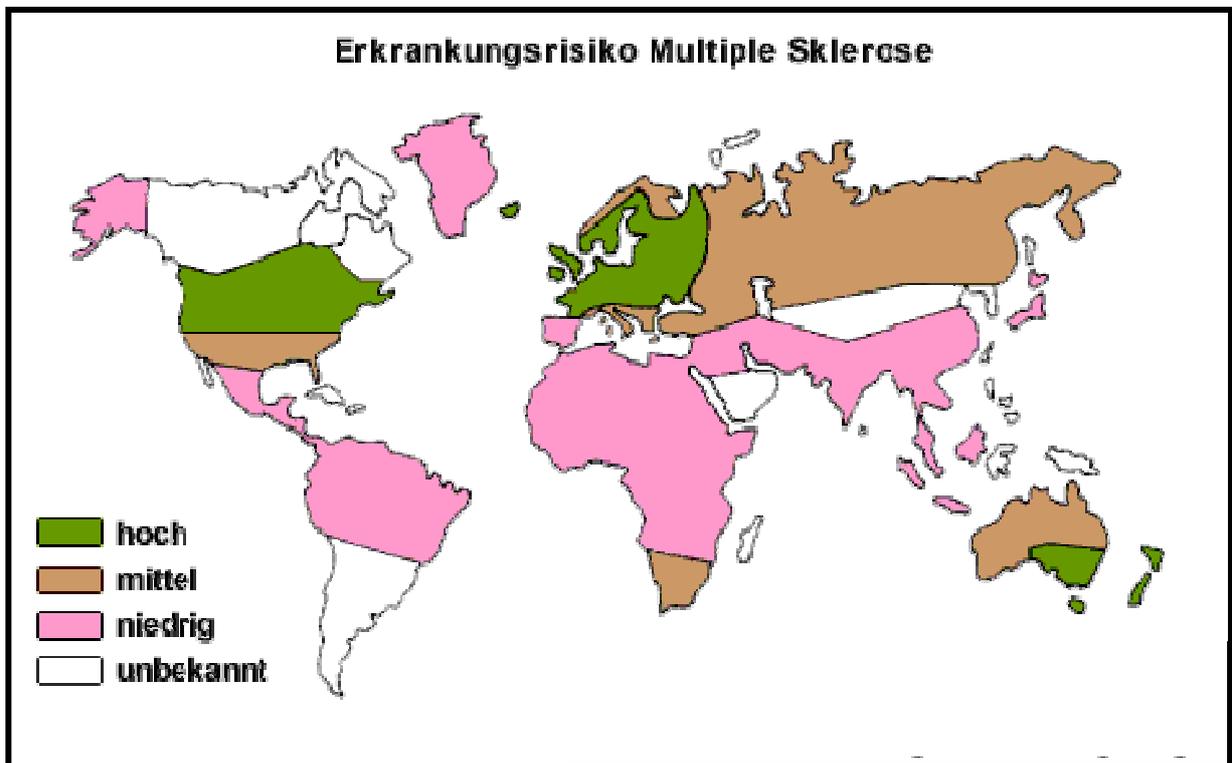


Abbildung 1: Demographische Verteilung der MS, aktualisiert nach [22]

### **1.4 Ätiologie**

Die Ätiologie der MS ist trotz intensiver Forschungsarbeiten bislang nicht geklärt. Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Das Konzept der multifaktoriellen Erkrankung definiert eine Erkrankung als von verschiedenen genetischen sowie Umweltfaktoren abhängig.

#### **1.4.1 Genetische Faktoren**

Die Multiple Sklerose ist, unabhängig vom betrachteten Kontinent, in der weißen Bevölkerung, insbesondere der nordeuropäisch-stämmigen, deutlich häufiger anzutreffen als in anderen ethnischen Gruppen [23]. Neben mehrheitlich sporadisch auftretenden MS-Fällen konnte eine familiäre Häufung von Erkrankungen inzwischen gesichert werden. Dies ist bei etwa 20% der MS-Patienten der Fall [2]. Dabei ist das Erkrankungsrisiko abhängig vom Verwandtschaftsgrad. Bei Verwandten ersten Grades war das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung um etwa 4% erhöht, während der Wert bei entfernten Verwandten bei ca. 2% lag [24]. Ob die MS von mütterlicher oder väterlicher Seite vererbt wird, hat keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko, was einen X-chromosomalen Erbgang ausschließt. Adoptivkinder haben das gleiche Erkrankungsrisiko wie die Normalbevölkerung. Die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen beträgt etwa 26% gegenüber ca. 3,5% bei dizygoten Zwillingen und Geschwistern [25]. Die Zahlen zeigen, dass die MS keine klassische Erbkrankheit ist, die den Mendelschen Regeln folgt. Derzeit wird basierend auf Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien übereinstimmend von einer polygenetischen Vererbung der MS ausgegangen [26,27]. Daneben konnte belegt werden, dass verschiedene Risikogene in unterschiedlichen Populationen – möglicherweise auch in Abhängigkeit von Umweltfaktoren – variieren (Heterogenität). Aufgrund der komplexen Prädisposition für die Erkrankung blieben Versuche einer Identifikation der krankheitsbestimmenden Gene bisher weitgehend erfolglos oder führten zu mehrdeutigen Ergebnissen. Bisher wurde lediglich eine Assoziation mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-DR 2 reproduzierbar nachgewiesen [28]. Das Vorhandensein dieses auf Chromosom 6 lokalisierten „Markers“ soll das individuelle Risiko um den Faktor 3-5 steigern.

#### **1.4.2 Der Umweltfaktor**

Gegen rein genetische Einflussfaktoren sprechen die relativ geringe Konkordanz bei monozygoten Zwillingen sowie der Fakt, dass sich Prävalenz und Inzidenz in der

## Einleitung

zweiten Generation von Immigranten ändern [29]. Diese Annahme wird durch Migrationsstudien gestützt. Wird das Erkrankungsrisiko unabhängig vom Alter bestimmt, in dem die Migration erfolgte, so entspricht es weitgehend dem Risiko des Herkunftslandes [30,31]. Bei Berücksichtigung des Migrationsalters ergibt sich jedoch ein anderes Muster. So wird das Erkrankungsrisiko des Herkunftslandes beibehalten, wenn die Migration im Erwachsenenalter erfolgt. Dagegen wird das Risiko des Gastlandes erworben, wenn die Migration vor dem 15. Lebensjahr stattfindet [32,33]. Somit scheint die Zeit vor der Pubertät das kritische Alter zu sein, in welchem die geographische Position für die Erkrankungswahrscheinlichkeit relevant ist. Daraus kann gefolgert werden, dass das Erkrankungsrisiko bereits einige Jahre vor der klinischen Erstmanifestation der MS bestimmt wird.

Immer wieder werden Infektionen als putative kausale Ursache diskutiert, insbesondere virale Infektionskrankheiten des Kindesalters. Zahlreiche seroepidemiologische Studien kamen zu oft widersprüchlichen Ergebnissen. Ein Nachweis erhöhter Masern-Antikörper-Titer in Serum und Liquor von MS-Patienten [34] war in Studien mit strengerem Design und Doppelverblindung nicht reproduzierbar [35-37]. Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse ergab die Untersuchung einer Assoziation von MS mit Röteln [38-43]. Studien zu Mumps und Varizellen zeigen übereinstimmend keinen Zusammenhang zwischen Infektion und MS. Ebenso erscheinen die Hypothesen, dass das neurotrope humane Herpesvirus-6 (HHV-6) oder das Bakterium *Chlamydia pneumoniae* ätiologisch relevant seien, widerlegt [44-49]. Die Rolle des Epstein-Barr Virus als infektiöses Agens ist von besonderem Interesse. Zahlreiche Studien fanden eine erhöhte Antikörper Seroprävalenz bzw. Serumtiter bei MS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen [39]. EBV-Bestandteile reagierten mit oligoklonalen Banden aus dem Liquor bei MS-Patienten, was für eine erhöhte Immunantwort gegen EBV spricht [50]. Eine möglicherweise Kreuzreaktionen auslösende molekulare Ähnlichkeit zwischen EBV und basischem Myelinprotein ist beschrieben [51]. Es gibt Hinweise, dass MS-Patienten klassische infektiöse Kinderkrankheiten erst im Jugend- bzw Erwachsenenalter durchgemacht haben [43]. Dies führte zur sog. Hygiene-Hypothese, welche postuliert, dass es bei Individuen, die sich aufgrund einer sauberen Umgebung erst im Jugendalter mit Kinderinfektionen anstecken, zu aberranten Immunreaktionen kommt [2].

Neben Infektionen werden auch andere Umweltfaktoren als Trigger diskutiert, unter ihnen geringe Sonnenexposition, Vitamin D-Mangel, Toxine, Zigarettenkonsum sowie physischer und psychischer Stress [3,52-57].

### **1.5 Pathogenese**

Die MS-Pathologie ist sowohl durch entzündliche Veränderungen, vornehmlich der weißen Substanz, als auch durch neurodegenerative Veränderungen in Form axonaler Schädigungen gekennzeichnet [4]. Derzeitige Auffassung ist, dass es bei genetisch suszeptiblen Personen nach Kontakt mit einem bisher nicht identifizierten Agens zu einer überwiegend T-Zell-vermittelten Immunreaktion kommt, die im Verlauf eine Kaskade aus entzündlichen und neurodegenerativen Veränderungen hervorruft.

#### **1.5.1 Pathophysiologisches Modell**

Neuropathologisches Hauptmerkmal sind demyelinisierte Plaques mit einer disseminierten Verteilung im gesamten ZNS. Entgegen früheren Vorstellungen handelt es sich bei der MS nicht um eine rein demyelinisierende Erkrankung. Bereits in frühen Krankheitsstadien kommt es zu akuten axonalen Schädigungen, die nicht nur mit der Entzündungsreaktion, sondern auch mit der klinischen Behinderung korrelieren [58]. Durch die Demyelinisierung ist eine saltatorische Erregungsleitung nicht mehr möglich und es kommt zu einer langsamen, kontinuierlichen Erregungsausbreitung mit Auftreten von Verlustströmen. Eine dauerhafte Leitungsunterbrechung wird durch axonale Schädigung bedingt.

Nach derzeitiger Auffassung wird die erste demyelinisierende Episode durch eine Aktivierung autoreaktiver T-Zellen in der Peripherie initiiert. Wie es zur Aktivierung der auch bei gesunden Menschen vorkommenden Zellen kommt, ist unklar. Diskutiert wird eine Präsentation von aus dem ZNS stammenden Antigenen durch Makrophagen [59] und eine Kreuzreaktivität mit viralen oder bakteriellen Proteinen (molecular mimicry) [60]. Im Anschluss kommt es zu einer Transmigration der aktivierten, myelinreaktiven T-Lymphozyten ins ZNS durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) [61]. Der Mechanismus für diese im Schub vermehrte Einwanderung ist unbekannt. Die Einwanderung wird vermittelt durch Adhäsionsmoleküle wie das Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), seinen Liganden das Very Late Antigen-4 (VLA-4), das Intracellular Adhesion Molecule-3 (ICAM-3), seinen Bindungspartner

## Einleitung

das Leukocyt Function Antigen-1 (LFA-1), sowie das Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) und andere, sich momentan noch in der Forschung befindliche Oberflächenproteine [62-64]. Die im Hirnparenchym oder Liquorraum befindlichen T-Zellen müssen erneut aktiviert werden, um im Anschluss Entzündungsmediatoren produzieren zu können. Dies geschieht durch antigenpräsentierende Zellen wie Makrophagen, Dendritische Zellen, Mikroglia und Astrozyten, die nach Phagozytose und Fragmentation von Antigenen Bruchstücke derselben zusammen mit dem MHC-Komplex auf der Zelloberfläche präsentieren. Die Lymphozyten reagieren aufgrund einer Degeneration in der Antigenerkennung mit einem trimolekularen Komplex bestehend aus T-Zell-Rezeptor, Antigen und MHC-Molekül und werden so erneut aktiviert. Zu den mutmaßlichen MS-Antigenen gehören das basische Myelinprotein (MBP), das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), das Proteolipidprotein (PLP), das Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG), das S-100 Protein, sowie das  $\alpha$ B-Crystallin (heat shock-protein) und die Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (CNPase) [17]. Nach der erneuten T-Lymphozytenaktivierung kommt es zu einer klonalen Proliferation der T-Zellen, wodurch eine Entzündungskaskade ausgelöst wird, an der Lymphozyten, weitere Zellen des Makrophagen-Monozyten-Systems sowie Antikörper und Zytokine beteiligt sind.

CD4-positive T-Helferzellen (CD4+) produzieren proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-2 (IL-2), Interferon- $\gamma$  (IF- $\gamma$ ) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  führt zur Apoptose von Oligodendrozyten [65]. Makrophagen wirken durch Freisetzung toxischer Substanzen sowie Phagozytose von Myelinbestandteilen neurodestruktiv. Zytotoxische CD8-positive T-Lymphozyten (CD8+) führen wahrscheinlich direkt zum Untergang von Neuronen und Oligodendrozyten. Des Weiteren sind die antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität und die Antikörper-Komplement-vermittelte Demyelinisierung wichtige Mechanismen [66]. Auch könnten nicht-immunologische Faktoren wie Stickoxid (NO), Glutamat und Sauerstoffradikale an der Zerstörung des Myelins und der Oligodendrozyten beteiligt sein [67].

## Einleitung

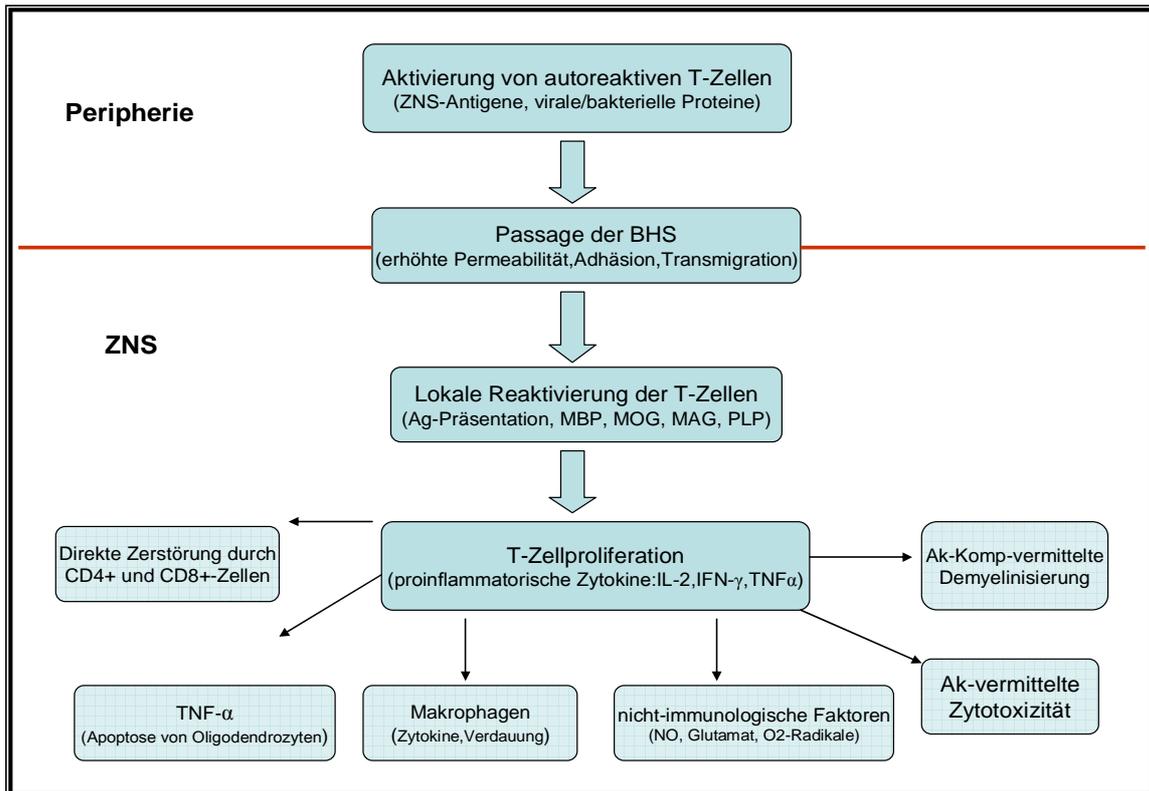


Abbildung 2: Pathophysiologisches Modell der MS. Ak: Antikörper, Komp: Komplement, NO: Stickoxid, O<sub>2</sub>: Sauerstoff, IFN: Interferon, IL: Interleukin, TNF: Tumornekrosefaktor CD4+: CD4-positive T-Helferzellen, CD8+: zytotoxische CD8-positive T-Zellen

Diese entzündlichen Veränderungen werden von einer Astrozytenproliferation begleitet, die nach Abklingen der Entzündung als Gliose zu der Verhärtung (Sklerose) des Gewebes führt. Parallel kommt es zu einer Aktivierung antiinflammatorischer Mechanismen, z.B. durch die Sekretion von IL-4, IL-10 oder Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) durch T-Helfer 2 (Th2)-Zellen. Dies wirkt der Entzündungsreaktion entgegen und spiegelt sich klinisch in einer Besserung der neurologischen Symptomatik wider. Es könnte aber auch ein Grund dafür sein, dass die bisherigen Therapien mit Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und Entzündungshemmern nicht den gewünschten Erfolg bringen [68].

### 1.5.2 Histopathologische Subtypen

Formal wurde die MS bislang zu den Autoimmunerkrankungen gezählt, doch zeigen neuere Untersuchungen, dass es sich möglicherweise nicht um eine einzelne Erkrankung, sondern um verschiedene Entitäten mit ähnlicher klinischer Manifestation handelt. Diese Annahme wird durch paraklinische und histopathologische Befunde gestützt. So zeigt die Liquorzytologie bei MS-Patienten große interindividuelle Unterschiede [69]. Ebenso weist die Histopathologie der MS-

## Einleitung

Plaques eine große Heterogenität auf. Man unterscheidet vier histopathologische Typen, die sich in der Oligodendrozytenpathologie, dem Phänotyp der Immunreaktion und dem Ausmaß der De- und Remyelinisierung unterscheiden [4,70].

### *Muster I: Makrophagenvermittelt*

Demyelinisierung durch Makrophagentoxine wie TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ist der vermutete pathogenetische Prozess dieses Modells. Die Aktivierung der Makrophagen und Mikroglia erfolgt T- Zell- vermittelt.

### *Muster II: Antikörpervermittelt*

Ein Charakteristikum sind vermutlich aus B-Zellen stammende Antikörper an zerstörten Myelinscheiden und Oligodendrozyten, sowie durch das Komplementsystem vermittelte Zerstörung des Myelins, bedingt durch eine T- Zell- vermittelte Aktivierung von Makrophagen, Mikroglia und der gesamten Komplementsystemkaskade.

### *Muster III: Distale Oligodendrogliopathie*

Die Läsion ist gekennzeichnet durch einen frühzeitigen und erheblichen Verlust von Myelin-assoziiertem Glykoprotein (MAG), der charakteristisch für einen distalen Oligodendrozytenuntergang ist. Ursächlicher Pathomechanismus könnte eine T-Zell- vermittelte Vaskulitis der kleinen Gefäße mit sekundärer ischämischen Schädigung der weißen Substanz sein.

### *Muster IV: Primäre Oligodendrozytendystrophie mit sekundärer Demyelinisierung*

Seltener Subtyp, der bisher nur in vereinzelten Fällen von primär chronisch progredienter MS identifiziert werden konnte. Hauptmerkmal dieses Modells ist eine nicht- apoptosevermittelte Degeneration von Oligodendrozyten in einem kleinen Randstück weißer Substanz, die sich unmittelbar an die scharf definierte Läsionsgrenze anschließt. Dieser T- Zell- vermittelte primäre Oligodendrozytenuntergang findet sich insbesondere bei metabolisch vorgeschädigten Zellen.

Individuell findet sich zu einem Zeitpunkt in allen Läsionen eines Patienten dasselbe Muster. Unklar ist, ob sich das Muster im Laufe der Zeit ändert. Die pathogenetische Heterogenität könnte fundamentale Auswirkungen auf Diagnose und Therapie haben. Einen ersten therapeutischen Ansatz könnte die Erkenntnis bieten, dass

Patienten mit Muster II in der Akutphase stärker von einer Behandlung mit Plasmapherese profitieren als Patienten mit Muster I und III [71].

### **1.6 Klinik der Multiplen Sklerose**

#### **1.6.1 Symptome**

Die MS ist phänotypisch sehr vielgestaltig. Sie kann grundsätzlich sämtliche, aus Läsionen im ZNS begründbaren, neurologischen Ausfälle verursachen. Die Variabilität der Symptome begründet sich durch die unterschiedliche Lage der Entmarkungsherde in der weißen Substanz. Prinzipiell können die Herde im Bereich des gesamten ZNS auftreten. Prädilektionsstellen sind jedoch die Sehnerven, das periventriculäre Marklager, das Kleinhirn und das Zervikalmark. Erstsymptome der Krankheit sind oft Gefühls- und Sehstörungen, Schwäche der Extremitäten und Gleichgewichtsstörungen. Anfangs treten die Symptome häufig isoliert (monosymptomatisch) auf, Symptomkombinationen sind aber von Beginn an möglich.

Die oft nur sehr schwach ausgeprägten und passager auftretenden Initialsymptome einer MS sind vielen Patienten in der Regel nicht mehr erinnerlich, wodurch unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit von Erstsymptomen in der Literatur zu erklären sind (s. Tab. 1).

Zu den häufig auftretenden Symptomen zählen spastische Paresen mit kloniformen Reflexen und positivem Babinski-Reflex, Parästhesien, Hypästhesien oder Störungen des Lageempfindens. Alterationen des visuellen Systems manifestieren sich oft in Form einer Retrobulbärneuritis, internukleären Ophthalmoplegie oder Blickparesen mit Nystagmus. Desweiteren sind zerebelläre Symptome wie Gang- oder Standataxie, Intentionstremor, Dysdiadochokinese und skandierende Sprache häufig. Als „Charcot-Trias“ wird die nach ihrem Erstbeschreiber Jean Martin Charcot benannte Symptomenkombination von Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache bezeichnet.

Vegetative Symptome äußern sich in Form von Blasenentleerungsstörungen, Stuhlinkontinenz und Sexualstörungen. Im weiteren Krankheitsverlauf kann es zu Hirnleistungsstörungen sehr unterschiedlicher Art kommen, z.B. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit und der Auffassungsgabe.

Als charakteristisch für die MS gelten das „Lhermitte-Zeichen“ und das „Uhthoff-Phänomen“. Beim Lhermitte-Zeichen kommt es bei forciertem Vorbeugen des Kopfes

## Einleitung

für die Dauer von wenigen Sekunden zu Parästhesien im Rücken oder in den Extremitäten. Das Uhthoff-Phänomen beschreibt die vorübergehende Verschlechterung neurologischer Symptome bei Erhöhung der Körpertemperatur.

Tabelle 1: Häufigkeit verschiedener Symptome bei Erstmanifestation und im Verlauf einer MS-Erkrankung, modifiziert nach [72]

<b><u>Symptome</u></b>	<b><u>Erstmanifestation in %</u></b>	<b><u>Verlauf in %</u></b>
Paresen	44	81
Spastik, pathologischer Babinski-Reflex	28	79
Sensibilitätsstörungen	42	83
N. Opticus-Störungen	33	60
Eingeschränkte Augenmotilität	14	34
Gleichgewichts-, Koordinationsprobleme	24	75
Funktionsstörungen von Blase, Darm, Sexualorganen	9	57
Störungen des Affekts und anderer Hirnleistungen	4	39

Für die Quantifizierung der Ausfälle sind verschiedene Skalen etabliert worden, wobei dem EDSS (Expanded disability status scale) nach J.F. Kurtzke in der Klinik eine vorrangige Bedeutung zukommt [73]. Anhand der Definition und Untersuchung von 8 funktionellen Systemen (pyramidale, zerebelläre, sensorische und visuelle Funktion, Hirnstammfunktion, Darm- und Blasenfunktion, mentale oder zerebrale Funktion, andere Funktionen) kann das Ausmaß der Einschränkung aufgrund neurologischer Ausfälle bewertet werden. Hierbei wird der Schweregrad der

neurologischen Beeinträchtigungen in den einzelnen Funktionssystemen des ZNS in Schritten von je 0,5 Punkten bewertet. Ausgehend von den Ergebnissen, die in den funktionellen Systemen erreicht wurden, wird die Behinderung auf einer Skala von 0 (neurologischer Normalbefund) bis 10 (Tod infolge MS) ausgedrückt.

### 1.6.2 Verlaufsformen

Ein Charakteristikum der MS ist das Vorkommen der Symptome in Schüben, sowie deren Rückbildung (Remission). Dabei ist der Schub definiert als das Auftreten neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender Symptome mit einer Mindestdauer von 24 Stunden ohne das Auftreten von Fieber [74]. Diese Schübe müssen von "Pseudoschüben" oder Exazerbationen abgegrenzt werden, wie sie leicht im Rahmen eines durch Fieber begleiteten Infektes auftreten können. Etwa 80% der Erkrankung beginnen mit Schüben, wobei mit zunehmender Krankheitsdauer die Häufigkeit von Schüben abnimmt.

Der zeitlichen Abfolge und Art und Weise des Auftretens der Symptome nach wird die MS in verschiedene Verlaufsformen eingeteilt [75]. Man unterscheidet (s. Abb.3):

- den schubförmigen Verlauf (Abb. 3a)
- den schubförmig-progredienten Verlauf (Abb. 3b)
- den primär progredienten Verlauf (Abb. 3c)
- den sekundär progredienten Verlauf (Abb. 3d)

Ca. 68-85% der Patienten weisen zu Beginn einen schubförmig-remittierenden Verlauf auf. Patienten mit einem primär schubförmigen Krankheitsverlauf entwickeln nach 11-15 jähriger Krankheitsdauer zu 58% und nach über 25 jähriger Krankheitsdauer zu 89% eine sekundär progrediente Verlaufsform [76]. Nur 10-20% der Betroffenen leiden unter einem primär progredientem Verlauf. Die Patienten haben hierbei ein höheres Erkrankungsalter und die Behinderung schreitet schneller fort. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig an der schubförmig-remittierenden Verlaufsform wie Männer, aber gleich häufig an primär progredienter MS. Wegen dieser Besonderheiten wird die primär progrediente Verlaufsform von manchen Autoren als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet.

## Einleitung

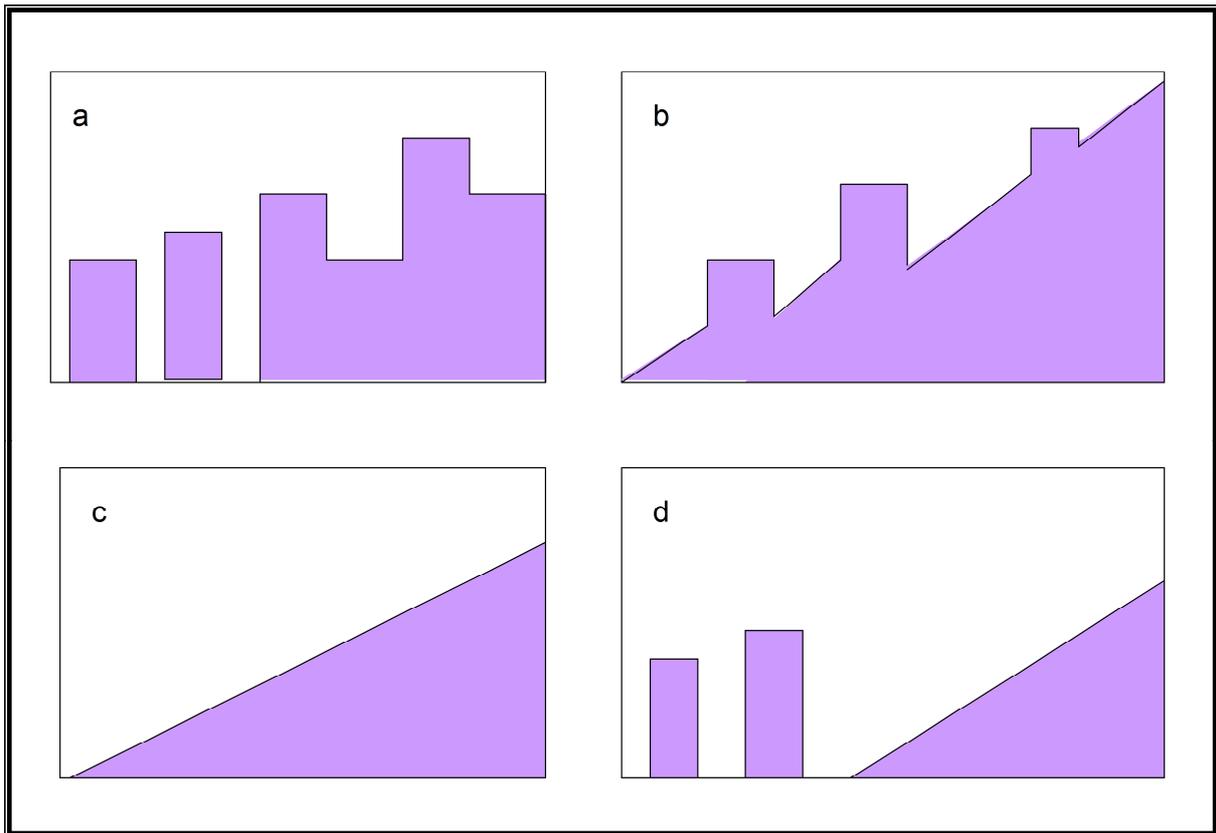


Abbildung 3: Verlaufsformen der MS. a) schubförmiger Verlauf, b) schubförmig-progredienter Verlauf, c) primär progredienter Verlauf, d) sekundär progredienter Verlauf

Darüber hinaus zählt man zum Formenkreis der Multiplen Sklerose einen schweren akuten Verlauf, der innerhalb von Wochen oder Monaten zum Tode führt und nach dem Erstbeschreiber als „*MARBURG-Typ*“ bezeichnet wird [10], die Neuromyelitis optica *DEVIC*, die konzentrische Sklerose *BALÓ*, die myelinoklastische Sklerose *SCHILDER* sowie die akute disseminierte Enzephalomyelitis [77]. MS Patienten mit über 10 Jahren Krankheitsdauer und einem EDSS  $\leq 3$ , werden als „benigne“ Verläufe beschrieben [78].

### 1.6.3 Prognose

Aufgrund der ausgeprägten Variabilität des Verlaufs der MS ist eine konkrete prognostische Aussage im Einzelfall kaum möglich. Jedoch können die Kenntnis der Verlaufsform der MS und die Berücksichtigung des bisherigen individuellen Krankheitsverlaufs helfen, gewisse Parallelen festzustellen und dementsprechend eine Aufklärung, Beratung und Behandlung der Patienten zu ermöglichen.

Allgemein ist die Schubfrequenz in den ersten Jahren der Erkrankung mit bis zu 1,8 Schüben pro Jahr am höchsten, um dann im weiteren Verlauf um bis zu 80% abzunehmen. Dabei erfolgt die Rückbildung der Symptome eines Schubes meist

innerhalb von vier Wochen. Länger als drei Monate andauernde Symptome hingegen bilden sich auch in der Folgezeit zumeist nicht mehr wesentlich zurück. Indikatoren für einen günstige Prognose sind wenig Schübe in der Krankheitsgeschichte sowie ein langes Zeitintervall zwischen den ersten beiden Schüben [79,80].

Insgesamt ist die primär progrediente Form der MS in den ersten zehn Jahren in Bezug auf das Ausmaß der Behinderung durch ein wesentlich rascheres Fortschreiten als die schubförmige Variante gekennzeichnet. Nach dem zehnten Erkrankungsjahr ist dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant [81].

Prognostische günstige Faktoren sind Optikusneuritis und Sensibilitätsstörungen als Initialsymptome, ein monosymptomatischer Beginn, eine rasche Symptomentwicklung und rasche Schubremission. Prädiktoren für einen eher ungünstigen Verlauf sind hingegen frühzeitiges Auftreten pyramidalen und zerebellärer Symptome, rasche initiale Schubfolge und jeweils schlechte Rückbildung nach den ersten Schüben, protrahierter Schubverlauf sowie initialer Nachweis multipler Läsionen im MRT [82,83].

### **1.7 Diagnose der MS**

Aus der Tatsache, dass die MS eine extreme Variabilität in Symptomatik und Verlauf aufweist und somit fast jede andere, das ZNS betreffende Erkrankung imitieren kann, resultiert die Notwendigkeit einer sorgfältigen und einheitlichen Diagnosestellung. Diese stützt sich auf eine sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung unter Zuhilfenahme paraklinischer Diagnosekriterien. Dabei können die Zusatzuntersuchungen trotz des technischen Fortschrittes und der immer besser werdenden Qualität die klinische Verdachtsdiagnose bestenfalls untermauern, jedoch nicht ersetzen.

Zu Beginn der Erkrankung ist die Diagnosestellung oft schwierig. Dies begründet sich durch die unspezifischen und passageren Symptome. Daraus resultiert, dass zwischen dem Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung ungefähr zwei Jahre vergehen. Klinische Anzeichen einer Läsion ergeben sich in Form pathologischer Befunde im klinisch-neurologischen Status. Dabei sollten auch die Regionen genauer untersucht werden, die anamnestisch eine Affektion primär nicht vermuten lassen. Die 1965 von Schumacher entwickelten Diagnosekriterien waren die wohl ersten allgemein anerkannten. Sie stützten sich ausschließlich auf klinische Parameter und

legten eine räumliche und zeitliche Dissemination der Symptomatik zu Grunde [84]. Darauf aufbauend entwickelten Poser et al. 1983 ein um die typischen Liquoruntersuchungsbefunde bei MS erweitertes Diagnosesystem [85]. Die Diagnosestellung wurde dabei in die Kategorien „klinisch sichere/wahrscheinliche MS“ und „laborunterstützt sichere/wahrscheinliche MS“ unterteilt. 2001 wurden die McDonald-Kriterien publiziert, die eine Integration bzw. stärkere Wichtung der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Diagnosestellung vorschlugen und schnell eine breite internationale Akzeptanz fanden [86]. Die Diagnosekategorien nach McDonald lauten „MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“. Die McDonald-Kriterien als diagnostische Leitlinie sollen eine frühere, bessere und zuverlässigere Diagnosestellung ermöglichen [87]. Demnach kann eine MS bereits nach dem ersten Schub diagnostiziert werden, wenn durch die MRT eine zeitliche Dissemination nachgewiesen werden kann.

### **1.7.1 Zusatzuntersuchungen**

#### **1.7.1.1 Liquoruntersuchungen**

Durch die Untersuchung des Liquors kann die entzündliche Komponente der MS belegt werden. Da keine MS-spezifischen Liquorbefunde existieren, wird eine Konstellation verschiedener, als zumindest MS-typisch geltender Liquorveränderungen untersucht. Eine leichte lymphozytäre Pleozytose von weniger als 50 Zellen/mm<sup>3</sup> findet sich bei der Mehrzahl der Patienten [17]. Eventuell findet sich eine leicht erhöhte Eiweißkonzentration durch die Störung der Blut-Liquor-Schranke. Meist ist die Gesamtmenge des Eiweiß bei relativer Vermehrung der IgG-Fraktion aber normal [88]. Der Nachweis einer intrathekalen IgG-Produktion mittels des IgG-Index hat sich als besonders aussagefähig gezeigt. In mehr als 80% der klinisch gesicherten MS-Fälle liegt dieser Index über 0,7 [89,90]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch andere chronisch-entzündliche Krankheiten des ZNS wie Virusenzephalitiden oder die Neuroborreliose zu einer autochthonen IgG-Produktion führen können. Mittels isoelektrischer Fokussierung lässt sich eine qualitative Vermehrung der IgG-Produktion in Form eines oligoklonalen Banden-Musters im Liquor bei polyklonalem Muster im Serum nachweisen. Die Sensitivität des Nachweises oligoklonaler Banden bezüglich der Diagnose MS liegt bei etwa 95% [91]. Keine Routine, aber aufgrund eventueller pathogenetischer Aspekte interessant, ist die Bestimmung der Antikörper gegen Masern, Röteln und Herpes

Zoster (MRZ-Reaktion). Bei ca. 80% der MS-Patienten findet sich im Liquor eine Vermehrung dieser virusspezifischen Antikörper [92].

### **1.7.1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Seit Anfang der 1980er Jahre wird die MRT als bildgebendes Verfahren in der Diagnostik der MS eingesetzt. Die zuvor eingesetzte Computertomographie (CT) war ungleich unpräziser und konnte erst in einem relativ späten Krankheitsstadium Befunde wie eine nicht der Altersnorm entsprechenden Hirnatrophie und hypodense gliöse Herde detektieren. Mit der Kernspintomographie ist eine wesentlich feinere Darstellung möglich, die es erlaubt ca. sechs Mal mehr Herde finden [93]. Außerdem ermöglicht die MRT durch die Möglichkeiten der unterschiedlichen Wichtung und des Einsatzes von Kontrastmittel den Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination. T1-gewichtete Scans sind insbesondere zur Identifikation alter ZNS-Läsionen geeignet. Die MS-Plaques erscheinen hypointens und werden auch als „black holes“ (schwarze Löcher) bezeichnet. Die meist scharf berandeten Herde werden als Ausdruck irreversiblen Untergangs von Hirngewebe mit axonaler Destruktion betrachtet. Aktive Läsionen mit Störungen der BHS können in der T1-Wichtung mit Gadolinium angereichert und als helle Flächen dargestellt werden [94]. Da neue Läsionen nur über einen kurzen Zeitraum von 4-6 Wochen Gadolinium anreichern [95], ermöglicht diese Technik den Nachweis akuter Entzündungen. Die Darstellung alter und neuer Läsionen ist in T2-gewichteten Scans in Form von hyperintensiven Herden möglich [96]. Die räumliche Dissemination wird nach den McDonald-Kriterien klar definiert. Drei der vier folgenden Kriterien müssen erfüllt sein [87]:

- eine Gadolinium-aufnehmende Läsion oder mind. neun T2 hyperintense Läsionen
- mehr als eine infratentorielle Läsion
- mehr als eine juxtakortikale Läsion
- mehr als drei periventrikuläre Läsionen

90-97% der Patienten mit gesicherter MS haben sichtbare Entmarkungsherde [97]. Die Methode ist allerdings nicht spezifisch, so dass Zusatzkriterien wie Mindestanzahl, Größe und Position formuliert wurden. Relativ spezifisch für MS-Herde scheinen halbmondförmige, subkortikale sowie multiple zervikale Läsionen zu

sein [9]. Mithilfe der MRT ist der Nachweis sog. „stummer“ Herde möglich, die 5-10 Mal häufiger auftreten als solche, die klinische Symptome verursachen (auch „eloquente“ Herde) [98]. Serielle MRT-Untersuchungen können zur Verlaufs- und Therapiekontrolle sowie zur Differenzierung verschiedener Krankheitsverläufe zum Einsatz kommen.

### **1.7.1.3 Evozierte Potenziale**

Mit Hilfe dieser elektrophysiologischen Untersuchungen kann man die Leitgeschwindigkeit der Impulse in bestimmten Bahnsystemen messen. Die Darstellung einer Leitungsverzögerung (Latenz) bei Ableitung von Antwortpotentialen auf einen definierten Reiz weist auf einen Demyelinisierungsprozess hin. Axonschädigungen können sich als Amplitudenveränderungen der Reizantwortpotenziale manifestieren. Zum Einsatz kommen vor allem motorisch evozierte Potentiale (MEP), visuell evozierte Potentiale (VEP), somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) und akustisch evozierte Potentiale (AEP). Sie dienen hauptsächlich der Identifikation klinisch inapparenter Herde. Elektrophysiologische Untersuchungen sind relativ störanfällig und sollten nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Abhängig vom Untersucher schwankt die Sensitivität der Untersuchungen zwischen etwa 80% für VEP sowie MEP und 42% für AEP [99,100]. Blinkreflex, Masseterreflex und Elektronystagmographie sind weitere eingesetzte elektrophysiologische Untersuchungen, die der ergänzenden Hirnstammdiagnostik dienen.

### **1.7.2 Differentialdiagnosen**

Aufgrund der klinischen Heterogenität der MS ist die Differentialdiagnose breit gefächert. Sie umfasst das Spektrum idiopathischer entzündlicher demyelinisierender Erkrankungen (IIDD) sowie nicht demyelinisierender Erkrankungen. Besondere Beachtung müssen daher Krankheiten finden, die ebenfalls einen schubförmig remittierenden Verlauf haben. Dazu gehören Vaskulitiden wie die Periarteriitis nodosa und vaskulär bedingte Krankheiten wie z.B. transitorische ischämische Attacken (TIA) oder Hirninfarkte. Ebenso müssen Erkrankungen, die einen disseminierten oder diffusen Befall des ZNS bewirken können, berücksichtigt werden. Hierzu zählen multiple Aneurysmen, Stoffwechselerkrankungen oder erregerbedingte Erkrankungen. Eine Übersichtsarbeit fasste kürzlich zusammen, dass insbesondere

der Neuro-SLE, der Neuro-Sjögren, die Neurosarkoidose sowie der Neuro-Behcet differentialdiagnostisch relevante systemische entzündliche Erkrankungen sind [101]. In der klinischen Praxis hat es sich daher bewährt, zusätzlich zu den oben genannten Untersuchungen folgende Labordiagnostik durchführen zu lassen [87]: Blutbild inklusive CRP, BSG, dsAk, ANA, ACE, Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure, Borrelienserologie sowie eventuell Luesserologie und HIV-Test.

Die Abgrenzung MS-bedingter neurologischer Symptome von psychogenen Störungen (Konversionsstörungen) sollte sorgfältig erfolgen. Möglichkeiten des Vorhandenseins einer MS und einer psychischen oder auch neurologischen Komorbidität müssen dabei ebenfalls bedacht werden.

## **1.8 Therapie der MS**

### **1.8.1 Allgemeine Prinzipien**

Patienten mit der Diagnose MS sehen sich mit einer großen Unsicherheit konfrontiert. Betroffene und ihre Familien sollten gut über die Krankheit informiert werden. Im Idealfall wird dies durch ein multidisziplinäres Team von Neurologen, Krankenschwestern, Sozialarbeitern und Informationen von Multiple Sklerose-Gesellschaften gewährleistet. Gegebenenfalls muss ein Psychologe hinzugezogen werden, da Depressionen unter MS-Patienten häufig sind und die Suizidrate erhöht ist [102]. Betroffene sollten geschult werden, um einen echten Schub von einer temporären Verschlechterung der Symptomatik, wie sie beispielsweise bei erhöhter Körperkerntemperatur auftreten kann, unterscheiden zu können. Weibliche Patienten sollten aufgeklärt werden, dass eine Schwangerschaft die Langzeitprognose nicht verschlechtert [103]. Ebenso gehören allgemeine Hinweise zur Lebensführung, wie beispielsweise ein bestmöglicher Schutz vor viralen Infektionen, zur Patienten- und Familienedukation.

Eine kausale Therapie der MS ist bisher nicht bekannt. Die zur Zeit üblichen therapeutischen Strategien können in zwei Gruppen eingeteilt werden. Zur ersten Gruppe gehören die kausalitätsbezogenen Behandlungsstrategien. Die zweite Gruppe besteht aus den unterschiedlichen symptomatischen Therapieformen (s. Abb.4).

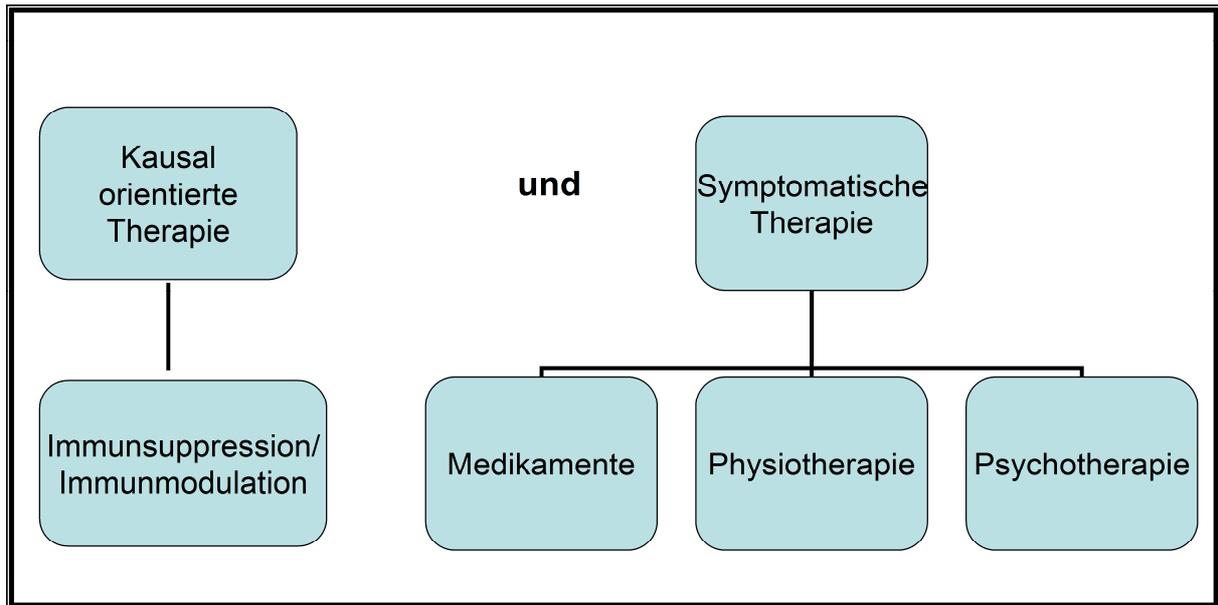


Abbildung 4: Integratives Therapiekonzept bei der MS

### 1.8.2 Behandlung im akuten Schub

Die Therapie eines akuten Schubs besteht aus einer hochdosierten intravenösen Gabe von Glukokortikoiden (z.B. Methylprednisolon) in einer Tagesdosis von 0,5-1 g über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen. Je nach Schwere der Symptome kann der Behandlungszeitraum auf 7 Tage ausgeweitet werden. Ein anschließendes orales Ausschleichen wird empfohlen [104]. Glukokortikoide wirken antiinflammatorisch und stabilisierend auf die Blut-Hirn-Schranke [105]. Es gibt ferner Hinweise, dass Kortikoide Oligodendrozyten vor TNF- $\alpha$ - und IFN- $\gamma$ -vermittelter Apoptose schützen [106]. Des Weiteren reduzieren sie signifikant die Produktion von Stickoxid (NO) durch Mikroglia und üben dadurch einen neuroprotektiven Effekt aus [107]. Allerdings stehen Kortikoide auch unter dem Verdacht, die Apoptose von Neuronen zu fördern [108]. Kortikoide verkürzen nachweislich die Schubdauer, können den Krankheitsverlauf langfristig aber nicht positiv beeinflussen.

Als ultima ratio kann in spezialisierten Zentren eine Plasmapherese vorgenommen werden, wovon die Mehrzahl der nicht auf Kortikoide ansprechenden Patienten profitiert [109,110].

### 1.8.3 Behandlung im Intervall

Entsprechend der Hypothesen einer Immunpathogenese der MS werden immunsupprimierende und immunmodellierende Substanzen zur Langzeittherapie und Schubprophylaxe eingesetzt.

### 1.8.3.1 Immunmodulierende Therapie

Der Wissenszuwachs bezüglich der Pathogenese hat konsekutiv neue Therapiekonzepte entstehen lassen. Grundpfeiler der Langzeitprophylaxe ist der Einsatz immunmodulierender Substanzen (DMD – Disease Modifying Drugs), die spezifischer und selektiver als Immunsuppressiva in das Immunsystem eingreifen können. Als immunmodulatorische Basistherapie stehen Interferon  $\beta$ -1b, Interferon  $\beta$ -1a und Glatirameracetat zur Verfügung.

Interferone sind Glukoproteine, für die neben antiviralen und antiproliferativen Effekten auch das Immunsystem „dämpfende“ Wirkungen beschrieben worden sind. Basierend auf der Annahme einer viralen Genese der MS entwickelte sich der Therapieansatz mit den antiviral wirksamen Interferonen. Ein zunächst mit Interferon  $\gamma$  begonnener Therapieversuch wurde aufgrund einer erhöhten Schubrate jedoch wieder abgebrochen [111]. Für die derzeit zur Verfügung stehenden Interferon  $\beta$ -Präparate (Avonex®, Rebif® und Betaferon®) mit ihren unterschiedlichen Applikationsformen und -frequenzen konnten in placebokontrollierten Studien eine signifikante Reduktion der Schubfrequenz von bis zu 35% und eine kernspintomographische Reduktion neuer kontrastmittelaufnehmender Läsionen von bis zu 80% nachgewiesen werden [112,113]. Die dabei wirkenden Mechanismen sind bislang nicht vollständig geklärt. Folgende Wirkungen und immunmodulierende Eigenschaften wurden bisher beschrieben:

- verminderte Produktion von IFN- $\gamma$  [114]
- Erhöhung der ungenügenden Suppressoraktivität durch Wiederherstellung der gestörten Balance zwischen T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen [115]
- Reduktion der Antigenpräsentation durch Inhibition der Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen
- Verminderung der Produktion von TNF- $\alpha$  [116] und erhöhte Sekretion von Interleukin 10 [117]
- Hemmung der Passage von T-Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke [118]

Alle drei genannten Präparate kommen aufgrund der Studienlage bei der Therapie der schubförmigen Verlaufsform der MS zum Einsatz. Betaferon® ist seit 1999 auch für den sekundär chronisch progredienten Verlaufstyp zugelassen. Der anfängliche Optimismus wurde durch erste Langzeitstudien gedämpft. Zwar können die Beta-Interferone die Schubrate in den ersten zwei Jahren signifikant senken, dieser Effekt

verwischt jedoch bei zunehmender Behandlungsdauer und nach etwa 5 Jahren ist kein signifikanter Benefit bezüglich des Behinderungsgrades mehr zu verzeichnen [119]

Glatiramiracetat (Copaxone®) ist ein synthetisches Tetrapeptid und konnte in doppelblind-placebokontrollierten Therapiestudien eine den Beta-Interferonen vergleichbare Reduktion der Schubfrequenz erzielen [120]. Aufgrund seiner Homologien zum basischen Myelinprotein wird angenommen, dass Glatirameracetat über eine Interaktion mit antigenpräsentierenden Zellen myelinreaktive Lymphozyten inhibiert [88]. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch trotz jahrelanger Anwendung in der Therapie noch immer ungeklärt.

Eine weitere Therapieoption besteht in der intravenösen Gabe von Immunglobulinen [121]. Aufgrund geringer Studienzahlen mit niedrigen Fallzahlen sowie relativ hohen Kosten gelten sie derzeit jedoch als Therapie 2. Wahl.

### **1.8.3.2 Immunsuppressive Therapie**

Die Kategorie der immunsupprimierenden Substanzen umfasst Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid und Methotrexat (MTX). Diese Substanzen stellen Hemmstoffe dar, die relativ unspezifisch und unselektiv als Hemmstoffe in das Immunsystem eingreifen.

Bei schweren Krankheitsverläufen der schubförmigen MS soll bei frustranen Therapieversuchen mit IFN und Glatiramiracetat nach dem Therapie-Eskalationsschema ein Wechsel der therapeutischen Substanz, z.B. auf Mitoxantron erfolgen. Mehrere Studien konnten hierzu erfolgsversprechende Daten vorlegen [122,123]. Alternativ bietet sich eine Therapie mit Azathioprin an, welches in Deutschland speziell für die Therapie der MS zugelassen ist. Von Vorteil ist die Möglichkeit der oralen Einnahme, nachteilig jedoch die relativ lange Latenz von 3-6 Monaten bis zum Wirkungseintritt [124]. Eine Therapie mit Cyclophosphamid und MTX bleibt den verzweifelten Fällen vorbehalten und kommt in erster Linie bei der primär progredienten Verlaufsform zur Anwendung [125,126].

### **1.8.4 Symptomatische Therapie**

Die symptomatische Therapie der MS umfasst sowohl die Therapie primärer (z.B. Spastik, Blasenstörung oder Schmerzen) als auch sekundärer Symptome (z.B. Kontrakturen, rezidivierende Harnwegsinfekte und Dekubitalgeschwüre). Ziel ist

## Einleitung

dabei die Prävention einer möglichen Behinderung und die Beseitigung eventueller die Lebensqualität beeinträchtigender Funktionsstörungen. Hierbei sollten medikamentöse und physiotherapeutische Therapieansätze integrativ zum Einsatz kommen. Zum Beispiel kann eine Kombination von Dehnungsübungen und einem zentralen Muskelrelaxans wie Baclofen bei einer moderaten Spastik sinnvoll sein. Eine Aktivierung und Ressourcenförderung ist die erfolgreichste Strategie zur Aufrechterhaltung bzw. Wiedererlangung von Selbständigkeit, Mobilität und Teilhabe am gesellschaftlichen Leben bei MS-Patienten. Hierfür kommen im Rahmen stationärer neurologischer Heilverfahren Krankengymnastik, Ergotherapie, Logopädie, sowie neuropsychologisches Training und Entspannungsverfahren in hoher Therapiedichte zum Einsatz.

### 1.9 Zielsetzung der Arbeit

Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind nur auf einzelne Länder beschränkte szientrometrische Analysen zur Multiplen Sklerose publiziert worden [127]. Es existiert daher derzeit keine umfassende szientrometrische Analyse, die dem gesamten Forschungsaufkommen zu diesem Thema Rechnung trägt. Eine quantitative und in der Folge qualitative Evaluation der MS-spezifischen Publikationen wird unter Zuhilfenahme der in dieser Arbeit verwendeten szientrometrischen Methoden vorgenommen.

Ziele dieser Arbeit sind daher:

1. Einen Überblick über die geographische Verteilung des Forschungsaufkommens durch eine Zuordnung der Veröffentlichungen zu den einzelnen Publikationsländern zu erhalten.
  - Die graphische Darstellung erfolgt dabei nach dem Prinzip der *Density Equalizing Map Projections* (DEMP), bei denen es sich um Kartogramme variablem Maßstabs handelt. Unter Verwendung algorithmischer Verfahren werden unterschiedliche Parameter, wie z.B. die Anzahl der Publikationen und deren Zitierungen in Bezug zu einzelnen Nationen und Regionen gesetzt.
  - Mittels detaillierter Kooperationsanalysen sollen internationale Kooperationen und deren Stellenwert untersucht werden.
  - Unter Zuhilfenahme der Zitationsrate sollen die Publikationen der jeweiligen Länder auf ihre Qualität überprüft werden.
  - Die Forschungsschwerpunkte der verschiedenen Länder werden als sog. *Subject Areas* spezifiziert.
2. Die Publikationen auf den Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung hin zu untersuchen.
  - Die Bestimmung der Gesamtzahl der Publikationen in den einzelnen Jahren soll einen Überblick über die zeitliche Entwicklung ermöglichen.
  - Publierte Artikel sollen bezüglich ihrer Zitationsrate pro Jahr und der „Zitation nach Zitationsjahr“ evaluiert werden.

## Einleitung

- Durch die Darstellung der Zu- oder Abnahme der Summe jährlicher Zitierungen sollen eventuelle Trendentwicklungen erkannt und dargestellt werden.
  - Ein quantitatives Überwiegen bestimmter *Subject Areas* in den einzelnen Jahren soll ebenfalls dargestellt werden, um Rückschlüsse auf die Forschungsschwerpunkte im zeitlichen Verlauf zu ermöglichen.
3. Zu analysieren, welche wissenschaftlichen Zeitschriften die am häufigsten zitierten Artikel veröffentlicht haben.
- Die Fachzeitschriften, die sowohl die meisten als auch die meistzitierten Artikel publiziert haben, sollen dargestellt werden
4. Die produktivsten Autoren zum Thema Multiple Sklerose zu ermitteln.
- Es sollen jene Autoren identifiziert werden, die die meisten Artikel veröffentlicht haben
  - Die durchschnittliche Zitationsrate der einzelnen Autoren soll eine qualitative Evaluation der publizierten Arbeiten ermöglichen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenquellen

Als Datenquellen dieser Arbeit diene hauptsächlich die Online-Datenbank Web of Science von Thomson Reuters (früher: Institute for Scientific Information bzw. Thomson Scientific) sowie in eingeschränkterem Maße das Portal PubMed der United States National Library of Medicine.

#### 2.1.1 Institute for Scientific Information und Thomson Scientific

Das *Institute for Scientific Information* wurde 1960 von dem US-amerikanischen Wissenschaftler Eugene Garfield ins Leben gerufen. Die von ihm gegründete bibliographische Datenbank ist weltweit eine der bedeutendsten und bietet den Benutzern die Möglichkeit umfangreicher Datenerhebungen. 1992 wurde das *Institute for Scientific Information* von der *Thomson Cooperation* erworben und als *Thomson Scientific* weitergeführt. Die Übernahme der Nachrichtenagentur Reuters durch Thomson Scientific im Jahre 2008 zeigt sich auch in der Namensfusion zu *Thomson Reuters*.

Eugene Garfield gilt als Pionier der empirischen Informationswissenschaft und als einer der Begründer der Szientrometrie. Weitere Errungenschaften des Wissenschaftlers sind die maßgebliche Beteiligung bei der Etablierung des Impact Factors sowie die Entwicklung des *Science Citation Index*, der es ermöglicht, Zitationen wissenschaftlicher Veröffentlichungen systematisch zu erfassen.

#### 2.1.2 ISI Web of Knowledge und Web of Science

Für eine Vielzahl der in dieser Arbeit erhobenen Daten wurde auf die Funktionen des *Web of Science* (WoS) zurückgegriffen. Hierbei handelt es sich um eine multidisziplinäre Suchplattform, die Teil des *ISI Web of Knowledge* und innerhalb der Datenbank von *Thomson Reuters* abrufbar ist. Das WoS ist in die Sparten *Science Citation Index*, *Social Science Citation Index* und *Arts and Humanities Citation Index* unterteilt, wobei der besondere Focus auf dem naturwissenschaftlichen Bereich liegt. Der Vorteil dieser Datenbank besteht in der Möglichkeit einer Verknüpfung von bibliographischen Daten und der Information über Zitationen.

Der Fundus der wissenschaftlichen Daten des WoS wird durch Publikationen aus über 9.000 weltweit erscheinenden Fachzeitschriften von 1900 bis zur Gegenwart gebildet. Jährlich werden ca. 2.000 Fachzeitschriften auf zur Aufnahme in die

Datenbank notwendige Kriterien untersucht. Hierzu gehören neben der regelmäßigen, fristgerechten Erscheinungsweise auch die Vollständigkeit bibliographischer Daten in Fuß- und Endnoten sowie die routinemäßige Anwendung von *Peer-Review-Verfahren*. Des Weiteren müssen die Artikel über einen Titel und sogenannte *Keywords* verfügen. Seit 1991 soll darüber hinaus jeder Artikel in einem englischen *Abstract* zusammengefasst werden. Ein weiteres standardisiertes Auswahlkriterium ist die Anzahl der Zitierungen, die ein Journal in der Vergangenheit aufweisen konnte. Aktualisierungen der Datenbank erfolgen wöchentlich, wobei der Katalog jeweils um etwa 25.000 neue Artikel und eine halbe Million zitierte Referenzen erweitert wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wird für bestimmte Untersuchungen vom *Citation Report* des *ISI Web of Knowledge* Gebrauch gemacht. Hierbei handelt es sich um ein Tool, welches umfangreiche Zitationsanalysen durch eine Auswertung zitierter Referenzen von bis zu 10.000 Publikationen in einem Schritt ermöglicht. Es kann so untersucht werden, wie häufig und von wem eine einzelne Veröffentlichung insgesamt, in den einzelnen Jahren und durchschnittlich pro Jahr zitiert wurde.

### **2.1.3 PubMed-Online Datenbank der „National Library of Medicine“**

Einzelne Analysen dieser Arbeit erfolgen über die Online-Datenbank PubMed der *United States National Library of Medicine* (NLM). PubMed ist eine elektronische Suchmaschine für hauptsächlich medizinische Publikationen, die aus dem *Index Medicus* hervorging. Diese Fachbibliographie, in der Bücher und Artikel gelistet waren, wurde 1879 von dem amerikanischen Militärarzt John Shaw Billings gegründet und 2004 zum letzten Mal als gedruckte Ausgabe veröffentlicht.

Bei PubMed können kostenfrei systematisch Daten abgefragt und Recherchen in der bibliographischen Referenzdatenbank *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) vorgenommen werden. Über die Benutzung von PubMed kann für die Recherchen in der vorliegenden Arbeit auf über 17 Millionen Artikel aus mehr als 6.000 Fachzeitschriften zurückgegriffen werden. Es werden hauptsächlich Artikel ab dem Jahr 1950 erfasst. Ca. 15.000 Publikationen stammen aus der Zeit davor. Über entsprechende Links sind Vollartikel kostenfrei oder gegen ein Entgelt erhältlich. PubMed wird täglich aktualisiert und jährlich um etwa 500.000 Dokumente erweitert.

### 2.1.4 MeSH-Database

Die PubMed-Online Datenbank beinhaltet auch die MeSH-Database, welche eine noch spezifischere Recherche ermöglicht. Hierfür werden die bibliographischen Angaben mit zehn bis zwölf Schlagwörtern versehen. Diese sogenannten *Medical Subject Headings* können Synonyme oder definierte Schlagworte sein, die ein bestimmtes Themengebiet beschreiben und möglichst genau definieren. Die Einteilung der Termini erfolgt in 16 Hauptkategorien, welche wiederum in Subkategorien unterteilt sind. Innerhalb dieser Subkategorien sind die MeSH-Begriffe weiter auf bis zu elf Ebenen hierarchisch strukturiert. Somit entsteht ein polyhierarchisch strukturierter Thesaurus, der jährlich von der NLM aktualisiert wird. Mit Hilfe der MeSH-Funktion ist es möglich, Artikel noch genauer auf spezielle thematische Aspekte hin zu untersuchen oder zu selektieren. Außerdem werden MeSH zur Katalogisierung der Buch- und Medienbestandteile benutzt und finden bei der Indexierung der Datenbanken Verwendung.

### 2.1.5 H-Index

Zur Analyse von Teilen dieser Arbeit wird der Hirsch-Index herangezogen. Der Hirsch-Index (auch H-Index, Hirschfaktor, Hirsch-Koeffizient oder h-number) ist ein bibliometrisches Maß, das auf Zitationen der Publikationen eines Autors basiert. Er wurde 2005 von Jorge E. Hirsch zur einfachen und objektiven Bewertung der wissenschaftlichen Arbeit eines Autors eingeführt. Der H-Index ist wie folgt definiert: Ein Wissenschaftler hat einen Index  $h$ , wenn  $h$  von seinen insgesamt  $N$  Veröffentlichungen mindestens jeweils  $h$  Zitierungen haben und die anderen  $(N-h)$  Publikationen weniger als  $h$  Zitierungen. Praktisch bedeutet dies, dass man alle Publikationen eines Autors betrachtet und anhand der Zitierhäufigkeit sortiert. So hat ein Autor einen Hirsch-Faktor von z. B. 5, wenn er mindestens fünf Schriften veröffentlicht hat, die jeweils mehr als fünf Mal zitiert worden sind. Bei einem H-Index von 7 müsste er entsprechend mindestens sieben Schriften veröffentlicht haben, die mindestens sieben Mal von anderen Autoren genannt worden sind. Prinzipiell können verschiedenste Datenquellen als Datengrundlage zur Bestimmung des H-Index fungieren. Hirsch selbst schlug allerdings die Nutzung des Web of Science vor, da dieses die derzeit verlässlichste und umfassendste Datengrundlage darstelle.

### 2.2 Kartenanamorphoten

#### 2.2.1 Density Equalizing Map Projections (DEMP)

Einige Ergebnisse der Analysen werden in der hier vorliegenden Arbeit durch Kartenanamorphoten veranschaulicht. Eine Kartenanamorphote ist eine zweidimensionale kartographische Darstellung der Erde mit variablem Maßstab. Die topologische Beziehung der Länder zueinander bleibt dabei erhalten, jedoch wird die Fläche der einzelnen Länder proportional zu einem bestimmten Merkmal verändert, um komplexe Sachverhalte und Missverhältnisse darzustellen. Im Rahmen dieser Arbeit dienen z. B. Publikationszahlen und Zitationsraten eines Landes als Attribute zur Illustration modifizierter Länderflächen. Auf Basis der durch die DEMP-Technik ermittelten Länderwerte entsteht ein bewusst verzerrtes Bild der Weltkarte, welches den wissenschaftlichen Output der einzelnen Länder zum Thema Multiple Sklerose repräsentiert.

Antike Landkarten stellten bereits eine Form der Kartenanamorphote dar, wobei damals nicht oder nur wenig erforschte Gebiete unverhältnismäßig klein bzw. kulturelle oder religiöse Hochburgen übertrieben groß dargestellt wurden. Mit Hilfe neuer Computertechniken wurde eine Präzisierung dieser Methode möglich. Durch die Art der Darstellung wird ein Übersichtsbild erstellt, das die weltweite Verteilung einer bestimmten Variablen veranschaulicht. So kann dem Betrachter in einem einzigen Bild eine sehr große Datenmenge präsentiert werden.

#### 2.2.2 Methodik der Diffusionskartenanamorphoten

In der vorliegenden Arbeit wird das Prinzip der Diffusionskartenanamorphote zur graphischen Darstellung und Verdeutlichung verschiedener Inhalte sowie eventueller Ungleichheiten in Bezug auf die MS-Thematik genutzt.

Über mehrere Dekaden versuchte die Forschung ein von Tobler et al. in den 1960er Jahren entwickeltes Verfahren zur Darstellung von Kartenanamorphoten weiterzuentwickeln und zu verbessern. 2004 präsentierten die US-amerikanischen Physiker Michael Gastner und Mark Newman die *Diffusion-based Method for Producing Density Equalizing Maps*, welche sich seither etabliert hat [128]. Diese basiert auf dem Diffusionsprinzip der Strömungsphysik.

Es wird zunächst festgelegt, dass die Flächen in der entstehenden Kartenanamorphote überall dieselbe Dichte haben müssen. Bezugsgröße für die

Berechnung der Dichte sind die Populationen der einzelnen Länder, welche sich von Bereichen mit hoher Dichte zu solchen mit niedriger Dichte bewegen dürfen (lineare Diffusion). Im Verlauf dieser dichteabhängigen Diffusion mit zeitlichem Limit  $t \rightarrow \infty$  verändert und verlagert sich die äußere Form der Ländergrenzen je nach Richtung und Ausmaß der stattfindenden Diffusion. Den Meeren wurde der Mittelwert der globalen Populationsdichte mit der Intention, die gewohnte Gliederung der Weltkarte weitestgehend zu erhalten, zugeordnet. Sie bleiben somit neutral und in ihrer Ausbreitung unverändert. Endergebnis dieser Anwendung ist eine Karte, deren einzelne Länderflächen sich in Abhängigkeit vom Wert der Bezugsgröße verändert haben ohne dabei ihre Topologie aufzuheben.

### 2.3 Aufarbeitung der identifizierten Artikel

Im Rahmen dieser Arbeit müssen bibliographische Daten von 48.320 MS-spezifischen Publikationen evaluiert werden. Aufgrund der hohen Datenmenge ist eine manuelle Auswertung kaum möglich. Daher wird zunächst ein Programm in *MS Access Dot* konstruiert. Zur Erstellung der Software wird unter Verwendung der Programmiersprache C++ die Entwicklungsumgebung *Borland C++Builder 6.0®* benutzt.

Zunächst werden mit Hilfe der *ISI- Web of Knowledge*-Datenbank die bibliographischen Daten der zuvor identifizierten Publikationen zum Thema MS aus den Jahren 1955 bis 2008 heruntergeladen. Über die Funktion *Output Records* im Webinterface erfolgt die Speicherung der Informationen als *plain text file*. Da die Anzahl der auf diese Weise pro Vorgang abrufbaren Artikeldaten durch die Datenbank auf 500 beschränkt ist, werden insgesamt 96 Datenblöcke mit den bibliographischen Angaben von je 500 Publikationen bzw. den verbleibenden 320 Veröffentlichungen im letzten Vorgang heruntergeladen. Hierbei werden die Nummern der zu analysierenden Veröffentlichungen manuell (1-500, 501-1.000, 1.001-1.500 etc.) in das Feld *Records* eingetragen. Über die *Save*-Funktion wird mit der Auswertung der Quellen begonnen.

Dabei werden die Informationen in Blöcken mit Hilfe sogenannter *Tags* gekennzeichnet, wobei pro Zeile stets nur eine bibliographische Information gespeichert wird. Die einzelnen *Tags* werden in Tab. 2 aufgeführt.

## Material und Methoden

Tabelle 2: ISI Web Tags

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

Die durch diese Methodik ermittelten Informationen zu den 48.320 ausgewerteten Publikationen werden zunächst in einer Datei zusammengefasst und anschließend in einer Tabelle zur weiteren Berechnung verschiedenster Parameter verzeichnet.

### 2.3.1 Analyse der Publikationen bezüglich ihrer Herkunftsländer

Die Zugehörigkeit eines Artikels zu dem jeweiligen Land wird mittels Auslesen des C1-Bereiches bestimmt. Bei fehlender Anschrift des publizierenden Autors wird, soweit verfügbar, das *Tag* RP verwendet. Dabei steht zu Beginn der jeweiligen Zeile das publizierende Institut bzw. die Universität. Das Ende der Zeile beinhaltet die Information über das Land. Der hier abgelesene Name des Landes wird mit einer Liste von 251 Ländern abgeglichen, die auch für die spätere Erstellung der Kartenanamorphoten von Bedeutung ist. Werden für ein Land unterschiedliche Bezeichnungen verwendet, so werden diese unter einem gemeinsamen Ländernamen und unter einer Identifikationsnummer subsumiert. Ähnlich wird mit

Ländern verfahren, die Teil eines Staates sind. So werden beispielsweise die aus Wales, Schottland, Nordirland oder England stammenden Publikationen dem United Kingdom (Großbritannien) zugeordnet. Damit ist es trotz abweichender Namensgebungen möglich, die Veröffentlichungen gemäß ihrer Herkunft exakt zuzuordnen. Bei Staaten, die in einzelne Länder gespalten worden sind, muss präzisiert werden, aus welchem Teil des ehemaligen Staates der Artikel stammt. Dies ist beispielsweise bei Arbeiten aus der Tschechoslowakei, Jugoslawien oder den Sowjetrepubliken der Fall.

Bei fehlenden Informationen in den *Tags* C1 und RP kann das zugehörige Land nicht bestimmt werden und geht somit nicht in die Analyse nach Länderzugehörigkeit ein.

### **2.3.2 Aufbau der Datenbank**

Um die korrekte Prozessierung der Daten durch die o.g. Software zu gewährleisten, werden die heruntergeladenen Dateien umbenannt.

Dabei entstehen Access Tabellen, die z.B. *Alle Artikel*, *Alle Country*, *Journals* oder *Year* heißen und die unterschiedliche Informationen enthalten. So beinhaltet die Tabelle *Alle Artikel* beispielsweise die Informationen über Name und Herkunftsland des Autors, Anzahl der Autoren, die an dem jeweiligen Artikel mitgewirkt haben, Publikationsjahr und Anzahl der Zitierungen, die der jeweilige Artikel erhalten hat. Die Tabelle *Alle Country* hingegen enthält die Gesamtzahl an Artikeln, die aus dem jeweiligen Land stammen, die Summe aller Zitierungen, die das jeweilige Land für sich verbuchen kann, die Zitationsrate des jeweiligen Landes, dessen H-Index sowie die Anzahl der publizierenden Institutionen in dem jeweiligen Land.

### **2.3.3 Untersuchung der Kooperationen zwischen den Ländern**

Für die Analyse der internationalen Kooperationen sind folgende *Tags* von Bedeutung:

PT J: Beginn einer neuen Veröffentlichung

PY: Publikationsjahr

C1: Anschrift der einzelnen Autoren.

## Material und Methoden

In einer zweiten Tabelle (Tab. 3) werden alle Länder registriert, die an mindestens einer Publikation beteiligt waren. Jedes Land wird nur einmal aufgelistet und über eine Identifikationsnummer eindeutig gekennzeichnet.

Tabelle 3: Benötigte Informationen zur Durchführung der Kooperationsanalyse

Identifikationsnummer des Herkunftslandes	Herkunftsländer der Autoren (getrennt durch #)	Publikationsjahr des Artikels
502	#UK#China#	2003
415	#USA#China#	1998
506	#Thailand#USA#	2005
...	....	....

Tabelle 4: Exakte Zuordnung der Herkunftsländer zu definierten Identifikationsnummern

Identifikationsnummer des Landes	Name des Herkunftslandes der Veröffentlichung
2829	Italien
3235	Australien
3236	Österreich
...	...

Die speziell entwickelte Software durchläuft jede einzelne Textdatei und liest dabei die Textdaten Zeile für Zeile aus, um daraufhin die Tabellen zu erstellen. Die *Tags* werden von der Software erkannt und die für die Kooperationsanalyse bedeutsamen Daten in Tab. 3 transferiert. Mit Hilfe von Tab. 4 wird die eindeutige Zuordnung jedes Ländernamens zu dessen Identifikationsnummer geprüft, um so Mehrfachnennungen einzelner Länder zu vermeiden.

Abschließend werden alle Länder, die mindestens einmal in der C1- Spalte erfasst sind und somit in Tab. 3 vorkommen, in einer Matrix festgehalten. Die einzelnen Länder werden dabei in beide Richtungen aufgetragen. Mittels eines Algorithmus wird berechnet, wie häufig jedes Land mit den anderen in der Matrix enthaltenen Ländern in derselben Zelle erscheint. Die so für jede Zelle ermittelte Summe

entspricht der Anzahl der Kooperationen zwischen zwei Ländern und kann in der Matrix abgelesen werden.

Tabelle 5: Matrix zur Ermittlung der Länderkooperationen

Identifikationsnummer des Landes	1	2	...	N
1	X	11	2	4
2	8	X	5	1
...	5	4	X	2
N	1	2	2	X

Zur übersichtlicheren Darstellung der Ergebnisse der Kooperationsanalyse werden die kooperierenden Länder in einem Netzdiagramm dargestellt. Anhand der Breite der Linien zwischen den einzelnen Staaten sowie deren Farbe lässt sich die Anzahl der Kooperationen grob abschätzen. Je kräftiger die Verbindungslinie zwischen den Nationen ist, desto häufiger arbeiten diese Länder zusammen. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit werden nur jene Kooperationen berücksichtigt, die zu mindestens 75 MS-spezifischen Publikationen führten.

## 2.4 Suchstrategien in den Datenbanken

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom 13.02.2009 bis zum 09.06.2009 (letzte Analyse).

### 2.4.1 Suchstrategie im Web of Science

Anhand der Suchtermini „Multiple\* Sclerosis\*\*“ or „Encephalomyelitis\* disseminata\*\*“ erfolgte die Recherche in der WoS-Online-Datenbank. Der Beobachtungszeitraum erfasst die Jahre 1900 bis 2008. Die so identifizierten Publikationen können dann mit Hilfe der beschriebenen Software analysiert werden.

Im nächsten Schritt werden die gefundenen Publikationen auf Publikationsjahr, Sprache, Dokumententyp, Publikationsland, Themenbereich, Quellenzeitschrift und Autoren untersucht. Hierzu wird auf die *Analyse Results*-Option zurückgegriffen, welche das WoS als Werkzeug zur Analyse bibliographischer Daten anbietet. Eine

detaillierte Analyse der Veröffentlichungen bezüglich ihrer Zitationszahlen erfolgt unter Zuhilfenahme der Daten und Funktionen des *Science Citation Index*.

### **2.5 Spezielle Suchstrategien**

Die Recherche erfolgt gemäß der unter 2.4.1 dargestellten Suchstrategie in der Datenbank des *ISI-Web of Science*. Der Recherchezeitraum umfasst die Zeitspanne vom 13.02.2009 bis zum 09.06.2009.

#### **2.5.1 Analyse der Artikel nach Publikationsjahren**

Nach dem unter 2.4.1 beschriebenen Modus werden die Publikationen hinsichtlich ihres Erscheinungsjahres untersucht. Die Recherche erfolgte am 13.02.2009.

#### **2.5.2 Untersuchung der Publikationen auf ihre Sprachzugehörigkeit**

Zunächst werden die Veröffentlichungen wie unter Punkt 2.4.1 erläutert mit Hilfe der *Analyze Results*-Funktion auf ihre Sprachzugehörigkeit hin ausgewertet. Unter „Others“ werden solche Sprachen zusammengefasst, in denen nur eine sehr geringe Anzahl von Artikeln verfasst wurde. Die Darstellung erfolgt in Form eines Kreisdiagramms. Die Datenerhebung wird ab dem 13.02.2009 durchgeführt und letztmalig am 08.04.2009 aktualisiert.

#### **2.5.3 Bestimmung der Quellenzeitschriften**

Die Analyse erfolgte ab dem 18.02.2009 nach der unter 2.4.1 beschriebenen Suchstrategie hinsichtlich der Zeitschriften, in denen am häufigsten zum Thema Multiple Sklerose publiziert wurde.

#### **2.5.4 Analyse der Publikationen nach Erscheinungsformat**

Die Analyse des Dokumententyps erfolgte am 12.03.2009 nach der unter 2.4.1 erläuterten Methodik. Die Auflistung erfolgt nach den englischsprachigen Originalkategorien. Unter „Others“ werden dabei jene Erscheinungsformate aufgeführt, die nur einen geringen Anteil ausmachen. Die Ergebnisse werden in Form eines Kreisdiagramms graphisch dargestellt.

### **2.6 Länderspezifische Analysen**

Die Recherche wird nach der unter 2.3 erläuterten Methodik durchgeführt.

### **2.6.1 Untersuchung der Publikationszahlen der Länder**

Die Recherche erfolgt nach der unter 2.3 beschriebenen Methodik. Die Anzahl der Publikationen der einzelnen Länder wird mittels einer Kartenanamorphote veranschaulicht.

### **2.6.2 Kooperationen zwischen den meistpublizierenden Ländern**

Die bezüglich der Publikationen produktivsten Länder werden wie unter Punkt 2.3.3 dargestellt, identifiziert und aufgearbeitet. Um eine Übersicht über die internationalen Kooperationsverhältnisse zu ermöglichen, wird zunächst die Verteilung der Anzahl kooperierender Nationen in einem Balkendiagramm dargestellt. Eine Veranschaulichung der internationalen Kooperationen erfolgt im Anschluss in Form eines Netzdiagramms.

### **2.6.3 Modifizierter H-Index der meistpublizierenden Länder**

Der unter 2.1.5. erläuterte H- Index ist ein Maß für die Qualität wissenschaftlicher Publikationen. Die in dieser Arbeit identifizierten publizierenden Länder werden unter Zuhilfenahme eines modifizierten H- Index evaluiert. Hierbei wird die Methodik des H- Index auf die einzelnen Länder extrapoliert. Die Ergebnisse werden in einer Kartenanamorphote dargestellt.

### **2.6.4 Bestimmung der Anzahl der Institutionen pro Publikationsland**

Mit Hilfe des unter 2.3 aufgeführten Verfahrens wird analysiert, wie viele Institutionen in den einzelnen Ländern MS-spezifische Artikel publizieren. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit Hilfe einer Kartenanamorphote.

### **2.6.5 Untersuchung der Kooperationen der Institutionen**

Die Analyse der Kooperationen zwischen einzelnen internationalen Institutionen erfolgt nach der unter 2.3 subsumierten Methodik. Die über Output Records gewonnenen Daten werden bei einer Zusammenarbeit von zwei Institutionen in einer Tabelle zusammengefasst. Die Kooperationen der Institutionen werden in einem Netzdiagramm veranschaulicht.

## **2.7 Analyse einzelner Themenbereiche (Subject Areas)**

Die Artikel sind in übergeordnete Kategorien, sog. *Subject Areas*, unterteilt. Für alle Themenbereiche wird erfasst, wie viele Artikel der jeweiligen Kategorie im ISI Web gelistet wurden.

### **2.7.1 Häufigste Subject Areas einzelner Länder**

Die zehn Kategorien, unter denen am häufigsten publiziert wurde, werden in einem Balkendiagramm den 15 publikationsstärksten Nationen zugeordnet und hinsichtlich ihrer Verteilung beurteilt. Des Weiteren wird die Entwicklung der *Subject Areas* im Laufe der Jahre anhand eines Balkendiagramms dargestellt. Die Datenerhebung findet am 24.04.2009 statt.

### **2.7.2 Kombinationen der einzelnen Subject Areas**

Publikationen zum Thema Multiple Sklerose erscheinen in den o. g. Kategorien wissenschaftlicher Fachliteratur. Die interdisziplinäre Vernetzung der MS-spezifischer *Subject Areas* wird in einem Netzdiagramm, wie unter 2.3.3 beschrieben, veranschaulicht.

## **2.8 Autorenanalysen**

### **2.8.1 Produktivität der Autoren**

Um einen Überblick über die Produktivität der Autoren zu erhalten, wird nach dem unter 2.3 dargelegten Vorgang ermittelt und graphisch dargestellt, welche Autoren an den meisten MS-assoziierten Publikationen beteiligt sind und wie häufig sie zitiert wurden. Die Datenerhebung wurde am 29.04.2009 erstmalig durchgeführt und zuletzt am 07.05.2009 aktualisiert.

### **2.8.2 Zitationsraten der Autoren**

Zur Beurteilung der Autoren hinsichtlich der durchschnittlich erhaltenen Anzahl von Zitierungen werden die Daten wie unter 2.3 beschrieben evaluiert und anschließend mit dem *Citation Report* analysiert. Die so ermittelte Zitationsrate entspricht der durchschnittlichen Anzahl der Zitierungen pro Veröffentlichung eines Autors. Dabei werden nur die Autoren berücksichtigt, die mindestens 30 Arbeiten zum Thema MS veröffentlicht haben [129]. Die Summe aller Zitierungen, die in 2.8.1 ermittelt wurde, wird durch die Gesamtzahl der durch den Autor publizierten Arbeiten dividiert. Die Datenerhebung erfolgte zuletzt am 30.04.2009.

### **2.8.3 H-Indices der Autoren**

Sämtliche Artikel eines Autors werden zur Bestimmung des H-Indices in einer Tabelle nach absteigender Anzahl ihrer Zitierungen gespeichert. Im Anschluss wird die Tabelle von oben nach unten durchgelesen, wobei jeweils überprüft wird, ob der

Artikel an n-ter Stelle auch mindestens n-mal zitiert wurde. Ist die Anzahl der Zitate kleiner als die Position innerhalb der Tabelle ( $=n$ ), so beträgt der H-Index ( $n-1$ ). Die Daten wurden am 30.04.2009 erhoben.

### **2.8.4 Erst- und Letztautorenschaften**

Um zu ermitteln, ob die Autoren bei den unter ihrem Namen publizierten Arbeiten als Erst- oder Seniorautor oder aber als Koautor an der Veröffentlichung beteiligt sind, werden alle Artikel dieser Verfasser manuell eingesehen und anhand der Angaben zu den Autoren ihr Status ermittelt. Die Analyse wurde am 29.04.2009 durchgeführt.

### **2.8.5 Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses**

Die Größe des Literaturverzeichnisses einer Veröffentlichung ist eine weitere bibliographische Determinante, die mit Hilfe des unter 2.3 ausgeführten Verfahrens gemessen und grafisch verarbeitet werden kann. Die Datenerhebung erfolgte am 04.05.2009.

### **2.8.6 Analyse der Autorenkooperationen**

Für eine Analyse der kooperierenden Autoren wird, wie schon für die Länderkooperationen unter 2.3.3 beschrieben, eine Matrix erstellt, die die Daten der Autoren enthält, die bei der Entstehung eines Artikels zusammengearbeitet haben. Für eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse wird die gleiche Grafik wie für die Länderkooperationen benutzt. Anhand der Breite der Linien zwischen den einzelnen Autoren sowie deren Farbe lässt sich die Anzahl der kooperativ verfassten Artikel grob abschätzen. Je kräftiger die Linie zwischen den Autoren ist, desto häufiger arbeiten sie zusammen. Zusätzlich ist die Verbindungslinie zwischen den Autoren mit der genauen Zahl der Kooperationsartikel, die aus der jeweiligen Zusammenarbeit hervorgegangen ist, beschriftet. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit finden nur jene Kooperationen Berücksichtigung, die zu mindestens 50 MS-spezifischen Publikationen führten. In Klammern hinter dem Autorennamen ist die Gesamtanzahl der von dem entsprechenden Autor veröffentlichten Artikel aufgeführt. Die Datenerhebung erfolgt am 26.03.2009.

### **2.8.7 Zitationsmuster und Selbstzitationen der meistzitierten Autoren**

Selbstzitationen können die Zitationsraten der Autoren beeinflussen. Um diesen Einfluss abschätzen zu können, werden die Arbeiten der meistzitierten Autoren

aufgelistet und mit dem *Citation Report* analysiert. Auf diesem Wege können eventuelle Selbstzitationen identifiziert werden.

Die Ergebnisse werden in einer Graphik dargestellt, in der die Pfeile zwischen den einzelnen Autoren jeweils auf den zitierten Autor weisen und die Dicke der Pfeile proportional zur Anzahl der zitierten Artikel illustriert ist. Die Schwelle wird zur besseren Übersichtlichkeit bei 75 gegenseitigen Zitierungen festgelegt. Die Gesamtzahl der Selbstzitationen wird in Klammern hinter dem Namen des jeweiligen Autors angeführt. Die Datenerhebung erfolgte am 25.03.2009.

## **2.9 Zitationsanalysen**

### **2.9.1 Zitierungen nach Zitations- und Erscheinungsjahr**

#### **2.9.1.1 Zitierungen nach Zitationsjahr**

Der *Citation Report* des WoS ermöglicht eine detaillierte Analyse aller mit Hilfe der unter 2.4.1 erklärten Suchmethodik ermittelten Artikel auf deren Zitierungen hin. Dabei wird jede Veröffentlichung identifiziert, die jemals eine der Publikationen zum Thema MS zitiert hat und als absolute Zahl nach Jahren geordnet aufgelistet. Aufgrund der großen Datenmenge erfolgt die Analyse in mehreren Schritten, wobei die Teilergebnisse in einer Tabelle zwischengespeichert und später zusammenfassend analysiert werden. Die Publikationen der Jahre 1900 bis 1954 können hierbei nicht berücksichtigt werden, da die Publikationen in diesem Zeitraum in Zehnjahresblöcken zusammengefasst sind, was eine Evaluation der Ergebnisse unmöglich macht. Die Analyse erfolgte am 27.03.2009

#### **2.9.1.2 Zitierungen nach Erscheinungsjahr**

Mit Hilfe der *Analyse Results*-Funktion des WoS werden die MS-spezifischen Publikationen aus einem bestimmten Jahr identifiziert. Über die Funktion *Citation Report* wird die Summe aller aufgefundenen Zitate dieser Artikel bis zum Zeitpunkt der Analyse ermittelt. Dieser Algorithmus wird für alle Jahre zwischen 1900 und 2008 wiederholt und die einzelnen Werte in einer Tabelle festgehalten. Es ist ein deutlicher Abfall dieser Werte für aktuelle Jahre zu erwarten, da die Artikel, die in diesen Jahren erschienen sind, noch nicht ihre Gesamtzitate erhalten haben.

### **2.9.2 Zitationsraten der Publikationen pro Jahr**

Zunächst werden die Publikationen mit den bekannten Suchtermen im WoS gemäß Punkt 2.4.1 ermittelt und nach dem Jahr ihrer Veröffentlichung geordnet. Im Anschluss werden die Artikel mit dem *Citation Report* analysiert. Die so ermittelte Zitationsrate entspricht dabei der durchschnittlichen Anzahl der Zitierungen pro Publikation in einem spezifischen Jahr im Zeitraum von 1955 bis 2008. Zu ihrer Berechnung wird somit die Summe der Zitierungen eines Jahres durch die Anzahl der Publikationen des gleichen Jahres dividiert. Hierbei werden nur die Jahre berücksichtigt, in denen mehr als 30 MS-assozierte Publikationen erschienen sind. Eine letzte Aktualisierung erfolgte am 30.04.2009.

### **2.9.3 Zitationen der einzelnen Publikationsländer**

Für jedes an einer Veröffentlichung beteiligte Land wird erneut die unter 2.3 angegebene Strategie zur Länderanalyse angewendet. Anschließend werden die Länder einzeln unter Anwendung des *Citation Report* auf die durchschnittliche Zitierung ihrer Publikationen hin ausgewertet. Diese Analyse erfolgt aufgrund der großen Datenmenge ebenfalls in mehreren Schritten. Dabei wird die Anzahl der Zitierungen sowie der Publikationen für die einzelnen Datenblöcke in einer ExcelTabelle zusammengefasst. Im finalen Schritt wird die Gesamtsumme aus der Zahl der Zitierungen sowie die Gesamtzahl an Veröffentlichungen durch Addition der Einzelwerte ermittelt. Die durchschnittliche Anzahl der Zitierungen pro Publikation ergibt sich aus der Division der absoluten Zitierungszahlen durch die Publikationszahlen. Die Analyse begann am 13.02.2009 eine letzte Aktualisierung erfolgte am 30.04.2009

### **2.9.4 Analyse der am häufigsten zitierten Zeitschriften**

Unter Verwendung der unter 2.4.1 beschriebenen Suchstrategie werden alle MS-spezifischen Veröffentlichungen ermittelt und anschließend über die Funktion *Times Cited* nach der Häufigkeit ihrer Zitierungen sortiert. Auf diese Weise können die weltweit am häufigsten zitierten Artikel identifiziert und mit Hilfe der *Analyse Results*-Funktion hinsichtlich ihrer Quellenzeitschrift genau untersucht werden.

### 3 Ergebnisse

Bei Verwendung der unter Punkt 2.4.1. angegebenen Suchtermini wurden im Rahmen der Datenerhebung zu dieser Arbeit 48.320 Publikationen identifiziert, welche bei der szientometrischen Analyse Berücksichtigung finden.

#### 3.1 Analyse der Artikel nach Publikationsjahren

Die Analyse der Publikationen nach Publikationsjahren zeigt eine kontinuierliche Zunahme an Veröffentlichungen im Laufe des letzten Jahrhunderts. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts schwanken die Publikationszahlen zunächst auf einem niedrigen Niveau. Nach Ende des Zweiten Weltkrieges ist eine deutliche Zunahme an Publikationen zu verzeichnen. Bei einzelner Betrachtung der vergangenen 20 Jahre wird deutlich, dass sich die Publikationszahlen vom Jahr 1988 mit 509 Veröffentlichungen bis 1994 mit 1139 Publikationen mehr als verdoppelt haben. Dieser Trend setzt sich in den Folgejahren fort und erreicht 2007 ein vorläufiges Maximum mit 4.267 Publikationen. Aus Abb. 5 wird ersichtlich, dass es 2008 zu einem Rückgang MS-spezifischer Publikationen gekommen ist.

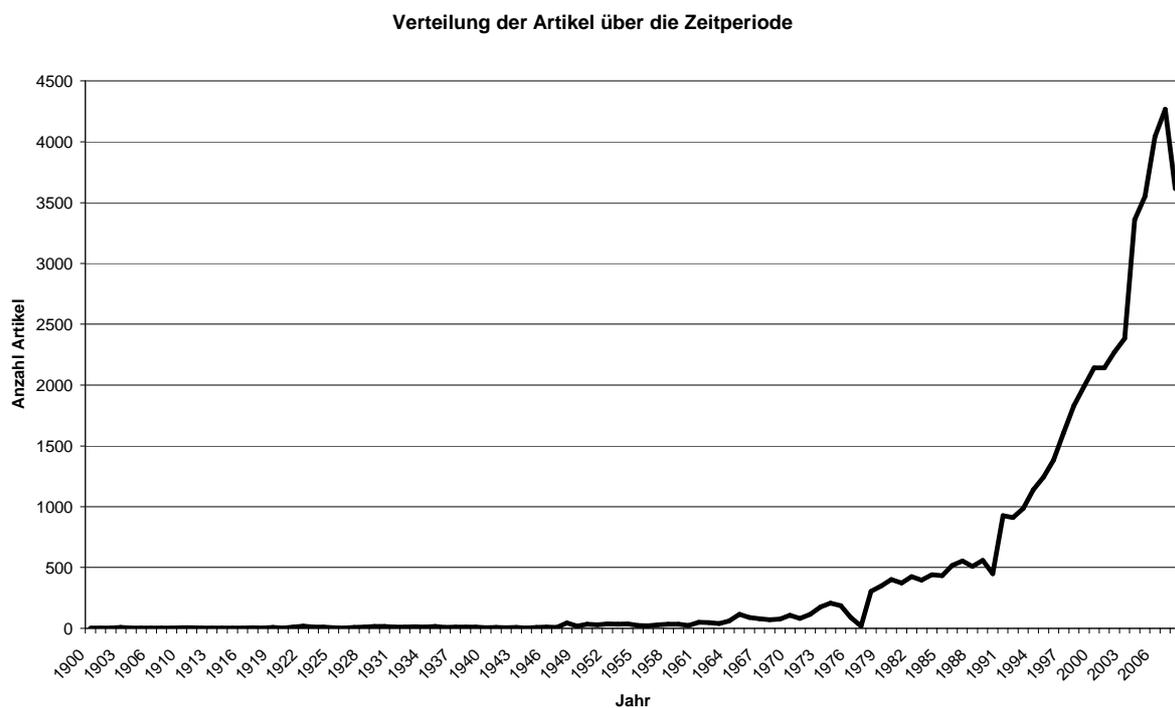


Abbildung 5: Anzahl der Artikel über die Jahre

## 3.2 Analyse der Publikationen nach Sprachzugehörigkeit

Die 48.320 identifizierten Publikationen wurden in insgesamt 22 verschiedenen Sprachen verfasst, wobei die englische Sprache mit 93 Prozent den quantitativ größten Anteil ausmacht.

Aus Abb. 6 wird ersichtlich, dass des Weiteren Deutsch und Französisch nennenswerte Publikationssprachen darstellen, wenn auch in einem bedeutend geringeren Ausmaß (etwa 2%). In russischer und spanischer Sprache sind jeweils 1% der Veröffentlichungen verfasst. Die restlichen Sprachen werden unter „Others“ subsumiert, da ihr Anteil mit insgesamt weniger als einem Prozent keine Relevanz hat.

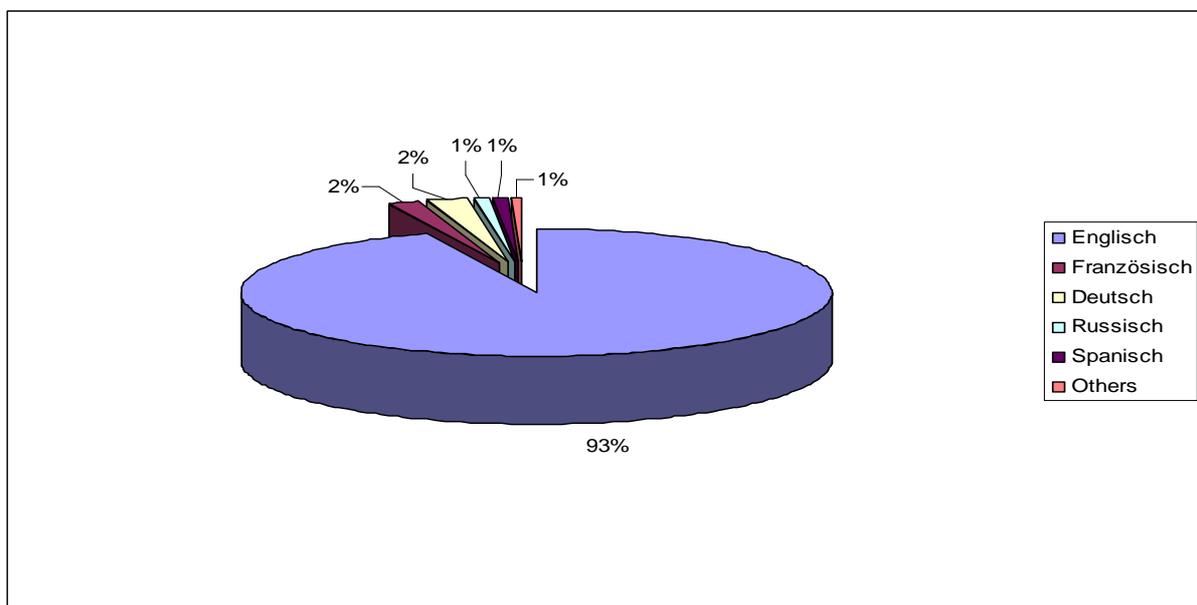


Abbildung 6: Veröffentlichung nach Sprachzugehörigkeit

## 3.3 Bestimmung der Quellenzeitschriften der Publikationen

Wie aus Abb. 7 ersichtlich, ist die medizinische Fachzeitschrift *Multiple Sclerosis* mit 3.361 Veröffentlichungen Halter der meisten MS-assoziierten Publikationen. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von etwa 7 Prozent. Ähnlich viele Veröffentlichungen zum Thema Multiple Sklerose erschienen in der Fachzeitschrift *Neurology* mit 3.219 Publikationen. Auch das *Journal of Neuroimmunology*, *Journal of Neurology*, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psichiatriy* und das *Journal of Neurological Sciences* machen mit jeweils weit mehr als 1.000 Artikeln einen großen Teil der Gesamtpublikationszahl aus. Hierbei handelt es sich um medizinische Fachzeitschriften mit dem Schwerpunkt Neurologie. Unter den 15 Journals, die die meisten MS-spezifischen Publikationen aufweisen, ist lediglich eine allgemein

## Ergebnisse

ausgerichtete Fachzeitschrift zu finden, namentlich *The Lancet* mit 587 Veröffentlichungen.

Erwähnenswert ist, dass Veröffentlichungen zum Thema MS in medizinischen Fachzeitschriften mit sehr unterschiedlichen Schwerpunkten erschienen sind, was die Heterogenität des Krankheitsbildes widerspiegelt. Hierzu gehören unter Anderem die Bereiche Radiologie, Ophthalmologie, Gynäkologie, Urologie, Immunologie, Rheumatologie, Rehabilitation und Schmerztherapie.

Zahlreiche weitere medizinische Fachzeitschriften haben eine Vielzahl von MS-assoziierten Artikeln publiziert, können in der Abbildung jedoch aufgrund ihrer hohen Anzahl nicht einzeln aufgeführt werden.

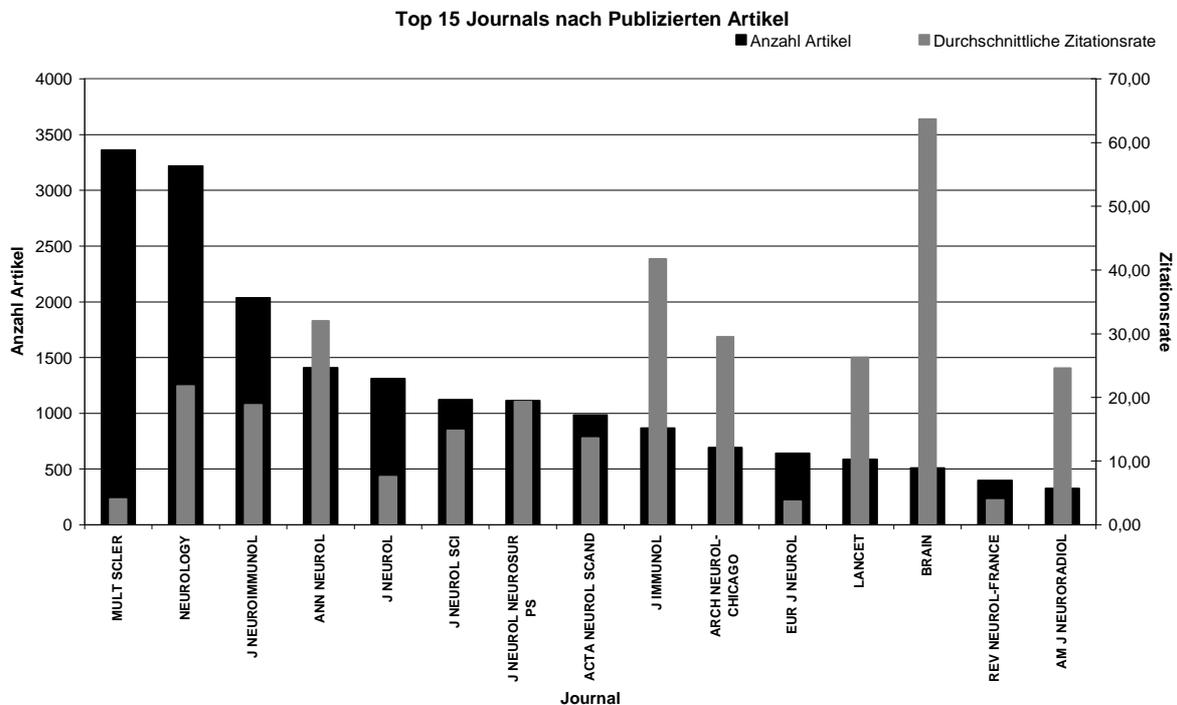


Abbildung 7: Analyse der Quellenzeitschriften

### 3.4 Analyse der Erscheinungsformen der Publikationen

Das Kreisdiagramm (Abb. 8) zeigt die Einteilung der Veröffentlichungen nach den unterschiedlichen Erscheinungsformen, in denen sie publiziert wurden. Die hier aufgeführten sechs englischsprachigen Originalkategorien sind von ISI-Web of Science übernommen und zeigen, dass die *Articles* den größten Bereich darstellen (59%). Darauf folgt mit einigem Abstand die Kategorie *Meeting Abstract* (17%).

## Ergebnisse

Andere Erscheinungsformen spielen mit einem maximalen Anteil von 8% (*Review*) lediglich eine untergeordnete Rolle

Unter *Others* ist eine Vielzahl unterschiedlichster Erscheinungsformen zusammengefasst, auf deren einzelne Aufführung in der Graphik aufgrund der Übersichtlichkeit verzichtet wird.

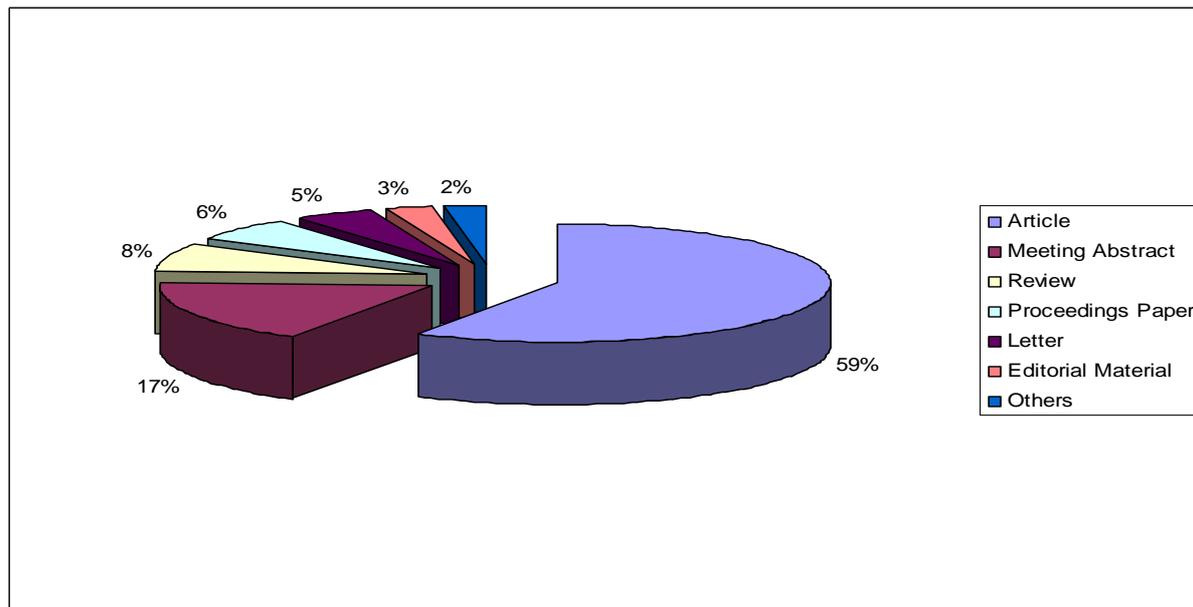


Abbildung 8: Erscheinungsformen der Publikationen

### 3.5 Länderspezifische Analysen

Im folgenden Teil dieser Arbeit werden die einzelnen publizierenden Länder und die ihnen zuzuordnenden Institutionen mittels bibliographischer Daten unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht.

#### 3.5.1 Analyse der Publikationszahlen der einzelnen Länder

An der Veröffentlichung der 48.320 MS-spezifischen Artikel waren 120 Länder beteiligt. In Abb. 9 zeigt sich die bedeutende Stellung der US-amerikanischen Wissenschaftler, welche mit 15.158 Publikationen beteiligt sind und mit 31,3 Prozent der zugeordneten Veröffentlichungen klar dominieren. Großbritannien ist das Land mit der zweitgrößten Anzahl an Publikationen, wobei die 5.357 Veröffentlichungen nur etwa einem Drittel der US-amerikanischen Publikationen entsprechen. An dritter Stelle folgt bereits Deutschland mit 4.243 Veröffentlichungen, was 8,8 Prozent der Gesamtpublikationen entspricht. Es folgen unter den fünfzehn meistpublizierenden Ländern Italien mit 3.823 Publikationen (7,9%), Kanada mit 2.608 (5,3%), Frankreich mit 2.324 (4,8%), die Niederlande mit 1.730 Arbeiten (3,5%), Japan mit 1.487 (3,0%),

## Ergebnisse

Spanien mit 1.369 (2,8%), Schweden mit 1.241 (2,5%), die Schweiz mit 998 (2,1%) Beiträgen, Australien mit 906 (1,8%), Israel mit 823 (1,7%), Dänemark mit 820 (1,7%) und Österreich mit 789 (1,6%) Veröffentlichungen.

Die übrigen 4.644 Publikationen, die ihren Herkunftsländern zugeordnet werden konnten, stammen aus 105 Ländern, wobei die Produktivität der beteiligten Nationen zwischen 661 (Belgien) und einer Publikation (z.B. Libyen) schwankt. Die erwähnten Länder werden hier aufgrund ihrer Vielzahl unter „Others“ subsumiert.

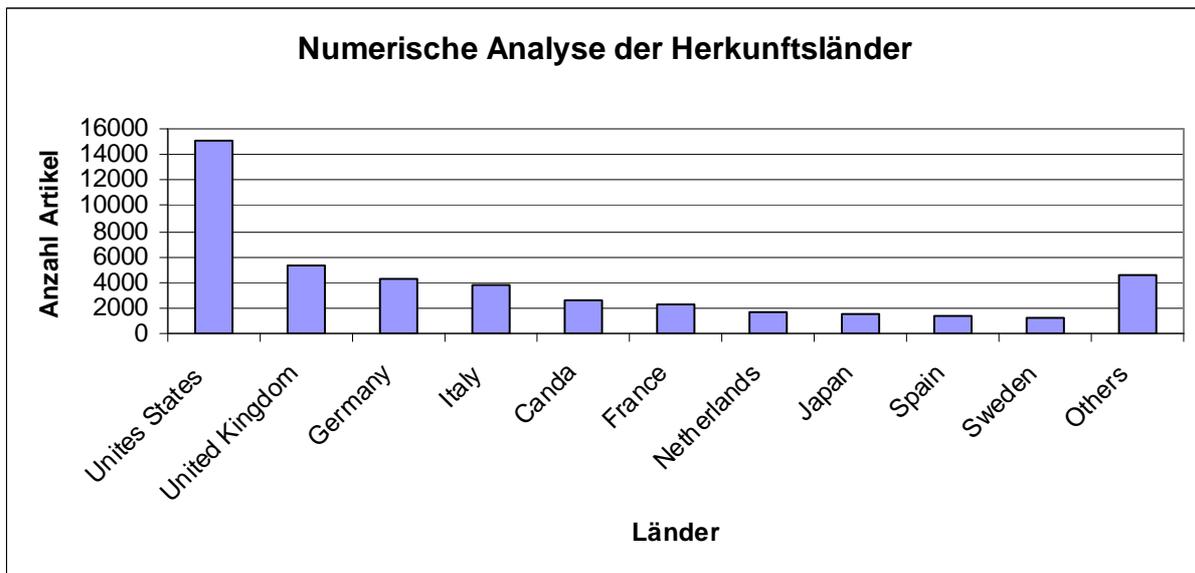


Abbildung 9: Numerische Analyse der Herkunftsländer

Abb. 10 zeigt die Beteiligung der einzelnen Publikationsländer in Form einer Kartenanamorphote. Hierbei wird die dominierende Rolle der Vereinigten Staaten evident, die in der graphischen Darstellung überdimensional groß und als einziges Land mit über 15.000 Veröffentlichungen braun unterlegt sind.

## Ergebnisse

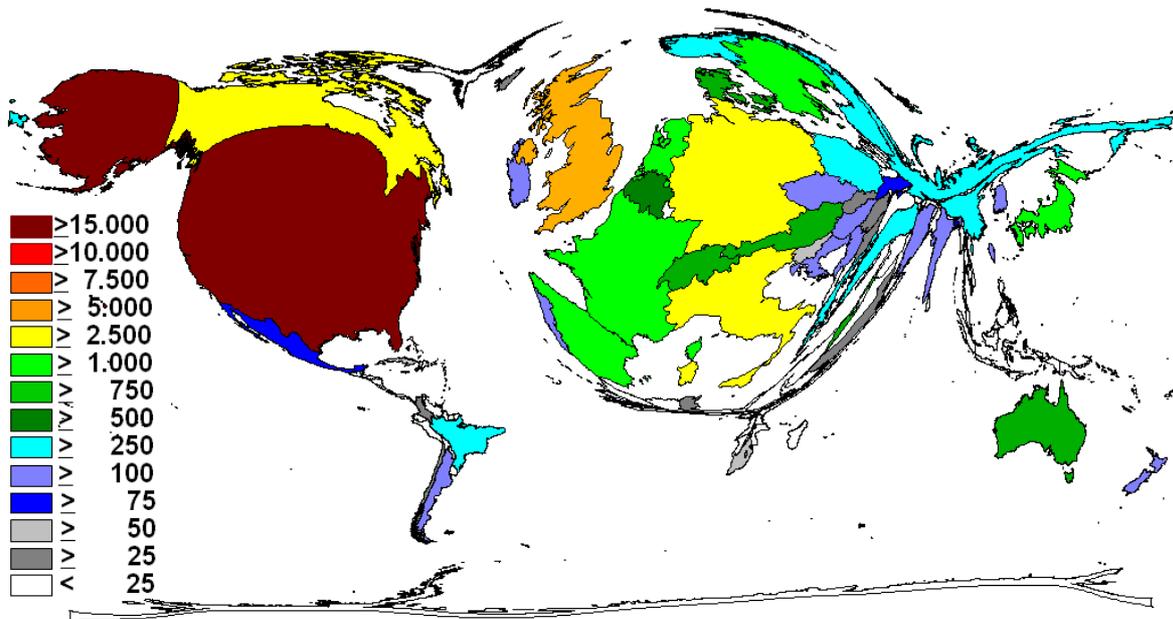


Abbildung 10: Kartenanamorphote zur Anzahl an Veröffentlichungen der Länder. Farbkodierung: Anzahl der Publikationen der Länder

Großbritannien wird mit mehr als 5.000 Artikeln orangefarben dargestellt und in deutlich veränderten Größenverhältnissen abgebildet.

Mit über 2.500 Veröffentlichungen sind Deutschland, Italien und Kanada gelb abgebildet. In hellgrüner Farbe imponieren Frankreich, die Niederlande, Japan, Spanien, und Schweden mit mehr als 1.000 publizierten Arbeiten.

### 3.5.2 Untersuchung der Kooperationen zwischen den Ländern

Von den 48.320 identifizierten Publikationen sind 6.069 Veröffentlichungen das Resultat internationaler Kooperationen. Zur Veranschaulichung der internationalen Kooperationsverhältnisse werden wie unter Punkt 2.3.3 beschrieben, zunächst die Kooperationsartikel gegen die Anzahl der kooperierenden Länder aufgetragen. Wie Abb. 11 verdeutlicht, sind 4.750 der insgesamt 6.069 internationalen Kooperationsartikel und damit die große Mehrheit durch Zusammenarbeit von zwei Ländern entstanden. Je mehr Nationen an einer Kooperation mitwirken, desto weniger Publikationen können identifiziert werden. So haben drei Länder bei der Entstehung von 851 Artikeln mitgewirkt, 234 Arbeiten entstanden durch Kooperation von 4 Ländern und 80 Publikationen sind das Resultat einer Zusammenarbeit von 5 Nationen. Dieser Trend variiert ab einer Kooperation von mindestens zehn Ländern. So sind lediglich 4 Artikel in Zusammenarbeit von zehn Nationen entstanden, während 6 Arbeiten Ergebnis einer Zusammenarbeit von 11 Ländern sind. Es existiert eine Kooperationsarbeit, bei der insgesamt 18 Nationen beteiligt waren.

## Ergebnisse

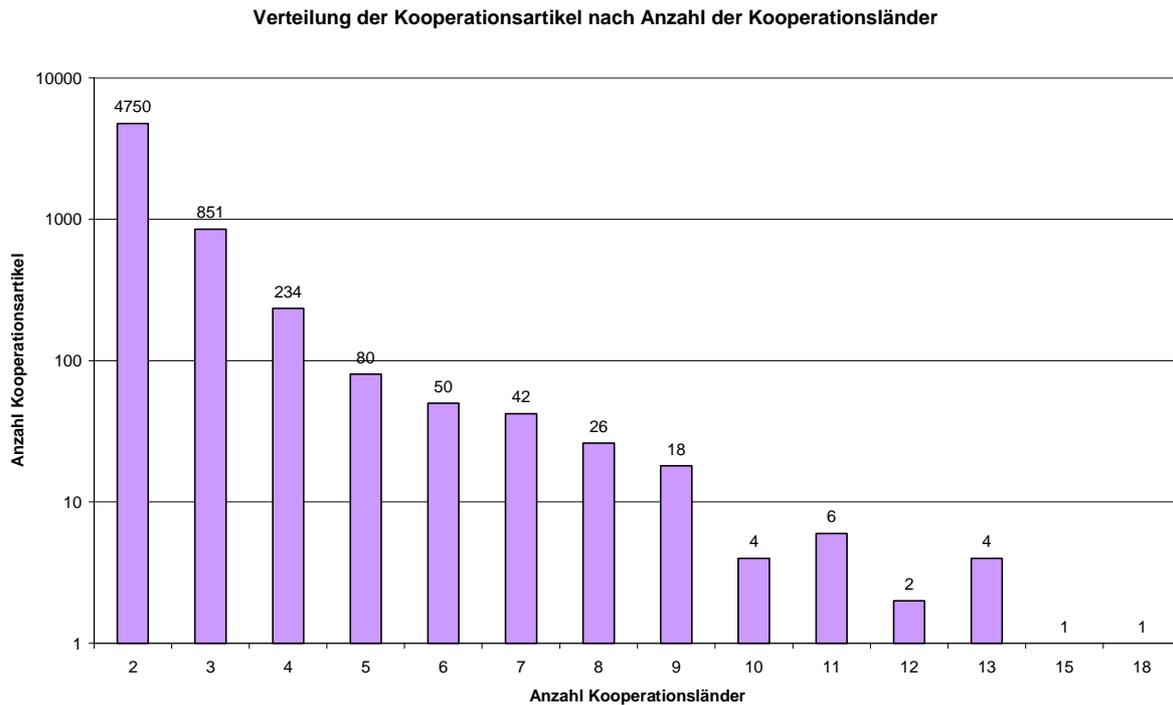


Abbildung 11: Balkendiagramm zur Anzahl kooperierender Länder

Die internationale Struktur dieser Kooperationen wird auf der nächsten Seite durch Abb. 12 veranschaulicht. Um auf einfache und übersichtliche Art und Weise die internationale Vernetzung der kooperierenden Länder darstellen zu können, sind die Verbindungslinien zwischen den Nationen sowohl farblich als auch hinsichtlich ihrer Dicke unterschiedlich arrangiert. Zusätzlich stehen die an den Linien platzierten Zahlen für den jeweiligen Kooperationswert. Die Mindestanzahl der Kooperationen (Schwelle) liegt in dieser Grafik bei 75 Publikationen.

Eine rote, sehr kräftige Linie bedeutet eine Anzahl von mehr als 540 Kooperationen. Gemäß der Legende stehen die Farben Orange, Gelb, Grün und Blau für unterschiedliche Kooperationswerte in absteigender Ordnung. Zusätzlich sind die einzelnen publizierenden Nationen mit zwei in Klammern gesetzten Zahlen versehen. Die erste Zahl indiziert die Gesamtzahl der Publikationen eines Landes, die zweite die Gesamtzahl der Kooperationsarbeiten der jeweiligen Nation. Die den Verbindungslinien beige gestellten Zahlen repräsentieren die Menge der Kooperationen zwischen eben diesen Staaten.

# Ergebnisse

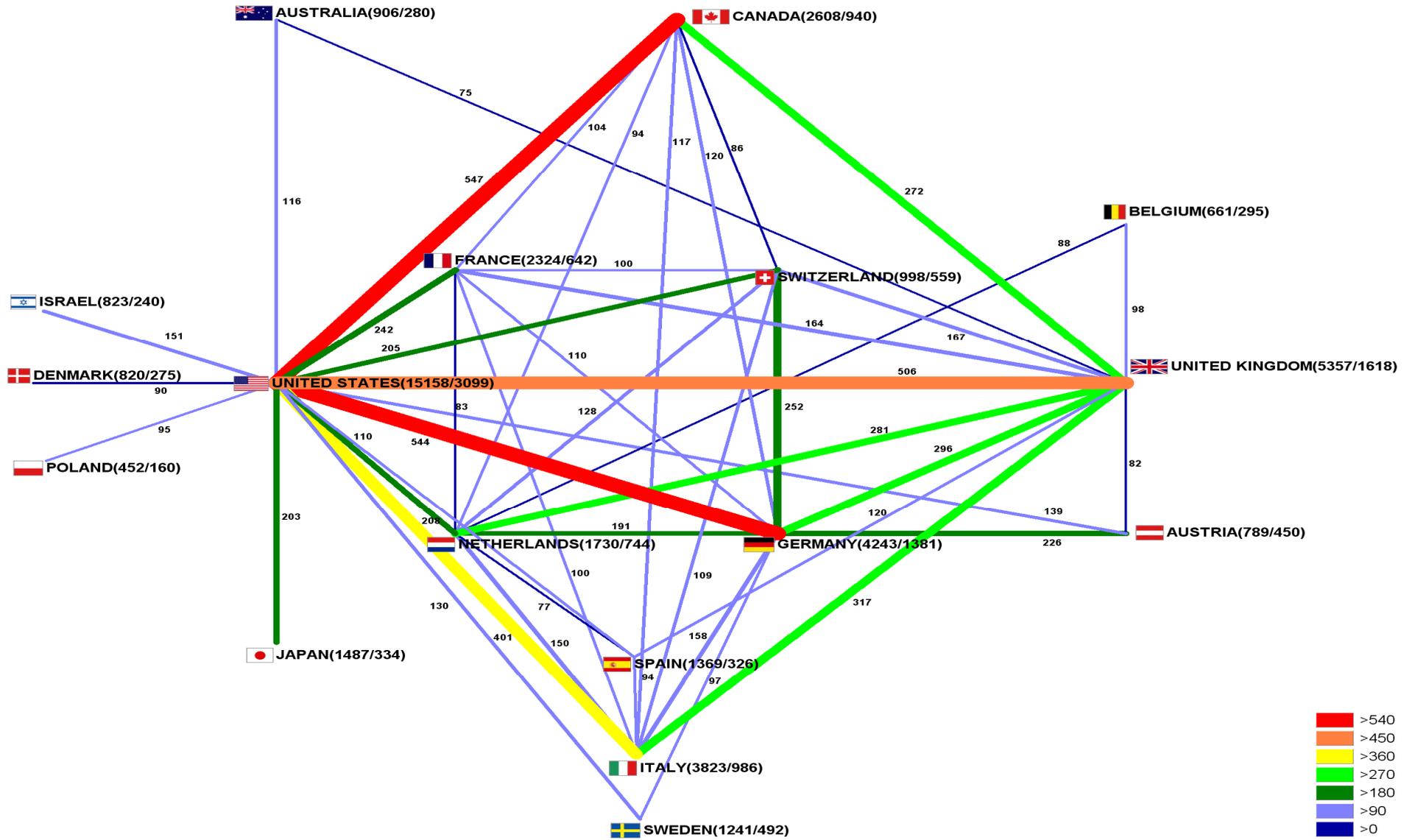


Abbildung 12: Netzdiagramm Länderkooperationen

## Ergebnisse

In dem Netzdiagramm werden die vier meistkooperierenden Nationen in Form eines Vierecks gegenübergestellt. 3.099 der insgesamt 15.158 aus den USA stammenden Publikationen können als Kooperationsarbeiten klassifiziert werden. Für Großbritannien ergibt sich eine Anzahl von 1.618 der im Ganzen 5.357 Veröffentlichungen, von denen 506 in Zusammenarbeit mit den USA entstanden sind.

An dritter und vierter Stelle der meistkooperierenden Länder folgen Deutschland und Kanada mit 1.381 respektive 940 Kooperationsarbeiten, die ebenfalls zum großen Teil Ergebnis einer Zusammenarbeit mit den Vereinigten Staaten sind, was durch die dicke rote Verbindungslinie verdeutlicht wird. Auch Großbritannien steht mit Deutschland und Kanada bei 296 bzw. 272 Kooperationsartikeln in enger Zusammenarbeit.

Die Vereinigten Staaten unterhalten mit zahlreichen europäischen Ländern weitere enge Kooperationsverbindungen. Die Anzahl der Kooperationsartikel in Italien beträgt 986, von denen 401 in Zusammenarbeit mit den USA entstanden sind. Auch Frankreich (242), die Niederlande (208) und die Schweiz (205) haben zahlreiche Arbeiten in Zusammenarbeit mit den USA hervorgebracht. Des Weiteren sind eine Vielzahl der kooperativ verfassten Artikel skandinavischer Länder wie Schweden (130) und Dänemark (90) das Ergebnis einer Zusammenarbeit mit den Vereinigten Staaten.

Auch Großbritannien steht in enger Kooperation mit anderen europäischen Staaten. Hervorzuheben sind hierbei Italien und die Niederlande, was durch eine hellgrüne Verbindungslinie verdeutlicht wird. Weitere europäische Länder wie Frankreich oder Spanien können als häufig kooperierende Nationen identifiziert werden. So sind 164 der insgesamt 642 kooperativ verfassten Artikel Frankreichs auf eine Zusammenarbeit mit Großbritannien zurückzuführen.

Als eigenständiger Kontinent steht Australien vor allem mit den ebenfalls englischsprachigen Ländern USA und Großbritannien mit 116 bzw. 75 Kooperationsarbeiten in Verbindung.

## Ergebnisse

Als einziges auf der Abbildung dargestelltes asiatisches Land hat Japan 334 seiner insgesamt 1.487 MS-assoziierten Publikationen im Rahmen einer internationalen Kooperation veröffentlicht.

Wie aus Abb. 13 hervorgeht, hat die internationale Kooperation verschiedener Nationen im Laufe der vergangenen 66 Jahre kontinuierlich zugenommen. Während 1942 lediglich ein Artikel in Zusammenarbeit verschiedener Länder entstanden ist, waren es 1973 bereits neun. Darauf folgt ein flacher jedoch steter Anstieg auf 21 internationale Kooperationsartikel im Jahr 1990. Bereits 1995 sind es 117 kooperative Veröffentlichungen. Innerhalb von weiteren 5 Jahren hat sich diese Zahl mit 304 Publikationen nahezu verdreifacht. Dieser Trend setzt sich in den Folgejahren fort, um 2007 ein vorläufiges Maximum mit 735 internationalen Kooperationsartikeln zu erreichen. 2008 ist ein Rückgang auf 679 Veröffentlichungen zu verzeichnen, was mit der in diesem Jahr allgemein regressiven Publikationszahl korreliert.

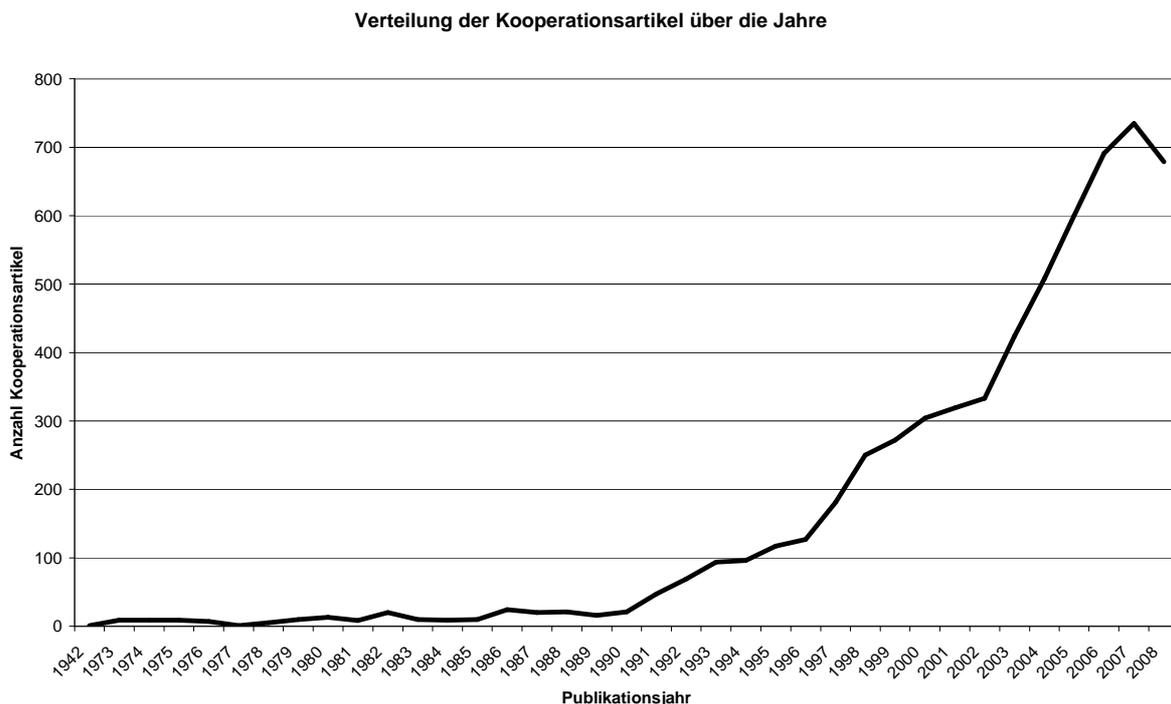


Abbildung 13: Länderkooperationen im Laufe der Zeit

### 3.5.3 Analyse des modifizierten H-Index der meistpublizierenden Länder

In diesem Abschnitt der Arbeit wird die Berechnung des H-Index auf einzelne Länder extrapoliert und mit Hilfe einer Kartenanamorphote illustriert (Abb. 14).

## Ergebnisse

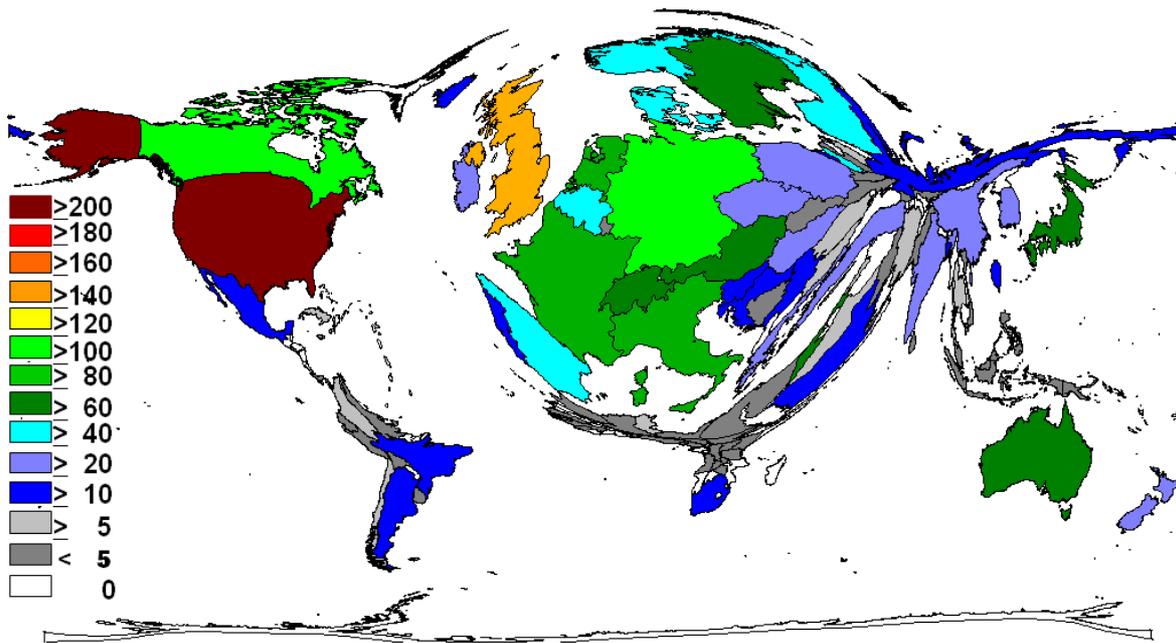


Abbildung 14: Kartenanamorphose zum H-Index der Länder. Farbkodierung: H-Index der Länder

Der braun eingefärbte Bereich entspricht einem H-Index  $> 200$ , welchen lediglich die Vereinigten Staaten von Amerika mit einem Wert von 212 erreichen. Eine Darstellung in orange kommt einem H-Index  $> 140$  gleich. Dieser Wert wird ausschließlich von Großbritannien erlangt (145). Mit einigem Abstand folgen als einzige Nationen mit einem H-Index  $> 100$  und dementsprechend hellgrün gefärbt Kanada und Deutschland (111 bzw. 107).

Italien (97), die Niederlande (85) und Frankreich (80) sind mit einem H-Index  $> 80$  in dem nächsten Grünton abgebildet. Die dunkelgrüne Farbstufe repräsentiert in dieser Grafik jene Länder, welche einen H-Index von  $> 60$  aufweisen, was für Österreich (76), Schweden (75), die Schweiz (70), Australien (65) und Japan (63) zutrifft.

In Blau- und Grautönen sind die Länder dargestellt, die einen H-Index  $< 60$  aufzeigen. Dies sind zum großen Teil Länder Afrikas, Asiens und Mittel- bzw. Südamerikas. Aber auch Spanien ist trotz seiner hohen Publikationszahl bei einem Wert von 50 in dieser Kategorie vertreten.

### 3.5.4 Analyse der Institutionen pro Publikationsland

Mit 2.874 Institutionen sind die Vereinigten Staaten das Land, welches die meisten Institutionen beherbergt. Darauf folgen Italien mit 1.246 und Deutschland 1.111

## Ergebnisse

Einrichtungen. Großbritannien als Land mit den zweithöchsten Publikationszahlen verfügt über 1.004 Institutionen. Als asiatisches Land weist Japan eine hohe Dichte an Einrichtungen (507) auf. Darauf folgen publikationsstarke Staaten wie Kanada (397) und die Niederlande (345) erst mit einigem Abstand.

Auch der südamerikanische Kontinent stellt mit Brasilien (117) ein Land mit für die Region relativ zahlreichen Institutionen. Die bevölkerungsstärksten Nationen der Welt China und Indien beherbergen 135 bzw. 94 Einrichtungen (siehe Abb. 15).

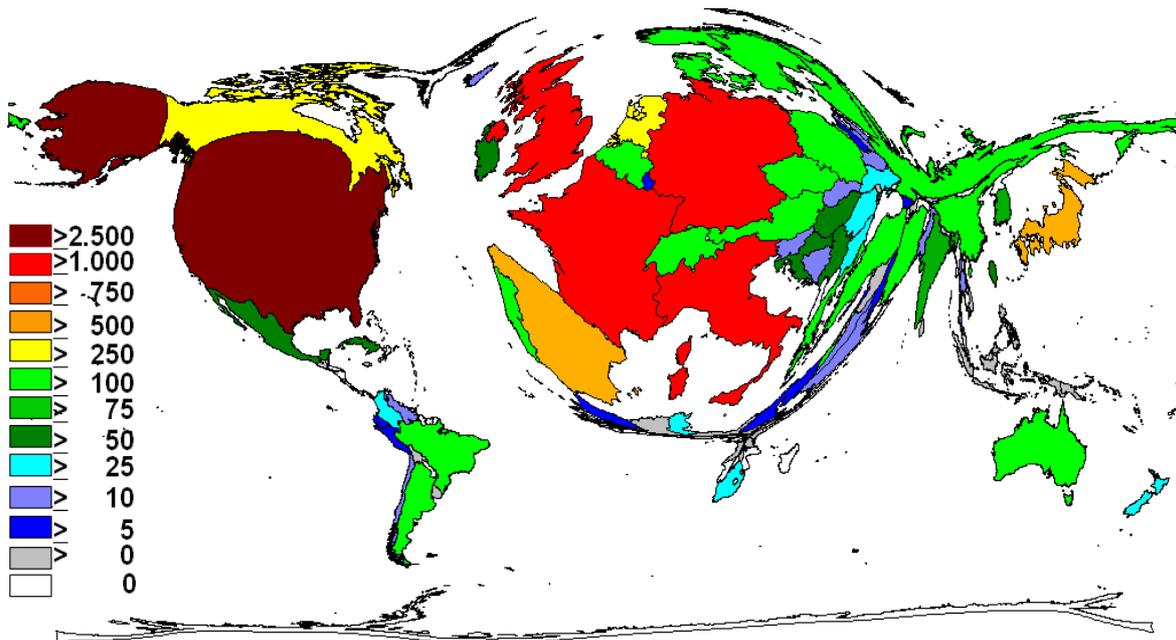


Abbildung 15: Kartenanamorphote zur Anzahl der Institutionen publizierender Länder. Farbkodierung: Anzahl der Einrichtungen publizierender Länder

### 3.5.5 Untersuchung der internationalen Kooperationen publizierender Institutionen

Das in Abb. 16 dargestellte Netzdiagramm veranschaulicht die internationale Zusammenarbeit der zum Thema Multiple Sklerose publizierenden Institutionen. Für eine bessere Übersichtlichkeit wird die Mindestanzahl der Kooperationen (Schwelle) in dieser Graphik bei 22 kooperativen Publikationen festgelegt.

Wie in der Darstellung gut zu erkennen, handelt es sich bei der Harvard University um eine zentrale Einrichtung mit insgesamt 710 in Zusammenarbeit verfassten Artikeln, womit es das Institut mit den mit Abstand zahlreichsten internationalen Kooperationen darstellt. Wichtigster Kooperationspartner ist hierbei das Brigham and Womens Hospital, das zusammen mit der Harvard University 222 Artikel publiziert

## Ergebnisse

hat. Des Weiteren ist das Massachusetts General Hospital zu nennen, wenn auch mit nur 64 kooperativ verfassten Publikationen.

An zweiter und dritter Stelle der meistkooperierenden Institutionen folgen die US-amerikanischen Einrichtungen University of California und das Institute for Neurology. Mit 406 bzw. 319 internationalen Kooperationen sind sie sehr gut vernetzt, wobei das Institute for Neurology zahlreiche Kooperationen mit europäischen Einrichtungen wie der Universität Basel und der Universität Göttingen unterhält.

Die Graphik offenbart ein international weitreichendes Netz kooperierender Institutionen, in dem US-amerikanische Einrichtungen klar dominieren. Sechs der zehn meistkooperierenden Institutionen sind US-amerikanische Einrichtungen. Daneben finden sich zwei kanadische Forschungsstätten (University of British Columbia, McGill University) sowie jeweils eine italienische (Universita di Milano) und britische Institution (University College London). Bei den deutschen Institutionen spielen unter Anderem die Universität München und die Universität Göttingen eine bedeutende Rolle.

# Ergebnisse

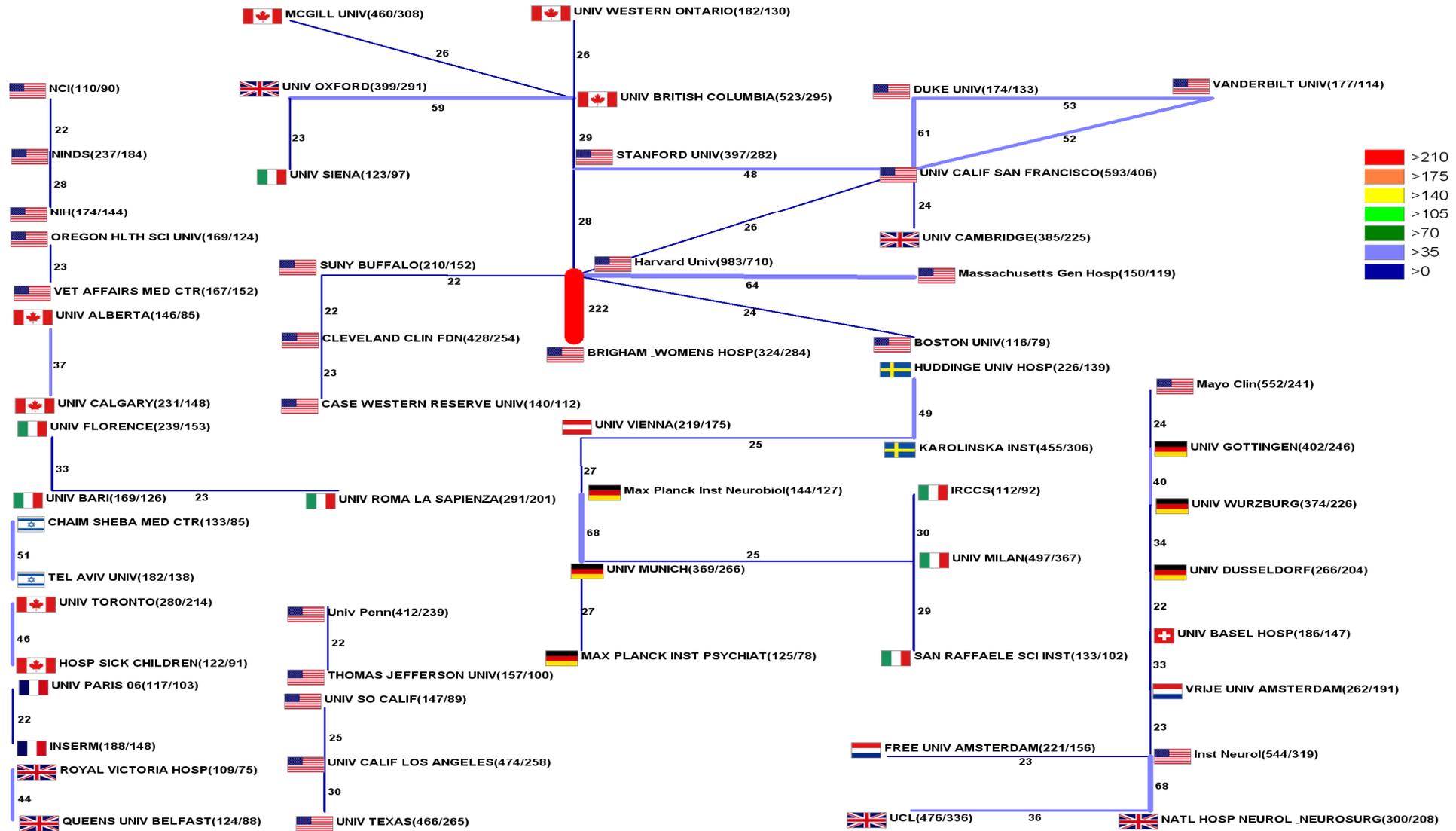


Abbildung 16: Netzdiagramm Kooperationen der Institutionen

## Ergebnisse

### 3.6 Analyse einzelner Themenbereiche - *Subject Areas*

Wissenschaftliche Zeitschriften der internationalen Fachpresse sind regulär in Kategorien gegliedert, unter denen die entsprechenden Artikel veröffentlicht werden. Die zehn häufigsten Kategorien, unter denen die Publikationen zum Thema Multiple Sklerose subsumiert werden, sind in der folgenden Darstellung aufgeführt.

#### 3.6.1 Häufigste *Subject Areas* einzelner Länder

Gemäß der unter 2.7 angegebenen Vorgehensweise erfolgt die Aufarbeitung der identifizierten Publikationen hinsichtlich ihrer kategorischen Zuordnung. Abb. 17 ist zu entnehmen, dass sich die einzelnen *Subject Areas* in den meisten Ländern auf insgesamt mehr als 100% addieren. Dies ist auf den Umstand zurückzuführen, dass viele Schriften in mehreren Kategorien aufgeführt werden, wodurch sich die einzelnen, prozentual aufgeführten Werte wie bspw. im Falle Großbritanniens zu einem Maximum von 130% summieren.

In Abb. 17 werden die 15 publikationsstärksten Nationen und die Unterteilung der Veröffentlichungen in die jeweiligen Kategorien dargestellt. Insgesamt ergeben sich 250 Subheadings, zu denen MS-assoziierte Artikel erschienen sind, von denen die zehn häufigsten in dieser Darstellung Erwähnung finden.

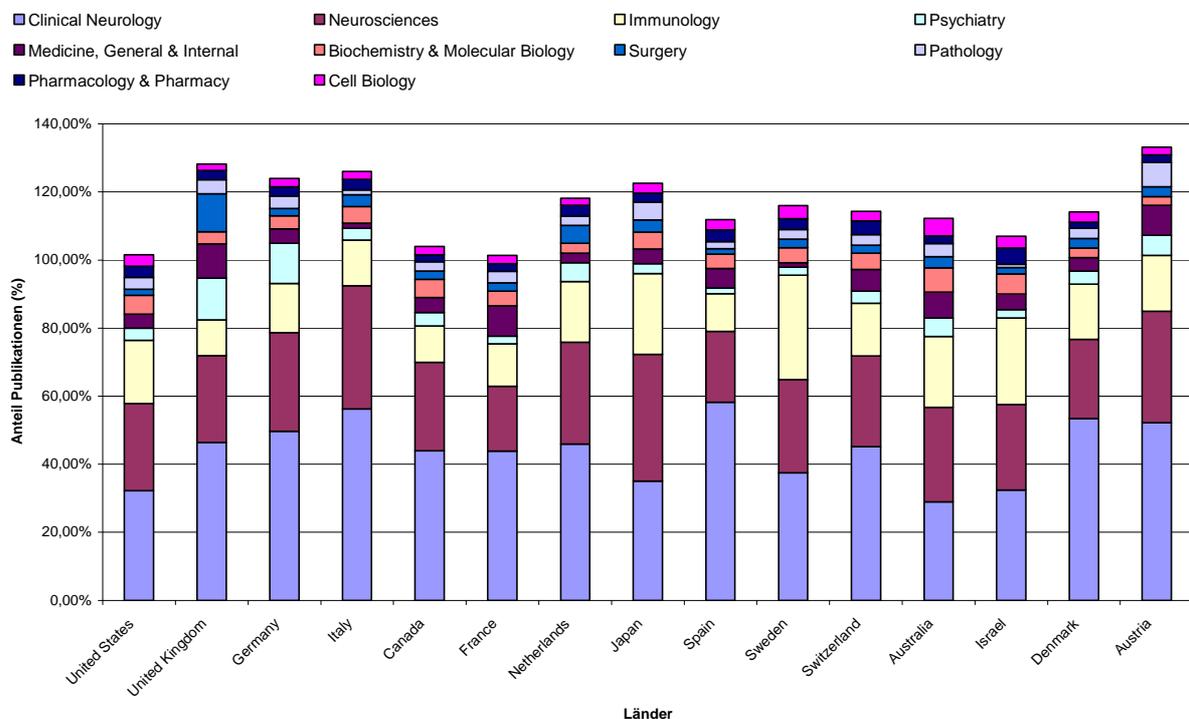


Abbildung 17: Verteilung internationaler Subject Areas

## Ergebnisse

Es ist eine recht gleichmäßige Verteilung der Themenbereiche für die einzelnen Länder zu erkennen. Hierbei nimmt der Themenbereich *Clinical Neurology* mit 21.523 Beiträgen eine vorrangige Stellung ein. Des Weiteren beschäftigen sich zahlreiche Artikel mit der Kategorie *Neurosciences* (12.180). Es folgen die Themenbereiche *Immunologie* (6.482) und *Psychiatrie* (3.146). Es fällt auf, dass Großbritannien weitaus häufiger als alle anderen Länder zum Themenbereich *Surgery* (11,2%) publiziert hat. Auch die Kategorie *Psychiatry* (12,25%) wird am stärksten durch Großbritannien vertreten. Ansonsten zeigt sich eine relativ homologe Verteilung der Themenbereiche, wobei den Kategorien *Pharmacology & Pharmacy* und *Cell Biology* im Schnitt etwa 3% zugeschrieben werden können.

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man die Entwicklung der Themenbereiche im Verlauf der letzten 25 Jahre betrachtet. Hierbei wird deutlich, dass sich die Forschungsschwerpunkte im Laufe der Jahre deutlich verlagert haben (Abb. 18).

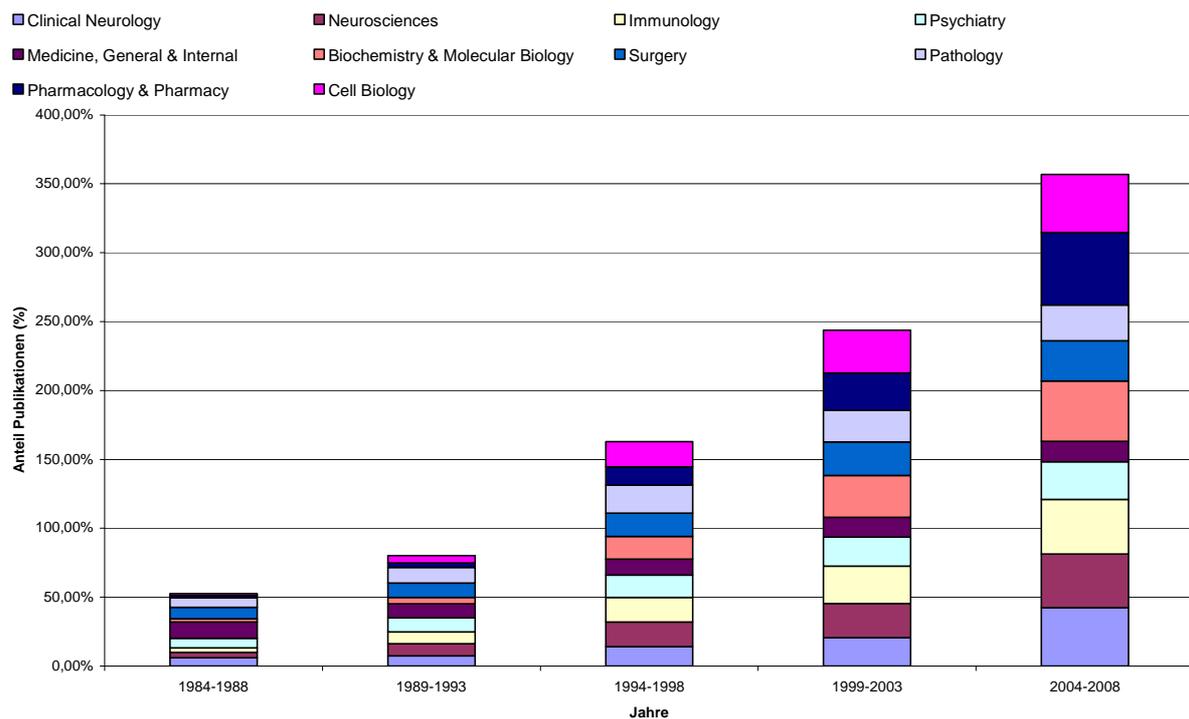


Abbildung 18: Entwicklung der Subject Areas im Laufe der Jahre

Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die Publikationszahlen zu allen Themenbereichen gesteigert haben, wobei jedoch einzelne *Subject Areas* besonders zu erwähnen sind. So kann die Kategorie *Pharmacology & Pharmacy* mit einem Anstieg von 1,6% auf 52,5% den stärksten prozentualen Zuwachs für sich

## Ergebnisse

verbuchen. Des Weiteren hat der Bereich *Cell Biology* mit einer Steigerung von 1,4% auf 42% stark an Bedeutung gewonnen. Auch andere Themenbereiche, die der Grundlagenforschung zuzuordnen sind, wie *Biochemistry & Molecular Biology* (2% → 43,8%) und *Immunology* (3,2% → 40%), sind im Laufe der Jahre immer stärker vertreten.

### 3.6.2 Analyse der Kombinationen einzelner Subject Areas

In analoger Darstellungsweise zu 3.5.2 und 3.5.5 veranschaulicht Abb. 19 die im Rahmen dieser Arbeit identifizierten Kombinationen einzelner *Subject Areas* MS-spezifischer Publikationen. Die Analyse bezieht sich auf die Gesamtheit der in der internationalen Fachpresse veröffentlichten Publikationen.

Gemäß Abb. 12 und 16 verdeutlichen auch in dieser Grafik die Verbindungslinien entsprechend ihrer farblichen Gestaltung und Dicke die dargelegten Verhältnisse. Aus der Abbildung wird deutlich, dass in der Kategorie *Clinical Neurology* mit 21.523 Publikationen die mit Abstand meisten Arbeiten veröffentlicht wurden. Darauf folgt die Rubrik *Neurosciences* mit 12.180 Veröffentlichungen. Diese beiden Teilgebiete sind zudem mit 6.125 Mal am häufigsten miteinander kombiniert. Des Weiteren koinzidieren die Teilgebiete *Neurosciences* und *Immunology* sowie *Clinical Neurology* und *Psychiatry* mit jeweils mehr als 2.000 Verknüpfungen besonders häufig. Auffällig ist zudem eine häufige Kombination der Kategorie *Surgery* mit den Themenbereichen *Clinical Neurology* und *Psychiatry* (1.489 bzw. 1.113). Auch das Fachgebiet *Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging* weist mit 1.913 Publikationen eine große Anzahl MS-spezifischer Arbeiten auf, die besonders häufig mit der Kategorie *Neuroimaging* kombiniert sind. Ferner sind zahlreiche Artikel in Kategorien erschienen, die der Grundlagenforschung zuzuordnen sind und zudem häufig kombiniert auftreten. So ist das Teilgebiet *Cell Biology* bei insgesamt 1.148 Publikationen 670 Mal mit der Rubrik *Biochemistry and Molecular Biology* kombiniert, was einem Anteil von über 50 Prozent entspricht.



### 3.7 Autorenanalysen

#### 3.7.1 Produktivität der Autoren

In Tab. 6 werden die zehn Autoren aufgeführt, die im Rahmen der Recherche im ISI Web of Science zum unter 2.4 genannten Zeitpunkt die meisten Arbeiten zum Thema Multiple Sklerose veröffentlicht haben. Maßgeblich für die Reihenfolge der Autoren ist hierbei die Anzahl der veröffentlichten Artikel.

Tabelle 6: Produktivste Autoren

Rang	Name	Artikel	Zitate
1	Miller, DH	656	22.649
2	Filippi, M	645	14.928
3	Comi, G	545	11.739
4	Thompson, AJ	388	15.559
5	Polman, CH	354	10.190
6	Barkhof, F	336	10.320
7	Hartung, HP	311	10.579
8	Kappos, L	302	6.924
9	Lassmann, H	261	12.117
10	Weiner, HL	258	13.708

David H. Miller ist Arzt und Wissenschaftler am Department for Neuroinflammation des Institute of Neurology in London und mit 656 Publikationen der produktivste Autor MS-spezifischer Publikationen. Massimo Filippi ist Direktor der Neuroimaging Research Unit im Department of Neurology der Universität Mailand. Mit 645 Veröffentlichungen konnte er als zweitproduktivster Autor identifiziert werden. An dritter Stelle mit 545 Publikationen folgt der italienische Arzt und Professor Giancarlo Comi, der häufig mit Filippi zusammenarbeitet.

Zusätzlich wird in Tab. 6 neben der Anzahl der Artikel die Gesamtzahl der erhaltenen Zitate angeführt. Die meisten Zitierungen erhält bei dieser Auflistung mit 22.649 Zitierungen D.H Miller, gefolgt von M. Filippi (14.928) und H.L. Weiner (13.708).

Abb. 20 veranschaulicht anhand eines Säulendiagramms, wie die 15 produktivsten Autoren bezüglich der von ihnen publizierten Artikel und der ihnen zuzuordnenden Zitierungen zu bewerten sind. Hierbei bestimmt die Gesamtzahl der Zitierungen die Darstellung der Autoren in absteigender Reihenfolge.

## Ergebnisse

Miller hat demnach mit 656 veröffentlichten Artikeln nicht nur die meisten Arbeiten publiziert, sondern weist mit 22.649 Zitierungen auch die höchste Gesamtzahl an Zitierungen auf. Es fällt auf, dass der Autor W.I. McDonald, der bei einer Listung nach Publikationszahl (Tab.6) keine Erwähnung gefunden hat, in dieser Darstellung bei einer Zitationssumme von 19.228 bereits an zweiter Stelle angeführt wird. Ferner wird deutlich, dass Filippi bei einer weitaus höheren Anzahl an Publikationen (645) mit 14.928 Zitierungen deutlich weniger häufig zitiert wird.

Demgegenüber stehen Autoren wie H. Lassmann und H.L. Weiner, die bei 261 bzw. 258 Veröffentlichungen eine Gesamtzahl von 12.117 respektive 13.708 Zitierungen vorzuweisen haben. Dr. Hans Lassmann ist im Zentrum für Hirnforschung der Medizinischen Universität Wien tätig. Howard L. Weiner betreibt seine Forschung an der Harvard Medical School in Boston. Er wurde 2008 für seine wegweisenden Beiträge in der Erforschung und Therapie der Multiplen Sklerose mit dem Koetser-Preis ausgezeichnet, der in erster Linie klinische Forschung und Grundlagenforschung in Neurologie und Neurobiologie unterstützt.

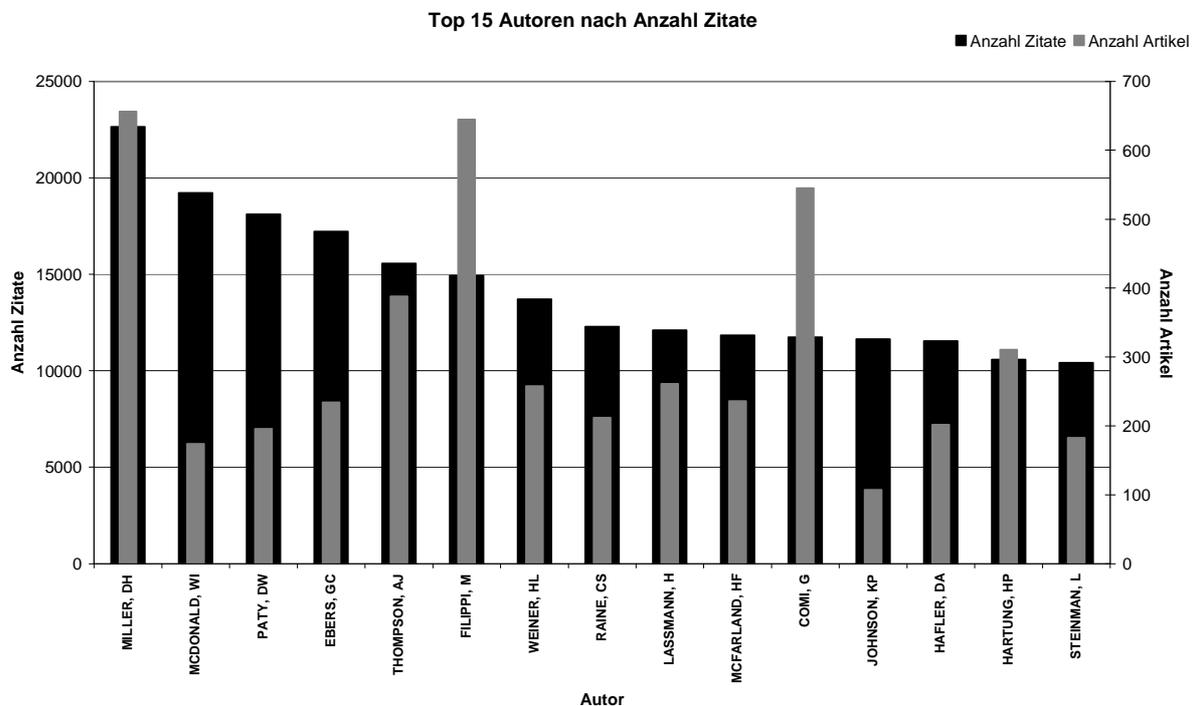


Abbildung 20: Produktivste Autoren mit Anzahl Zitate und Anzahl Artikel

## Ergebnisse

Weitere produktive Autoren sind der bereits oben genannte Professor Giancarlo Comii (545/11.739) sowie der niederländische Neurologe C.H Polman (454/12.085) und A.J. Thompson (388/15.559), der am Institute of Neurology des University College London tätig ist und sich besonders mit der Psychopathologie der MS auseinandersetzt.

### 3.7.2 Zitationsraten der Autoren

Die Zitationsraten der produktivsten Autoren werden als bibliographische Kenngröße an dieser Stelle, wie unter 2.8.2 dargelegt, ermittelt und analysiert. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse dieser Analyse werden die erhobenen Daten in Abb. 21 in einem Balkendiagramm dargestellt.

Die schmalen und in einem helleren Grauton dargestellten Säulen markieren die durchschnittliche Zitationsrate der auf der x-Achse aufgetragenen meistpublizierenden Autoren. Die Anzahl der publizierten Artikel eines Autors wird durch die dunklen Säulen dargestellt.

Hervorzuheben ist hier H.L. Weiner, da er mit 53,13 die höchste Zitationsrate aufweist. Es folgt Lassmann mit einer Zitationsrate von 46,43. An dritter Stelle ist A.J. Thompson zu nennen, der bei 388 Publikationen eine Zitationsrate von 40,10 aufweist.

Aus der Grafik wird deutlich, dass Anzahl der Publikationen und Zitationsrate stark differieren können. Lassmann, Weiner und Rodriguez beispielweise weisen bei einer vergleichbaren Anzahl an Publikationen eine hohe Zitationsrate auf, die andere Autoren trotz einer hohen Publikationsstärke nicht erreichen. So kann den beiden produktivsten Autoren DH. Miller und M. Filippi lediglich eine Zitationsrate von 43,53 bzw. 23,14 zugeordnet werden.

# Ergebnisse

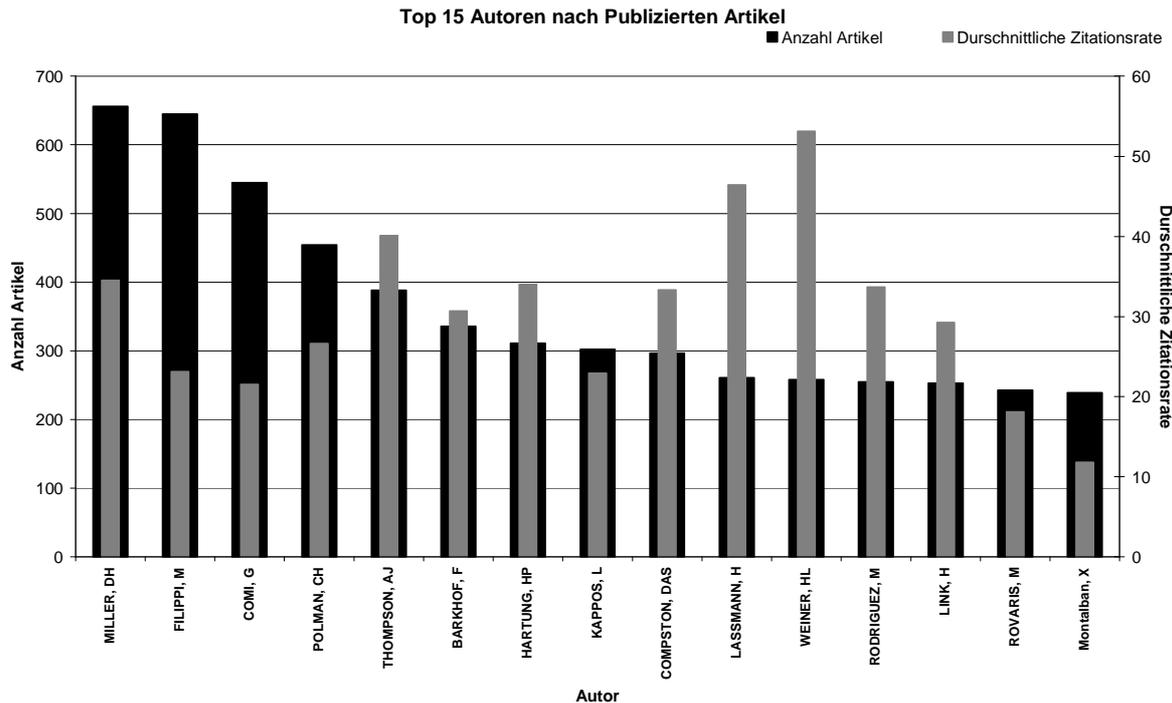


Abbildung 21: Zitationsraten der produktivsten Autoren

### 3.7.3 H-Indices der Autoren

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn nicht die Zitationsrate und die Publikationszahl gegenübergestellt werden, sondern der H-Index die zweite Determinante des Säulendiagramms darstellt. Der H-Index ist keine absolute Zahl, sondern ein Quotient, der die Anzahl der durch einen Autor publizierten Artikel und die Zitationszahlen der einzelnen Veröffentlichungen in Bezug zueinander setzt.

Wie Abb. 22 verdeutlicht, ergibt sich für einige Autoren bei Berücksichtigung des H-Index ein ausgeglicheneres Verhältnis. So besitzt der meistpublizierende Autor D.H. Miller mit 77 auch den höchsten H-Index. Dies bedeutet, dass er mindestens 77 Artikel veröffentlicht hat, die jeweils mindestens 77 Mal zitiert wurden. Auch für die italienischen Autoren Filippi (64) Comi (58) ergibt sich nun ein harmonischeres Verhältnis. Lassmann und Weiner haben entsprechend ihrer Zitationsrate auch einen hohen H-Index, der mit den Indices der meistpublizierenden Autoren vergleichbar ist. Demgegenüber kommt der spanische Arzt Xavier Montalban bei einer vergleichbaren Anzahl an publizierten Artikeln lediglich auf einen H-Index von 27.

# Ergebnisse

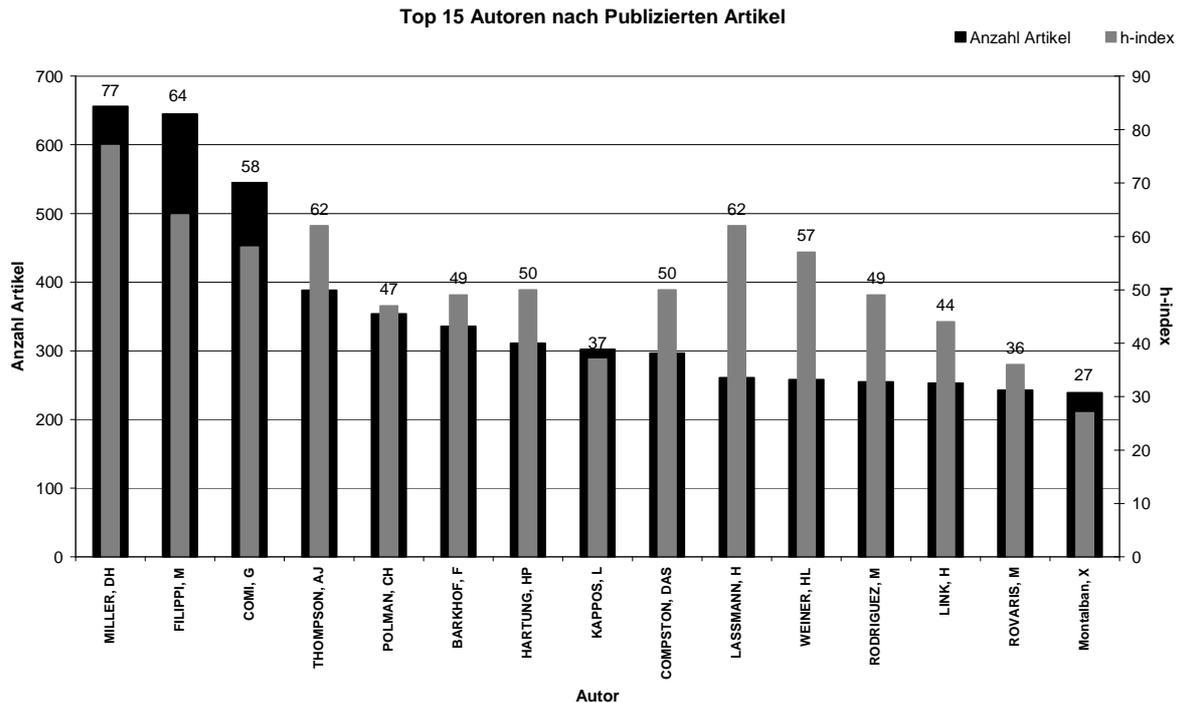


Abbildung 22: Produktivste Autoren mit Anzahl Artikel und H-Indices

## 3.7.4 Erst- und Letztautorenschaften

Bei der Betrachtung der Anzahl an Publikationen im Vergleich mit der Anzahl an Erst-, Senior- bzw. Koautorenschaften fällt auf, dass die Verteilung bei den einzelnen Autoren stark differiert (Abb. 23). Miller als produktivster Autor hat 339 seiner insgesamt 656 Publikationen als Koautor publiziert, was einem Anteil von etwa 52% entspricht. Comi kommt mit 306 seiner 545 Veröffentlichungen auf ein ähnliches Verhältnis. Filippi hat als zweitproduktivster Autor bei etwa 32% seiner Arbeiten als Koautor mitgewirkt. Den geringsten Anteil an Koautorenschaften hält Weiner mit einem Anteil von 25%, gefolgt von Link (27%) und Rodriguez (30%). Im Gegensatz dazu weicht die Anzahl der Erst- oder Seniorautorenschaft am stärksten von der Anzahl der unter ihrem Namen veröffentlichten Artikel bei den Autoren C.H. Polman und F. Barkhof ab, bei denen der Anteil an Koautorenschaften jeweils 67% beträgt.

## Ergebnisse

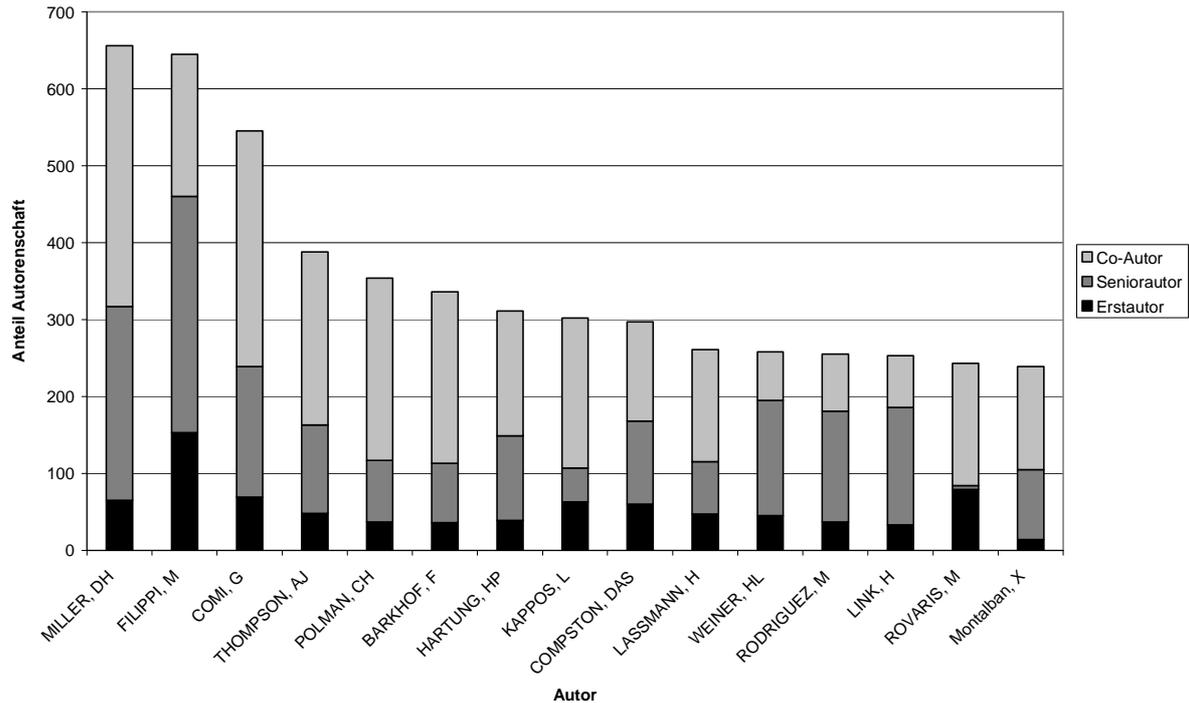


Abbildung 23: Anteil Co-, Erst- und Seniorautorenschaften der produktivsten Autoren

### 3.7.5 Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses und der Autorenzahl

Auch die Größe des Literaturverzeichnisses der identifizierten Publikationen kann mittels bibliographischer Analysen beurteilt werden. Als Indiz für eine funktionierende internationale Vernetzung der einschlägigen Fachliteratur zum Thema Multiple Sklerose ist in Abb. 24 die Entwicklung der durchschnittlichen Größe des Literaturverzeichnisses der identifizierten Artikel dargestellt. Bis auf den Zeitraum der fünfziger Jahre ist über die Jahre eine kontinuierliche Zunahme der Messgröße zu verzeichnen.

In dem Zeitraum von 1948 bis 1950 vergrößert sich das Literaturverzeichnis von 22,48 auf 28,88 Quellen pro publiziertem Artikel. Diese Tendenz lässt bereits im Folgejahr nach und der Abwärtstrend erreicht 1961 mit durchschnittlich 14,5 Quellen seinen vorläufigen Tiefpunkt. In den darauffolgenden Jahren hält sich die Größe stabil auf einem niedrigen Niveau, um dann 1968 erstmals wieder einen Wert von über 20 zu erreichen. In den darauffolgenden Jahren nimmt das Literaturverzeichnis kontinuierlich zu und überschreitet im Jahr 1991 mit 32,68 Quellen pro Artikel erstmals die Marke von 30. Von diesem Zeitpunkt an nimmt die Größe des

## Ergebnisse

Literaturverzeichnisses rasant zu, um im Jahre 2008 mit durchschnittlich 47,01 Quellen pro Artikel sein vorläufiges Maximum zu erreichen.

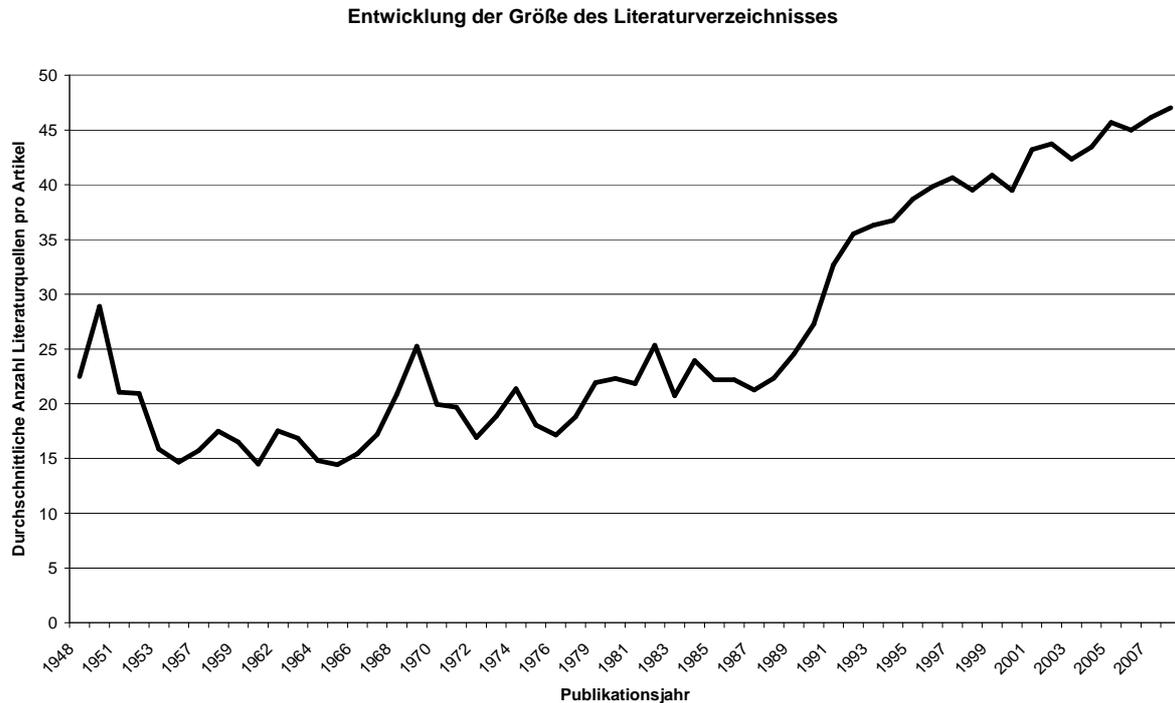


Abbildung 24: Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses

Die durchschnittliche Anzahl von Autoren, die an einer Publikation beteiligt sind, wird in Abb. 25 im zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt. Auch hier ist über die Jahre ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen. Im Jahre 1948 waren durchschnittlich 1,65 Autoren an der Veröffentlichung eines Artikels beteiligt. Der Verlauf der Kurve ist stetig ansteigend und erreicht im Jahre 1975 erstmals einen Wert von über 3 Autoren pro Artikel. Nach einer kurzzeitig rückläufigen Anzahl der Autoren in den Jahren 1978 und 1979 setzt sich der Aufwärtstrend in den Folgejahren fort, um im Jahr 1992 4,06 und im Jahr 2002 5,13 Autoren pro publiziertem Artikel zu erreichen. Diese Tendenz setzt sich fort, und erreicht im Jahr 2008 ihr vorläufiges Maximum. In diesem Jahr können durchschnittlich 5,63 kooperierende Autoren pro Veröffentlichung identifiziert werden.

## Ergebnisse

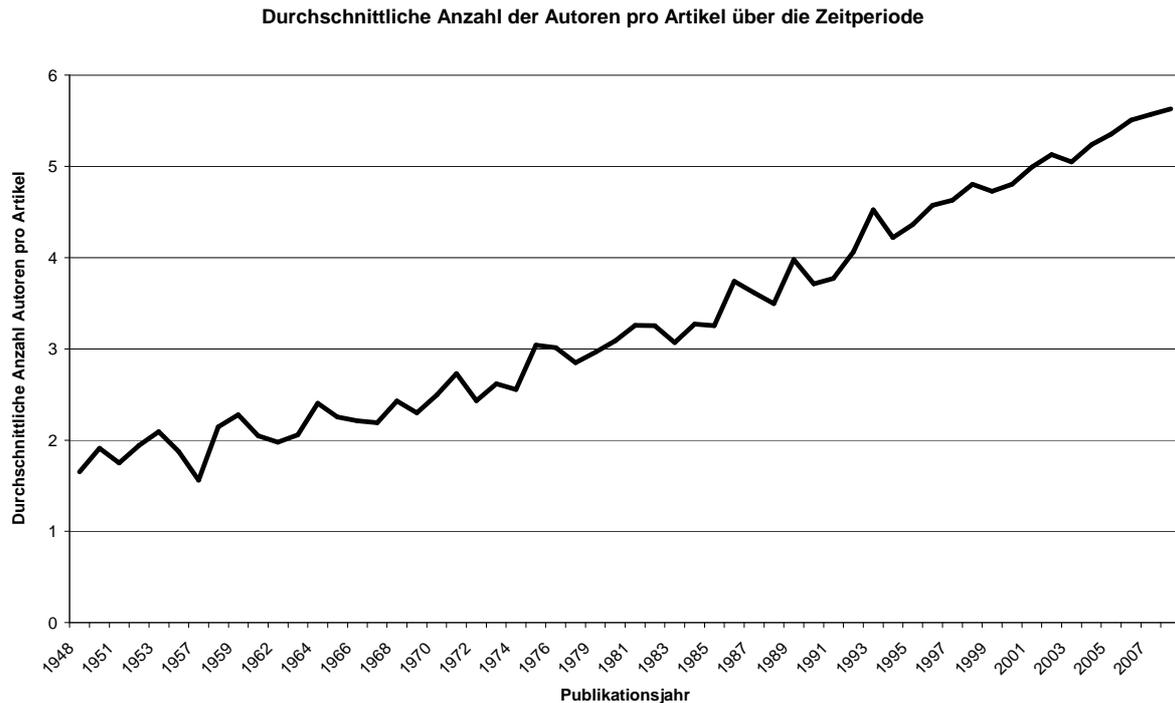


Abbildung 25: Durchschnittliche Autorenzahl pro Artikel

### 3.7.6 Analyse der Autorenkooperationen

Wie unter Punkt 2.8.6 ausgeführt, werden die Kooperationsartikel der Autoren, die gemeinsam mindestens 50 Artikel publiziert haben, ermittelt und in Abb. 26 graphisch dargestellt. Die in Klammern gesetzten Zahlenangaben stehen in der Folge für die Gesamtanzahl der Publikationen des Autors, seine Erst- und Letztautorenschaften. Die Verbindungslinien zwischen den einzelnen Autoren illustrieren die Kooperationsverhältnisse. Dabei werden die Kooperationen in roter Farbe abgebildet, aus denen mehr als 360 MS-spezifische Publikationen hervorgegangen sind. Die intensivste Kooperation besteht zwischen den Italienern Filippi und Comi, die insgesamt 361 Artikel in Zusammenarbeit veröffentlicht haben.

Gelbe Linien verbinden in dieser Graphik Autoren, die zusammen über 240 Arbeiten veröffentlicht haben. Hier sind lediglich die beiden US-Amerikaner D.H. Miller und A.J. Thompson anzuführen.

Durch eine hellgrüne Linie werden Autoren verbunden, die in kooperativer Zusammenarbeit mehr als 180 hervorgebracht haben. Namentlich sind dabei Filippi und Rovaris (223), Polman und Barkhof (188) sowie Comi und Martinelli (184) zu nennen.

# Ergebnisse

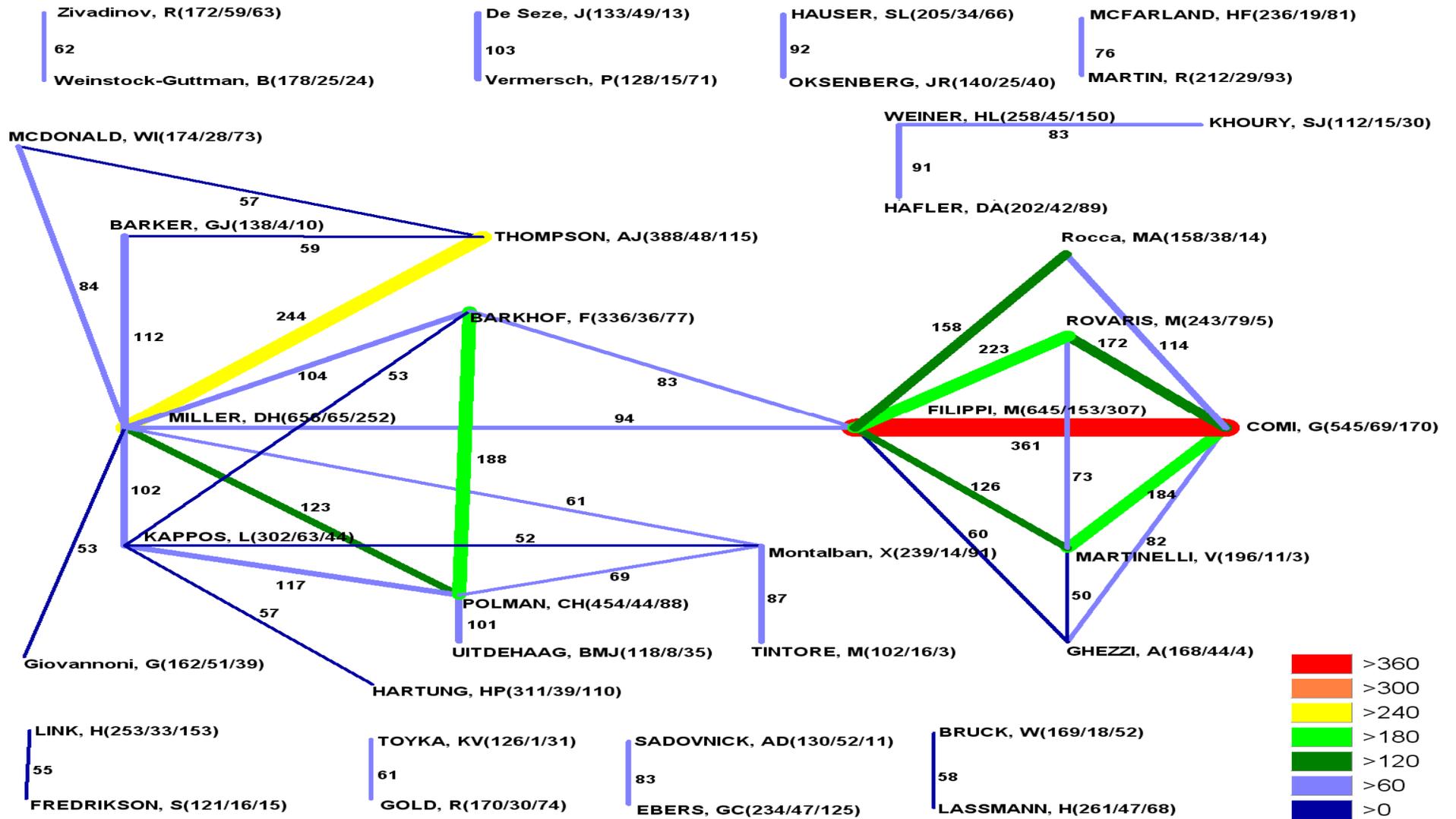


Abbildung 26: Netzdiagramm Kooperationen Autoren

## Ergebnisse

In der Abbildung können drei kooperative Zentren identifiziert werden, in denen Autoren stehen, die bereits in Abschnitt 3.7.1 Erwähnung als publikationsstärkste Autoren wissenschaftlicher Arbeiten zum Thema MS Erwähnung finden. Hier sind im Einzelnen wiederum Miller, Filippi und Comi anzuführen.

### 3.7.7 Analyse der Zitationsmuster und Selbstzitationen

Die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Zitationsmuster der Autoren werden in Abb. 27 dargestellt, in der die Pfeile zwischen den einzelnen Autoren jeweils auf den zitierten Autor weisen und die Dicke der Pfeile proportional zur Anzahl der Zitierungen ist. Zur besseren Übersichtlichkeit werden bei gegenseitiger Zitierung zwei Farben verwendet, wobei der höhere Wert jeweils in hellblau illustriert ist. Die den Verbindungslinien beigeestellten Zahlen stehen für die jeweilige Anzahl der Zitierungen. Die in Klammern gesetzten Zahlen indizieren die Gesamtzahl der Selbstzitationen eines Autors. Zur besseren Darstellung wird die Schwelle in dieser Grafik bei 75 gegenseitigen Zitierungen festgelegt.

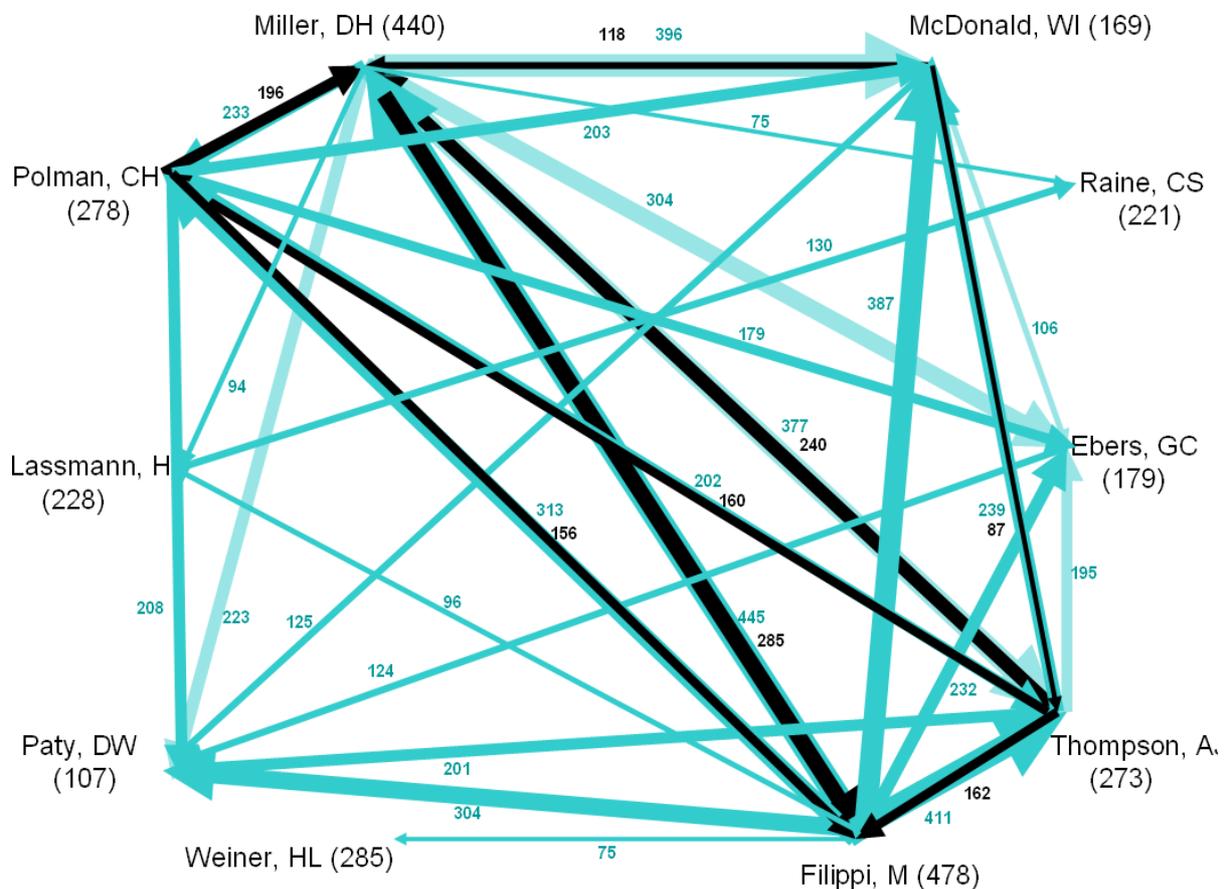


Abbildung 27: Zitierungsmuster und Selbstzitationen der produktivsten Autoren

## Ergebnisse

Es fällt auf, dass sich die Autoren häufig selbst zitieren. Insgesamt zitiert jeder Autor sich selbst häufiger als irgendeinen anderen Autor. Dabei ist M. Filippi mit einem Wert von 478 der Autor mit den meisten Selbstzitationen. Dies entspricht bei einer Gesamtzahl von 14.928 Zitationen ca. 3%. Wie Abb. 27 zu entnehmen, ist Filippi in ein Netzwerk von Autoren eingebunden, die sich gegenseitig häufig zitieren. Besonders hervorzuheben ist hier die Verbindung zu D.H. Miller, den Filippi 445 Mal zitiert und von dem Filippi wiederum 285 Mal zitiert wird. Miller selbst steht als produktivster Autor ebenfalls mit zahlreichen anderen Autoren in Verbindung. Hierzu gehören u.a. C.H. Polman und A.J. Thompson.

Es fällt auf, dass einige Autoren von ihren Kollegen zahlreich zitiert werden, wobei sie selbst andere Autoren nur selten zitieren. Hier seien W.I. McDonald und G.C. Ebers angeführt. Andere Autoren wiederum scheinen nicht in das Geflecht der Autorenzitationen eingebunden zu sein. Auffälligstes Beispiel hierfür ist H.L. Weiner, der bei der hier festgelegten Schwelle lediglich von Filippi zitiert wird und selbst keinen der anderen Autoren anführt. Weiner zitiert sich insgesamt 285 Mal selbst, was bei einer Gesamtsumme von 13.708 Zitationen einem Anteil von 2% entspricht.

### **3.8 Zitationsanalysen**

#### **3.8.1 Zitierungen nach Zitations- und Erscheinungsjahren**

##### **3.8.1.1 Zitierung nach Zitationsjahr**

Eine detaillierte Analyse der identifizierten Publikationen hinsichtlich der absoluten Anzahl von Zitierungen, die diese im Laufe der Jahre erhalten haben, wird an dieser Stelle nach der unter 2.9.1.1 beschriebenen Methode durchgeführt. Hierbei wird geprüft, wie häufig in jedem der betrachteten Publikationsjahre wissenschaftliche Arbeiten zum Thema MS zitiert wurden.

Aus Abb. 28 geht deutlich hervor, dass die Anzahl der Zitationen, die im jeweiligen Jahr abgegeben wurden, bis auf wenige Ausnahmen kontinuierlich zunimmt. Hierbei erfolgt der Anstieg in der Zeit von 1961 bis 1991 in einem eher flachen Winkel, während er in den Jahren von 1992 bis 2007 bis auf eine Ausnahme im Jahr 2004 ungleich steiler verläuft.

## Ergebnisse

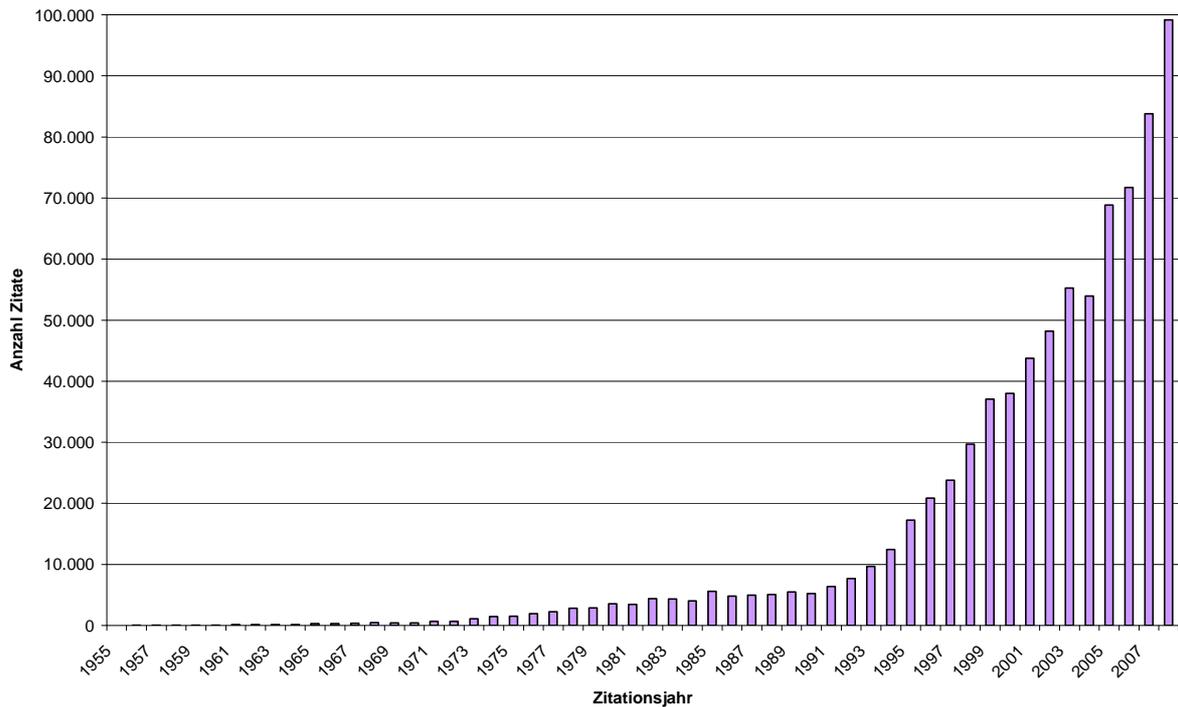


Abbildung 28: Zitationen nach Zitationsjahr

### 3.8.1.2 Zitierung nach Publikationsjahr

Gemäß Punkt 2.9.1.2 wird die Entwicklung der Zitierungen im Verlauf der Jahre in Abb. 29 graphisch dargestellt. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts bleibt die Anzahl der Zitationen auf einem niedrigen Niveau konstant. In den Jahren 1900 bis 1920 rangieren die Zitationszahlen zwischen 1 und 38. Im Jahr 1922 kommt es zu einer ersten signifikanten Steigerung der Zitationen auf 241. Solch einmalige Steigerungen der Zitationszahlen wiederholen sich in den Jahren 1935 bis 1937 (161,137,254), um dann nach einem erneuten Abwärtstrend ab dem Jahr 1950 (737) bis zum Jahr 1975 (3.715) kontinuierlich anzusteigen. Ein absolutes Minimum der Zitationszahlen wird mit lediglich 190 Zitationen im Jahr 1977 erreicht, jedoch stellt dies keinen dauerhaften Trend dar, da bereits im Folgejahr die Zitationszahlen wieder auf 5.776 steigen. In den darauffolgenden Jahren nimmt die Anzahl der Zitationen stetig zu und erreicht 1983 mit 15.069 zunächst ein Maximum. Dieser Wert hat sich bis 1993 (35.028) innerhalb einer Dekade mehr als verdoppelt und bis 2002 (48.708) mehr als verdreifacht. Ab 2003 ist eine stetige Abnahme der Anzahl an Zitationen zu verzeichnen, die 2008 in einem sprunghaften Rückgang auf 3.842 Zitationen gipfelt.

## Ergebnisse



Abbildung 29: Entwicklung der Zitationszahlen im Laufe der Jahre

### 3.8.1.3 Halbwertszeit der Publikationen

Ferner kann eine Publikation hinsichtlich ihrer Halbwertszeit bewertet werden. Dazu wird der Verlauf der Häufigkeit der Zitierung einer Veröffentlichung über die Jahre hinweg untersucht.

Abb. 30 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Zitationen, die einer Publikation zuzuordnen sind und gibt einen Überblick über die somit berechenbare Halbwertszeit eines Artikels. Der durchschnittliche Anteil an den Gesamtzitationen wird hierbei gegen den Jahresverlauf aufgetragen. Es sind drei Graphen zu erkennen, die den Verlauf unterschiedlicher Zeiträume repräsentieren.

Es ist zu erkennen, dass sich der Anteil an den Gesamtzitationen im ersten Jahr nach der Publikation ungefähr verfünffacht, um dann im Folgejahr bereits sein Maximum an Zitationen zu erreichen. Dies beträgt bei den neueren Veröffentlichungen 10,42% im zweiten Jahr nach der Veröffentlichung.

In dem Zeitraum von 1955 bis 1992 bzw. 1997 oder 2002 fällt der Anstieg flacher aus. Des Weiteren sind für diese Zeiträume niedrigere Maxima zu verzeichnen (7,2%, 7,6% und 8,35%). Ca. neun Jahre nach seiner Veröffentlichung erreicht der durchschnittliche Artikel mehr als 50% seiner Gesamtzitate. Somit können diese neun Jahre als die Halbwertszeit betrachtet werden.

## Ergebnisse

Für den Zeitraum 1955 bis 2007 wurde eine Halbwertszeit von etwa 7 Jahren ermittelt. Der Abfall aller drei Kurven weist ungefähr die gleiche negative Steigung und somit nach etwa fünfzehn Jahren einen nahezu kongruenten Verlauf auf. Dabei liegt der Anteil an den Gesamtzitationen nach diesem Zeitraum bei etwa 2,8%.

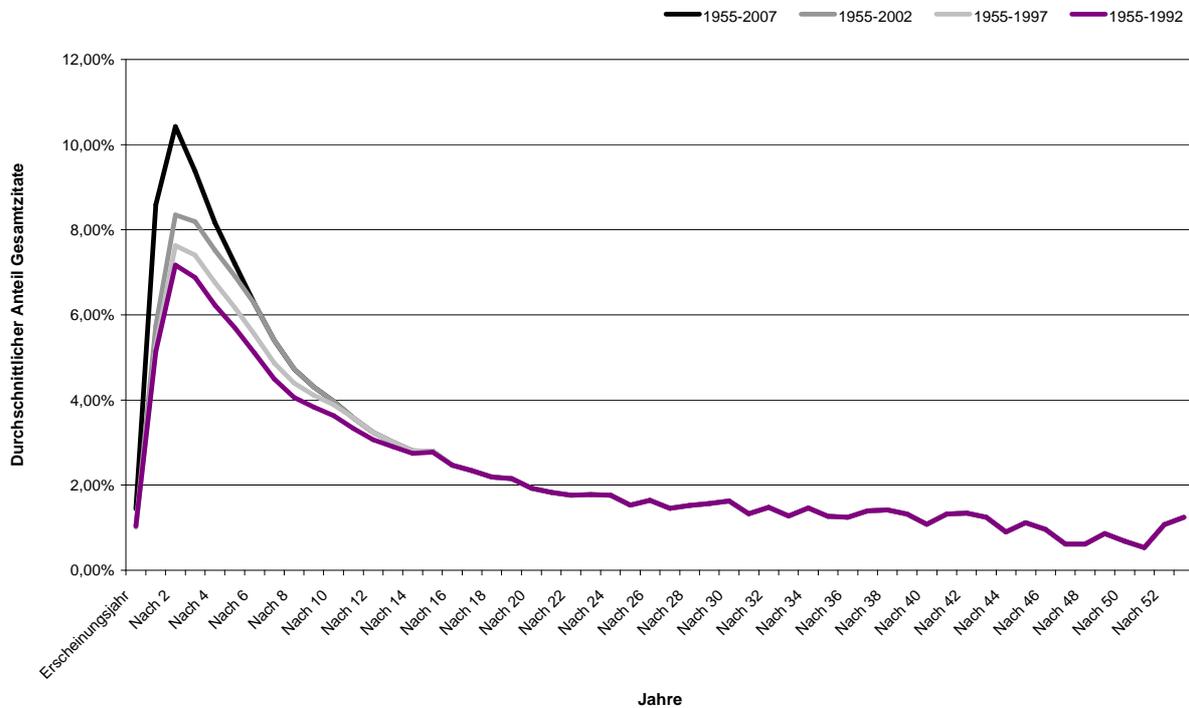


Abbildung 30: Halbwertszeit einer Publikation

### 3.8.2 Zitationsraten der Publikationen pro Jahr

Wie aus Abb. 31 hervorgeht, sind verschiedene Maxima der Zitationsrate zu verzeichnen. Im Jahr 1950 wird ein vorläufiges Maximum von 22,08 erreicht. Ein weiteres folgt im Jahr 1970, dem ein Wert von 28,38 zugeordnet werden kann. Dieser Wert kann bis 1983 nicht übertroffen werden. Hier beträgt die Zitationsrate 38,15, was dem absoluten Spitzenwert in dieser Grafik entspricht. Ein Minimum in dieser graphischen Darstellung ist im Jahr 1957 zu verzeichnen, in dem die Zitationsrate bei nur 7,5 liegt.

Insgesamt bleibt eine stark differierende Verteilung der Zitationsrate über die Jahre zu verzeichnen, wobei in den neunziger Jahren ein geringfügig höheres Niveau gehalten wird. In den Jahren zwischen 2002 und 2008 kann ein dramatischer Rückgang der Zitationsrate von 21,47 auf 1,06 registriert werden.

# Ergebnisse

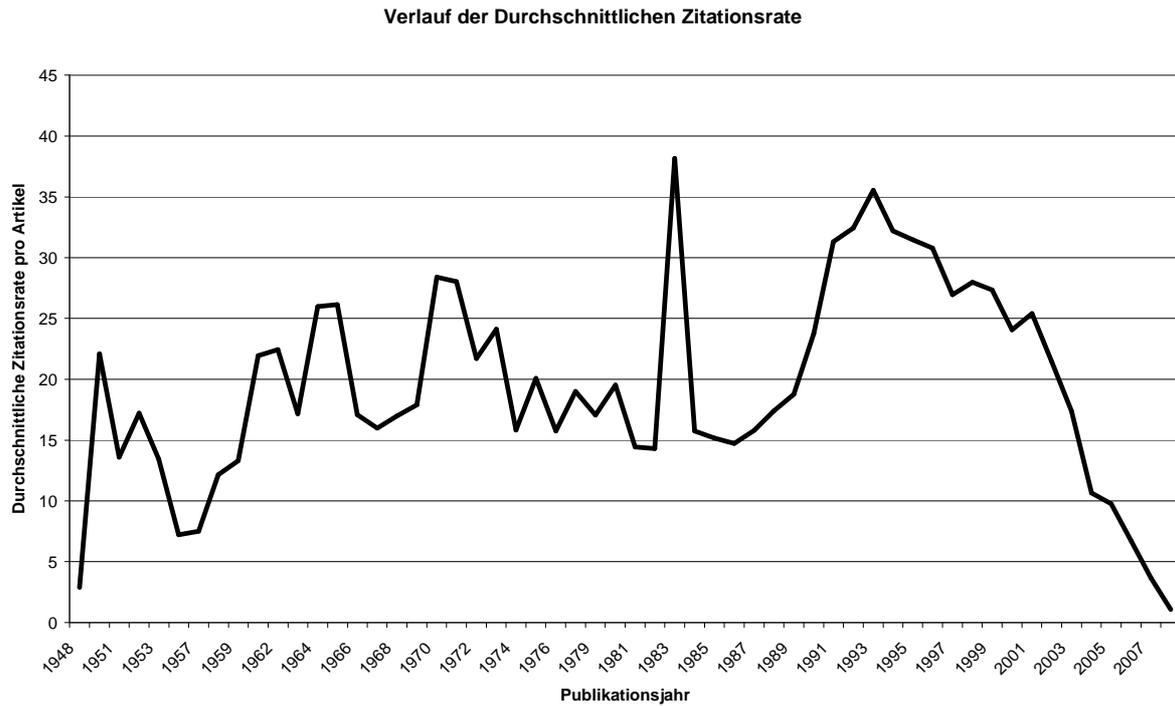


Abbildung 31: Jährliche Zitationsrate

### 3.8.3 Gesamtzitationen der einzelnen Publikationsländer

Abb. 32 veranschaulicht in Form einer Kartenanamorphose die Summe der Zitierungen, die jedes Land für sich verbuchen kann. Es wird deutlich, dass die Vereinigten Staaten nicht nur die Nation mit den meisten Publikationen sind, sondern auch bezüglich der Gesamtsumme ihrer Zitierungen mit 400.461 die weltweit führende Position innehaben und somit in der Graphik dunkelrot gefärbt erscheinen.

An zweiter Stelle folgt das zweitproduktivste Land Großbritannien, das mit 133.313 Zitierungen jedoch weit hinter den USA liegt. An dritter Stelle ist Kanada mit 73.045 Zitierungen zu nennen, dicht gefolgt von Deutschland mit 72.317 Zitierungen, die zusammen mit Italien (60.043) gelb dargestellt sind. Es folgen in absteigender Reihenfolge die ebenfalls publikationsstarken Nationen Niederlande (41.121), Frankreich (36.089) und Schweden (29.534), welche auf der Kartenanamorphose hellgrün eingefärbt erscheinen.

## Ergebnisse

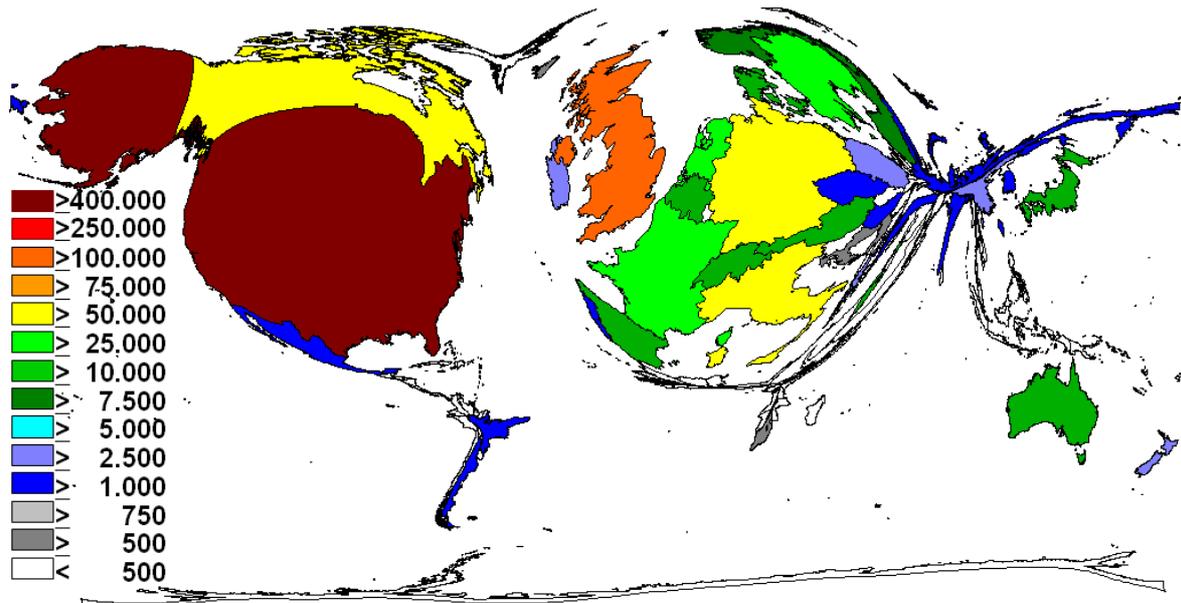


Abbildung 32: Kartenanamorphose zur Zitationssumme der Länder. Farbkodierung: Gesamtzahl Zitationen der Länder

Das Gebiet der ehemaligen Sowjetunion, das zu großen Teilen dem heutigen Russland entspricht, erreicht eine Zitationssumme von 1.183 und wird somit dunkelblau gefärbt illustriert. Die überwiegende Zahl der Länder des Nahen Ostens und weite Teile Südostasiens werden mit jeweils weniger als 500 Zitierungen nicht auf der vorliegenden Kartenanamorphose dargestellt.

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn die Summe der Zitierungen in Relation zur Anzahl der Publikationen gestellt wird, d. h. wenn in einer Kartenanamorphose die Zitationsraten der einzelnen Länder dargestellt werden.

Auf Abb. 33 ist zu erkennen, dass bloß zwei Länder ziegelrot eingefärbt sind. An erster Position ist Österreich mit einer Zitationsrate von 29,35 zu nennen, obwohl es lediglich an 15. Stelle der meistpublizierenden Nationen steht. Es folgt Kanada mit einer Zitationsrate von 28,0 als viertproduktivstes Land.

Erst an dritter Stelle folgen die USA als publikationsstärkste Nation mit einer Zitationsrate von 26,42 und in hellroter Einfärbung. Im gleichen Farbton ist Großbritannien mit einer Zitationsrate von 24,9 dargestellt. Hellorange sind neben Australien (21,01) zahlreiche Länder Zentral- und Nordeuropas, wie z.B. Belgien (21,31) und Norwegen (22,67) veranschaulicht.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Länder wie Saudi Arabien, die aufgrund einer geringen Zitationssumme in Abb. 32 nicht dargestellt sind, bei einer

## Ergebnisse

Zitationsrate von 12,97 auf dieser Kartenanamorphote nun dunkelgrün gefärbt erscheinen.

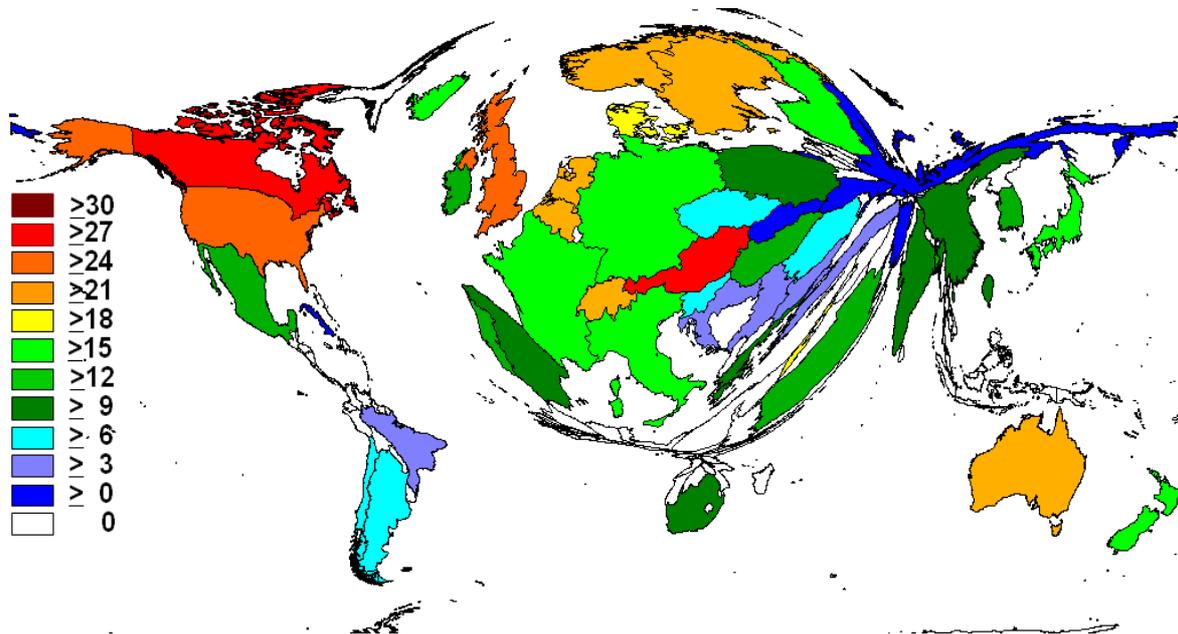


Abbildung 33: Kartenanamorphote zu den Zitationsraten der Länder. Farbkodierung: Zitationsraten der Länder

### 3.8.4 Analyse der am häufigsten zitierten Zeitschriften

Artikel zum Thema MS wurden in insgesamt 2.794 Fachzeitschriften veröffentlicht. Tab. 7 zeigt die zehn Zeitschriften, denen die meisten Zitierungen zugeordnet werden konnten. In der Tabelle sind sowohl die absolute Zahl der veröffentlichten Artikel als auch die Summe der Zitierungen dokumentiert.

Unter der üblichen Abkürzung werden die jeweiligen internationalen Fachzeitschriften in absteigender Reihenfolge nach der Anzahl der erhaltenen Zitierungen aufgeführt. Der Fachzeitschrift *Neurology* sind bei einem Wert von 70.178 die meisten Zitierungen zuzuordnen. Es folgen die Zeitschriften *Annals of Neurology* (45.085) und das *Journal of Neuroimmunology* (38.327). Es wird deutlich, dass eine hohe Anzahl an MS-spezifischen Publikationen nicht gleichzeitig zu den meisten Zitierungen führt. So entspricht bspw. die Anzahl der Publikationen des *J Neurol Sci PS* mit 1.121 Veröffentlichungen in etwa der des *J Neurol Neurosur* mit 1.113 Artikeln. Jedoch hat das *J Neurol Neurosur PS* 21.529 Zitierungen gegenüber 16.638 des *J Neurol Sci* vorzuweisen.

## Ergebnisse

Tabelle 7: Meistzitierte Zeitschriften

Rang	Zeitschrift	Zitationen	Artikel
1	Neurology	70.178	3.219
2	Ann Neurol	45.085	1.408
3	J Neuroimmunol	38.327	2.035
4	J Immunol	36.170	866
5	Brain	32.354	508
6	J Neurol Neurosurg PS	21.529	1.113
7	Arch Neurol-Chicago	20.434	692
8	J Neurol Sci	16.638	1.121
9	Lancet	15.443	587
10	N Eng J Med	15.377	205

Zur Veranschaulichung des Verhältnisses von Zitationsmuster und Anzahl der Publikationen werden die 15 meistzitierten Fachzeitschriften hinsichtlich dieser Determinanten in Abb. 34 dargestellt.

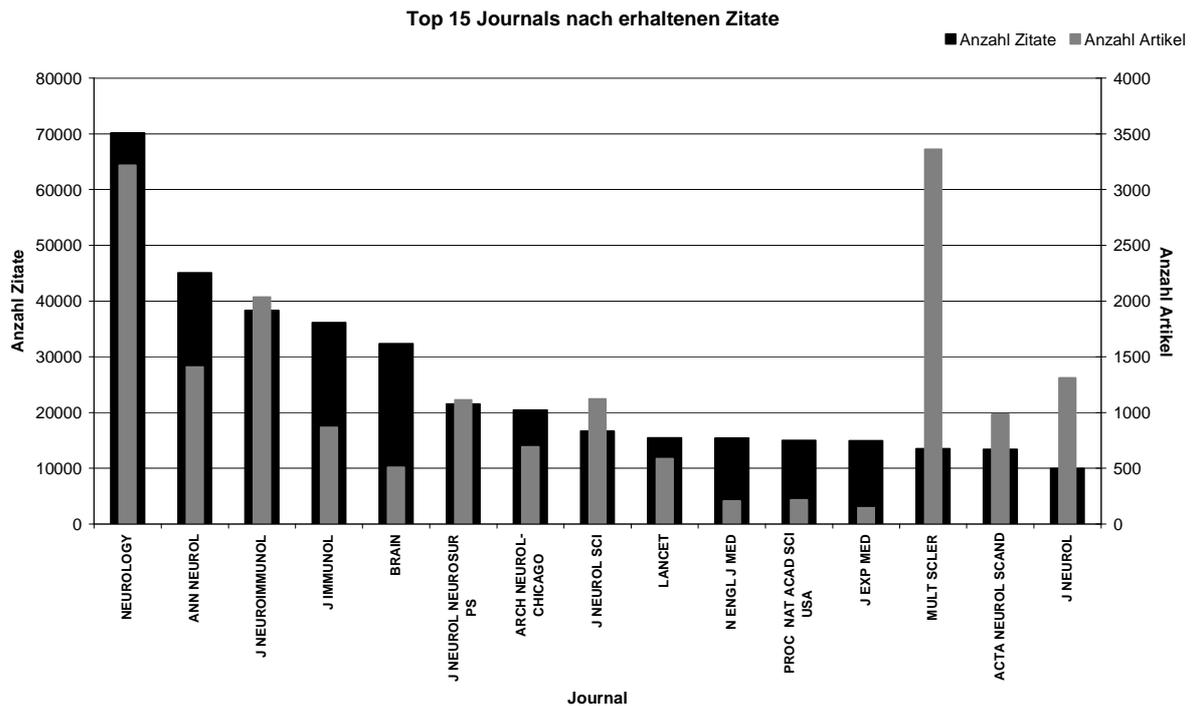


Abbildung 34: Meistzitierte Zeitschriften

Auch diese Graphik macht deutlich, dass die Anzahl der in einer Zeitschrift veröffentlichten MS-spezifischen Artikel nicht mit der Häufigkeit der ihnen zuzuordnenden Zitierungen korrelieren muss. So erhält die Zeitschrift *Multiple Sclerosis* (Mult Scler) bei 3.361 publizierten Artikeln 13.544 Zitierungen während das

## Ergebnisse

*New England Journal of Medicine* (N Eng J Med) bei lediglich 205 Publikationen 15.377 Mal zitiert wird.

Ein ausgeglichenes Verhältnis stellt sich für die Fachzeitschrift *Neurology* dar. Diese ist nach *Multiple Sclerosis* das publikationsstärkste Journal und kann wie bereits erwähnt mit 70.178 die meisten Zitierungen aufweisen.

### **4 Diskussion**

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, eine szientometrische Analyse der bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Multiple Sklerose durchzuführen. Dabei soll geprüft werden, welchen Gesichtspunkten des Krankheitsbildes die Wissenschaft eine besondere Bedeutung beimisst. Die erhobenen Daten werden analysiert und interpretiert, um besondere Entwicklungen und Tendenzen in der weltweiten MS-Forschung aufzuzeigen. Des Weiteren soll die Bedeutung internationaler Kooperationen, die zur Veröffentlichung MS-spezifischer Artikel geführt haben, in dieser Arbeit untersucht und evaluiert werden.

Unter Zuhilfenahme bibliographischer Instrumente erfolgt eine Analyse wissenschaftlicher MS-spezifischer Publikationen. In der Folge wird ein allgemeiner Überblick über Kontexte und inhaltliche Fokussierungen der Veröffentlichungen vermittelt. Dabei soll primär nicht die Darstellung absoluter Zahlen im Vordergrund stehen, sondern vielmehr Schwerpunkte im zeitlichen Verlauf der MS-Forschung aufgezeigt und deren Bedeutung evaluiert werden.

#### **4.1 Methodische Diskussion**

##### **4.1.1 Szientometrische Analysen**

Die szientometrischen Analysen der vorliegenden Arbeit sollen die wissenschaftliche Produktivität sowohl der Forschungseinrichtungen einzelner Länder bzw. Regionen, als auch der einschlägigen Fachzeitschriften sowie der Autoren bezüglich ihrer Publikationen zum Thema MS untersuchen. Zugleich können die Forschungsbereiche und Themengebiete, die im Fokus des wissenschaftlichen Interesses stehen, unter Zuhilfenahme bibliographischer Werkzeuge ermittelt werden. Des Weiteren bieten detaillierte Zitationsanalysen die Möglichkeit, qualitative Rückschlüsse zu ziehen und Thesen über die Bedeutung einzelner Arbeiten, Autoren und spezifischer Fachgebiete aufzustellen. Diese Methode erlaubt es, die Resonanz der Wissenschaftswelt auf die Publikationen einzelner Länder zu beurteilen.

##### **4.1.2 Beurteilung der Datenquellen**

Die zur Analyse verwendeten Meta-Datenbanken sind zum einen das ISI Web of Science des *Institute for Scientific Information* und zum anderen die PubMed-Online-Datenbank der *National Library of Medicine*. Beide zählen zu den weltweit größten biomedizinischen Datenbanken. Zahlreiche medizinische Fachzeitschriften werden

## Diskussion

durch sie katalogisiert, regelmäßig aktualisiert und dem Benutzer in mächtigen Datenpaketen zur Verfügung gestellt. Die Quellen beider Datenbanken fanden bereits in mehreren Studien Verwendung. Die Publikationen der in den Suchplattformen zugänglichen Zeitschriften werden in regelmäßigen Abständen hinsichtlich definierter Kriterien überprüft und katalogisiert.

Zu diesen Kriterien gehören Bedingungen, die bereits seit den 1960er Jahren definiert sind. Demnach müssen die Artikel aktuelle wissenschaftliche Informationen vorweisen können, die mit Hilfe nachvollziehbarer und zuverlässiger Methoden gewonnen wurden. Ein weiteres Kriterium ist die Bedingung, dass Experten sämtlicher Unterdisziplinen der jeweiligen Zeitschrift in einem Herausgebergremium repräsentiert sind. Ferner muss der Artikel durch eine qualifizierte Arbeitsgruppe bewertet werden. Die entsprechenden Zeitschriften müssen in definierten Zeitabständen publiziert werden, in allen relevanten Sekundärquellen vertreten sein, sowie einen definierten Impact-Faktor aufweisen.

Darüber hinaus hat das ISI - Web of Science weitere Kriterien definiert, wonach die Artikel eine Zusammenfassung in englischer Sprache, eine Autorenadresse sowie ein vollständiges Register bibliographischer Hinweise der vom Autor zitierten Arbeiten beinhalten müssen. Ferner muss das Kriterium internationaler Präsenz der Autoren erfüllt sein.

Somit sind dem Nutzer der Datenbank nicht uneingeschränkt alle Publikationen zum jeweiligen Thema zugänglich. Die Literaturrecherche muss sich demnach auf die Publikationen beschränken, welche die o. g. Kriterien erfüllen und dadurch Eingang in die Datenbanken finden. In der Konsequenz können die Ergebnisse einer Recherche mittels dieser Datenbanken nicht als uneingeschränkt repräsentativ bezeichnet werden. Vorteil dieser Art von Selektion ist jedoch, dass bei der Suche nach einem spezifischen Thema die wesentlichen Aspekte eines Gebiets erfasst werden und somit verhindert wird, dass unqualifizierte Datenmengen die eigentlich intendierte Recherche stören [130].

Ferner wird die Auswahl der Zeitschriften durch den Matthäuseffekt beeinflusst. Bei diesem empirischen Phänomen handelt es sich um einen positiven Rückkopplungseffekt, wodurch Zeitschriften, die bereits über eine gewisse Reputation bzw. Leserschaft verfügen, weiterhin häufig von Wissenschaftlern in ihren Publikationen zitiert werden [131]. Somit werden bereits etablierte Zeitschriften eher

noch mehr zitiert und konsekutiv noch bekannter. Folglich werden neu auf dem Markt erscheinende Zeitschriften mit kleinerer Auflage und Leserschaft weniger beachtet und zitiert als bereits bekannte. Die Zitationshäufigkeit ist jedoch ein entscheidendes Qualitätskriterium, um in große Datenbanken aufgenommen zu werden und dadurch größere Aufmerksamkeit zu erlangen.

Die überwiegende Mehrheit der indexierten Fachzeitschriften sind englischsprachige Journals, während anderssprachige Publikationen mehr Schwierigkeiten haben, in die Datenbanken aufgenommen zu werden. Des Weiteren findet offenbar nicht nur eine linguistische sondern auch eine geographische Selektion statt, da die in den späten 1990er Jahren im *Journal Citation Report* erfassten Zeitschriften vornehmlich aus den USA und Großbritannien stammen. Zwar publizierten diese Länder vorwiegend in englischer Sprache, jedoch waren andere englischsprachige Länder weniger stark repräsentiert [132,133].

### 4.1.3 Suchstrategien in den Datenbanken

Die Datenbanken verfügen über unterschiedliche Suchmodi, nach denen ein eingegebener Terminus bestimmten Publikationen zugeordnet wird. Wird bei ISI-Web ein Suchbegriff eingegeben, so erfolgt durch die Worterkennung ein Abgleich mit dem Titel, dem *Abstract* und den Schlüsselwörtern eines Artikels. Bei PubMed wird der Begriff automatisch über die *Automatic Term Mapping*-Funktion (=automatische interne Übersetzung und Erweiterung der Suchbegriffe) Synonymen zugeordnet, die ebenfalls als Suchbegriff in die Recherche eingehen und somit zu weiteren Veröffentlichungen führen. Insofern können die Ergebnisse der Suchmaschinen nicht direkt miteinander verglichen werden, sondern sollten eigenständig betrachtet werden.

Als einzige Datenbank bietet ISI-Web die Möglichkeit der Zitationsanalyse. Deshalb beschränkt sich die Recherche in dieser Arbeit nur auf eine Datenbank. Somit sind die Aspekte der bibliometrischen Analyse nur mit dieser Datenbank durchgeführt und nicht im Vergleich gegenübergestellt worden.

Wie unter Punkt 2.4.1 ausgeführt, werden die Begriffe „Multiple\* Sclerosis\*\*“ OR „Encephalomyelitis\* disseminata\*\*“ im Web of Science als Suchtermini verwendet. Wird einer dieser Begriffe in Titel, Schlagwörtern oder den seit 1991 im ISI - Web of Knowledge verfügbaren *Abstracts* eines Artikels erkannt, geht das Programm davon aus, dass diese Publikation für die Analyse von Relevanz ist. Ob dabei eine

inhaltliche Übereinstimmung vorliegt, kann allerdings nicht überprüft werden. Somit können Fehler bei der Datenerhebung nicht ausgeschlossen werden. Daher muss zur Optimierung der Trefferzahlen der Suchbegriff so genau wie möglich definiert sein, damit das Suchgebiet weitestgehend eingegrenzt werden kann. In der vorliegenden Arbeit wird somit neben dem klassischen Krankheitsbegriff „Multiple Sclerosis“ auch die Bezeichnung „Encephalomyelitis disseminata“ in die Recherche einbezogen, wodurch sich die Trefferanzahl auf 48.320 erhöht.

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum zwischen dem 13.02.2009 und 09.06.2009. Hierbei wurden alle in der Zeit vom 01.01.1900 bis zum 31.12.2008 veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten in der Recherche berücksichtigt. Das Jahr 2009 wird von der Analyse ausgeschlossen, da es zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht vollendet ist und davon ausgegangen werden kann, dass in den verbleibenden Monaten weitere Artikel veröffentlicht bzw. in die Datenbanken aufgenommen werden, woraus eine fortlaufende Änderung der Zahl der ermittelten Publikationen resultiert.

#### **4.1.4 Qualitätskriterien der verwendeten szientometrischen Methoden und Instrumente**

##### **4.1.4.1 Zitationsrate**

Das *Web of Science* ermöglicht es durch die Funktion des *Citation Report*, die durchschnittliche Anzahl der Zitierungen einer Publikation zu bestimmen. Dadurch kann die hervorgerufene Resonanz einer Veröffentlichung bei anderen Wissenschaftlern abgeschätzt und so die wissenschaftliche Bedeutung eines Artikels bemessen werden. Je häufiger eine Publikation zitiert wird, desto größer ist ihr Einfluss auf das internationale wissenschaftliche Kollektiv.

So können umfangreiche Zitationsanalysen durchgeführt und verschiedene Aspekte einer Thematik bewertet werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Stellenwert einzelner Themenbereiche sowie der Forschung in einzelnen Ländern und Weltregionen ermittelt und der zeitliche Verlauf der Zitationsraten aus verschiedenen Publikationsjahren überprüft. Bei der Interpretation von Zitationsanalysen sind jedoch einige Tatsachen zu berücksichtigen, die hier kurz erläutert werden sollen. Grundvoraussetzung für eine exakte Zitationsanalyse ist die korrekte Zitierung. Sollten sich an dieser Stelle Fehler einschleichen, was auch bei renommierten

Fachzeitschriften nicht auszuschließen ist, besteht die Möglichkeit einer Verfälschung der Zitationsergebnisse [134].

Kritisch ist ebenfalls der Effekt von Selbstzitationen zu betrachten. Die Autoren können auf die Bewertung ihrer Arbeiten manipulativ einwirken, indem sie ihre eigenen Artikel möglichst häufig selbst zitieren und so eine höhere Zitationsrate suggerieren. Folglich haben Selbstzitationen Einfluss auf die Sachdienlichkeit von Zitationsraten [134].

Bei der Analyse der Zitationsrate einzelner Publikationsländer ist zu beachten, dass sich für einzelne Nationen, die nur eine sehr geringe Publikationszahl vorweisen, eventuell nicht repräsentative Zitationsraten ergeben können. Insbesondere kommt dieser Tatsache eine bedeutende Rolle zu, wenn Wissenschaftler aus diesen Ländern sich selbst zitieren, um die eigene wissenschaftliche Arbeit aufzuwerten. Daher wurde empfohlen, dass, um verwertbare Zitationsraten zu erhalten, mindestens 30 themenspezifische Publikationen eines Landes vorliegen müssen [129].

Eine weitere Problematik bei der Interpretation von Zitationsraten ergibt sich, wenn die Anzahl der herangezogenen Publikationen sehr gering ist und somit einzelne häufig zitierte Arbeiten einen unverhältnismäßig großen Einfluss bekommen. Da zum Thema Multiple Sklerose jedoch eine sehr große Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten vorliegt, wird diesem Kritikpunkt in der vorliegenden Arbeit keine größere Bedeutung beigemessen.

### **4.1.4.2 Hirsch- (H-) Index**

In Teilen dieser Arbeit wird der Hirsch-Index zur Evaluation wissenschaftlicher

Leistungen von Ländern bzw. Autoren herangezogen. Im Gegensatz zum Impact Factor soll der 2005 von Jorge E. Hirsch entwickelte H-Index als objektiveres Instrument zur Beurteilung wissenschaftlicher Arbeiten dienen. Er beschreibt die Anzahl von Artikeln (=h), die jeweils mindestens h-mal zitiert worden sein müssen [135]. Hirsch selbst schlägt vor, zur Berechnung dieses Index grundsätzlich die Daten des Web of Science als aktuell zuverlässigste und umfangreichste Datengrundlage zu nutzen. Ein wichtiger Vorteil dieses Faktors ist, dass einzelne, vielzitierte Veröffentlichungen keinen großen Einfluss auf selbigen haben, sondern die gesamte Publikationsleistung des Autors beurteilt wird [135].

Von Nachteil kann sich der H-Index allerdings für Autoren mit einer geringen Anzahl von Publikationen erweisen. Für sie ist es teilweise schwierig, einen hohen H-Index zu erzielen, da der maximal erreichbare Index der Anzahl der publizierten Artikel entspricht. Im Gegensatz dazu haben viel publizierende Autoren den Vorteil, dass nicht jede ihrer Arbeiten häufig zitiert werden muss, um einen hohen H-Index zu erhalten. Auch hier ist der Einfluss der bereits erwähnten Selbstzitationen zu berücksichtigen, welche bei der Berechnung von Bedeutung sein und durchaus zu Verfälschungen führen können.

### **4.1.5 Bedeutung der Kartenanamorphoten**

Wie bereits unter Punkt 2.2 ausgeführt, eignet sich das Prinzip der Kartenanamorphote zur graphischen Darstellung komplexer Inhalte und Verhältnisse. Jedoch hat auch diese Methodik ihre limitierenden Faktoren, die von Gastner und Newman aufgezeigt wurden. Wie im Methodikteil bereits genauer erläutert, basiert das Prinzip der Kartenanamorphoten auf der Berechnung eines Durchschnittsquotienten, wobei im Zähler der zu bestimmende Parameter steht, der dann zu einer definierten Größe, z. B. der Fläche des Landes in Relation gesetzt wird. Daraus ergibt sich ein Bias für großflächige Länder wie den Vereinigten Staaten oder Russland. Im Gegensatz dazu werden flächenmäßig kleine Länder sowie Länder mit hohen Publikationszahlen stärker vergrößert dargestellt.

### **4.1.6 Bedeutung der Analyse der Autoren**

Die unter Punkt 2.3 beschriebene Analyse der identifizierten Artikel bezüglich ihrer Autoren ermöglicht es, sämtliche Autoren, die MS-spezifische Arbeiten veröffentlicht haben, zu erfassen. Zu berücksichtigen und kritisch zu betrachten ist allerdings, dass einige Autoren unter verschiedenen Namen aufgeführt und somit als unterschiedliche Verfasser identifiziert werden können. Beispielsweise können Doppel- oder mehrere Vornamen, die nicht konsequent vollständig angegeben werden, sowie Namensänderungen bei Heirat dazu führen, dass die Artikel eines Autors mehreren Verfassern zugeordnet werden. Dieser methodische Fehler könnte nur korrigiert werden, indem man eine Datenrecherche zu jedem einzelnen Autoren durchführt. Aufgrund der großen Masse an Autoren ist ein solches Vorgehen jedoch nicht möglich. Somit bleibt das Problem im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit nicht lösbar und wird bei der Interpretation der Ergebnisse vernachlässigt.

## 4.2 Inhaltliche Diskussion

### 4.2.1 Forschungsaufkommen zum Thema Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine seit Mitte des 18. Jahrhunderts bekannte chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS. Derzeit gibt es keine kausale Therapie zur Behandlung der MS, jedoch haben neue Therapiemodalitäten zu einer rückläufigen Mortalitätsrate geführt. Des Weiteren rückte die Erkrankung durch den Wissenszuwachs bezüglich ihrer Immunopathogenese und frühzeitigen Diagnose in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Dieser hohe wissenschaftliche Stellenwert wird in der hier vorliegenden Arbeit anhand zahlreicher Resultate verdeutlicht.

Einen Überblick über die zeitliche Entwicklung der Quantität an Veröffentlichungen MS-spezifischer Publikationen bietet die Analyse der wissenschaftlichen Publikationsleistung pro Jahr. Hierbei wird deutlich, dass über den gesamten Zeitraum von 1900 bis 2007 die jährlich publizierte Anzahl an Artikeln drastisch gestiegen ist. Allein in den letzten 50 Jahren hat sich der Output an wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema MS mehr als ver Hundertfacht. Dies veranschaulicht die Zunahme des wissenschaftlichen Interesses und bestätigt die empirische bibliometrische Gesetzmäßigkeit, welche eine Verdopplung des Forschungsaufkommen zu einem bestimmten Thema im Zeitraum von zehn bis zwanzig Jahren postuliert [136].

Der Verlauf der Kurve ist nahezu konstant ansteigend. Lediglich in den Jahren 1977 und 1990 sind zwei Publikationsminima zu identifizieren, welche auf eine temporäre Abnahme des Forschungsinteresses hinweisen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Veröffentlichung forschungsrelevanter Erkenntnisse in renommierten Fachzeitschriften aufgrund des *Peer-Review-Verfahrens* als Methode zur Beurteilung von wissenschaftlichen Arbeiten durch unabhängige Gutachter, häufig erst ein bis zwei Jahre nach der eigentlichen Gewinnung dieser Erkenntnisse erfolgt [137].

Der besonders steile Anstieg der Kurve ab 1991 ist wahrscheinlich durch die Tatsache begründet, dass seit besagtem Jahr im *ISI – Web of Knowledge* auch die *Abstracts* gelistet wurden, wodurch eine größere Datenmenge, in der die Suchtermini *Multiple Sclerosis* und *Encephalomyelitis disseminata* vorkommen, zur Verfügung

## Diskussion

stand. Somit handelt es sich bei dem Rückgang der Veröffentlichungen im Jahr 1990 offenbar um ein relatives Publikationsminimum. Die geringe Veröffentlichungszahl von 1977 kann dadurch allerdings nicht erklärt werden.

Im Gegensatz zu Infektionskrankheiten kommt es bei chronischen Erkrankungen wie der MS nicht zu einer abrupten Zunahme von Inzidenz und Prävalenz, die sich in der Publikationsstärke widerspiegeln könnten. Vielmehr lässt der gleichmäßig positive Anstieg der Kurve einen synergistischen Effekt von Forschungsergebnissen und -anstrengungen vermuten. Wichtige Erkenntnisse führen demnach zu neuen Forschungsprojekten.

2008 ist ein Rückgang der Publikationszahl zu verzeichnen. Dass dies eine Trendwende in der MS-Forschung indiziert, ist unwahrscheinlich und bleibt abzuwarten.

Die historische Entwicklung kann ferner anhand der Analyse der Zitierungen nach Zitationsjahr untersucht und so die wissenschaftliche Resonanz bezüglich des Themas MS abgeschätzt werden. Je höher der ermittelte Zahlenwert des jeweiligen Jahres, desto größer das putative Interesse an der Erkrankung zu jenem Zeitpunkt. Die Bestimmung der Gesamtsumme der Zitierungen in den einzelnen Jahren erlaubt Rückschlüsse darauf, in welchen Zeitspannen und einzelnen Jahren das wissenschaftliche Interesse an der Thematik MS besonders ausgeprägt war. Dabei ist es wichtig, die Entwicklung über einen ausreichend langen Zeitraum zu skizzieren, um zu richtigen Schlussfolgerungen zu gelangen [137]. Bei Betrachtung der Gesamtzahl an Zitationen zwischen 1955 und 2008 lässt sich eine deutliche Zunahme der Zitationszahlen erkennen (siehe Abb. 28). Dabei ist der Anstieg ab 1999 besonders stark. Es ist anzunehmen, dass die Ausweitung der Thematik in verschiedene Teilgebiete der medizinisch- wissenschaftlichen Forschung sowie der erhebliche Wissenszuwachs im Laufe der letzten Jahre und die allgemeine Zunahme wissenschaftlicher Forschungsanstrengungen diese Entwicklung gefördert haben.

Ferner können mögliche Trendentwicklungen durch Darstellung der Zitationszahlen für die einzelnen Publikationsjahre veranschaulicht werden (Abb. 29). Auch hierbei zeigt sich eine stete Zunahme der Zitationszahlen bis 2002. Vereinzelt Zitierungsminima wie bspw. im Jahr 1997 symbolisieren noch keine Trendwende, da diese erst eintritt, wenn aufeinanderfolgend mehrere signifikante Rückgänge verzeichnet werden können [137]. Die Abnahme der Gesamtzahlen an Zitierungen

pro Publikationsjahr ab 2003 lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass Arbeiten aus weit in der Vergangenheit liegenden Publikationsjahren schon häufiger zitiert wurden als aktuellere Veröffentlichungen, die weniger lang im Pool der medizinischen Datenbanken verfügbar sind.

Als weiterer wichtiger Parameter kann die Zitationsrate pro Artikel für die jeweiligen Publikationsjahre bestimmt werden (Abb. 31). Sie gibt Auskunft darüber, ob die Publikationen eines Jahres besonders häufig zitiert wurden. Eine hohe Zitationsrate entspricht somit einer starken durchschnittlichen Zitierung der Publikationen eines Jahres und dient als Indiz für einen besonderen Stellenwert des Publikationsjahres für die Erforschung des Themas.

Die höchste Zitationsrate ist für das Jahr 1983 zu verzeichnen. In diesem Jahr erschien der bislang meistzitierte Artikel. Mit dieser Arbeit etablierte C.H. Poser erstmals eine Richtlinie zur Diagnosestellung von MS, die sich sowohl auf den klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund als auch auf apparative Zusatzuntersuchungen stützt [85]. 1993 ist das Jahr mit der zweithöchsten Zitationsrate. In diesem Jahr wurde eine Arbeit publiziert, die eine Wirksamkeit von Interferon  $\beta$ -1b bei der schubförmigen Form der MS nachweisen konnte [138]. Diese Arbeit rangiert zum jetzigen Zeitpunkt auf dem vierten Platz der meistzitierten Artikel. Es wird deutlich, dass einzelne Arbeiten die Zitationsrate eines Jahres erheblich beeinflussen können.

Die hohen Zitationsraten in den Neunziger Jahren sind wahrscheinlich auf die weitere Spezifizierung der Pathophysiologie und der Erforschung neuer Therapieoptionen zurückzuführen. Acht der zehn meistzitierten Publikationen können diesem Zeitraum zugeordnet werden. Auch hier ist der Abfall der Zitationsraten ab Beginn des 21. Jahrhunderts wahrscheinlich durch die bisher geringe Verweildauer der Publikationen in den Datenbanken zu begründen.

### **4.2.2 Englisch als Sprache der Wissenschaft**

In der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Analyse der weltweiten publizierten MS-spezifischen Artikel sind 93% der Veröffentlichungen als englischsprachig identifiziert worden. Dieses Ergebnis entspricht annähernd den Beobachtungen einer Studie, wonach im Zeitraum von 1995 bis 2000 95,5% aller im *Science Citation Index* und 88,5% der in *Medline* erschienenen Artikel in englischer Sprache veröffentlicht wurden [133].

## Diskussion

An zweiter und dritter Stelle der häufigsten Publikationssprachen folgen Deutsch (2,3%) und Französisch (1,7%), welche trotz ihrer historischen Bedeutung als Wissenschaftssprachen immer mehr in den Hintergrund treten. Bei Vergleich der Publikationssprache mit den Publikationszahlen dieser Länder wird deutlich, dass diese häufiger im Englischen als in ihrer jeweiligen Muttersprache publizieren.

Dies belegt, dass die englische Sprache bei der Publikation von wissenschaftlichen Artikeln immer mehr an Bedeutung gewinnt. Während innerhalb der Länder die Lehre und der Patientenkontakt in der jeweiligen Landessprache erfolgen, ist die Kommunikation unter Wissenschaftlern unterschiedlicher Länder nahezu ausschließlich auf das Englische beschränkt.

Anfang des letzten Jahrhunderts existierten neben dem Englischen vor allem in Europa mit Französisch und Deutsch zwei weitere gleichberechtigte Wissenschaftssprachen. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts rückt Englisch als Sprache der Wissenschaft immer mehr in den Vordergrund, was nicht ohne Konsequenzen für die Wissenschaft in anderssprachigen Ländern bleibt. In der heutigen Zeit ist es für einen Wissenschaftler nahezu unmöglich, internationale Anerkennung zu erlangen ohne des Englischen mächtig zu sein [139].

Vorteile dieser Entwicklung sind sicher ein besserer internationaler Austausch und eine durch die englische Sprache vereinheitlichte sprachliche Verständigungsebene. Jedoch werden nicht in Englisch verfasste Publikationen oder anderssprachige Fachzeitschriften international wesentlich eingeschränkter wahrgenommen und erzeugen folglich weniger Resonanz. Dies führt zu einer untergeordneten Repräsentanz in den Datenbanken, deren Nutzung wiederum nur mit Hilfe der englischen Sprache möglich ist. So sind etwa 90 % aller Zeitschriften, die in die Medline-Datenbank aufgenommen werden, in englischer Sprache verfasst.

Des Weiteren wird durch die Anglizierung der wissenschaftlichen Kommunikation auch der *Science Citation Index* und damit der Impact-Faktor zugunsten der englischsprachigen Arbeiten verschoben. Englische Publikationen werden häufiger zitiert, weil sie eine größere Menge von Lesern erreichen.

Durch die Dominanz des Englischen in der weltweiten Wissenschaftslandschaft und der konsekutiv geringeren Repräsentanz anderer Sprachen ist nicht auszuschließen, dass viele anderssprachige Arbeiten nicht die gewünschte Resonanz hervorrufen

und somit weder in medizinischen Datenbanken erscheinen, noch Eingang in eine bibliometrische Analyse finden.

### **4.2.3 Publikationsländer der MS-Forschung und ihre Kooperationen**

Die sprachliche Trendentwicklung spiegelt sich auch bei den Publikationszahlen der englischsprachigen Länder wider. Auf der entsprechenden Kartenanamorphote (Abb. 10) dominieren die Vereinigten Staaten klar. Ihre 15.158 Publikationen entsprechen 31,3% der weltweiten Publikationsleistung, wodurch die USA ihre wissenschaftliche Führungsposition bei der MS-Forschung begründen. Innerhalb Europas ist Großbritannien das Land mit der höchsten Publikationszahl, wobei es mit insgesamt 5.357 Veröffentlichungen weit hinter den USA liegt. Außerhalb Nordamerikas und Europas sind nur sehr geringe Publikationszahlen zu verzeichnen. Lediglich Mittel- und Südamerika finden auf der Kartenanamorphote noch eine genaue Darstellung, allen voran Brasilien mit 323 Veröffentlichungen. Andere Teile wie Afrika oder Asien sind hier unterrepräsentiert.

Eine mögliche Ursache für die hohen Publikationszahlen der Vereinigten Staaten könnte die Vielzahl an wissenschaftlichen Einrichtungen sein, über die die USA verfügen und an denen medizinische Forschung betrieben wird. Bei Betrachtung der genauen Anzahl an Institutionen wird deutlich, dass die Vereinigten Staaten mit insgesamt 2.874 Einrichtungen weltweit an der Spitze stehen. In Deutschland und Großbritannien sind lediglich 1.111 bzw. 1.004 Institutionen zu identifizieren, die MS-spezifische Arbeiten veröffentlicht haben.

Betrachtet man die finanziellen Ausgaben der Regierungen für das Gesundheitswesen in Bezug auf die Einwohnerzahl, so wird deutlich, dass die einzelnen Pro-Kopf-Ausgaben stark differieren. Nach Angaben der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD), liegen die Vereinigten Staaten mit über 6.000 Dollar deutlich über dem Durchschnitt von 2.759 Dollar pro Kopf [140]. Hierbei werden die aus anderen Mitteln bereitgestellten Forschungsgelder nicht berücksichtigt. Dieser Umstand könnte ebenfalls Hinweis dafür sein, dass der medizinischen Forschung in den USA ein größeres Interesse zukommt als in anderen Ländern. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass es für Industrienationen wie den Vereinigten Staaten einfacher ist, Gelder für die Forschung zu mobilisieren als für Schwellen- oder Dritte Welt-Länder.

## Diskussion

Des Weiteren verwenden die USA bereits seit den 1970er Jahren quantitative scientometrische Analysen als Grundlage für Entscheidungen über die Vergabe von Fördergeldern. Dadurch erhalten Institutionen mit hoher Publikationsleistung mehr Forschungsgelder als weniger produktive Einrichtungen und werden folglich im Sinne einer positiven Rückkopplung in ihren Leistungen weiter unterstützt.

Die Ausnahmestellung der USA hinsichtlich des internationalen Forschungsaufkommens kann ebenfalls durch ihre bereits etablierte Reputation bedingt sein. Zahlreiche renommierte Wissenschaftler emigrieren in die USA, um vor Ort forschen und publizieren zu können. Diese Tendenz hat zum einen Einfluss auf die Veröffentlichungszahlen und erklärt zum anderen möglicherweise die beeindruckende Anzahl der Kooperationen zwischen den USA und anderen Ländern. Abb. 12 verdeutlicht dies und identifiziert die USA als Zentrum internationaler Kooperationen. Besonders hervorzuheben ist neben den englischsprachigen Ländern Großbritannien und Kanada die enge Zusammenarbeit mit Deutschland.

Bei Betrachtung der Kooperationen einzelner Institutionen wird allerdings auch deutlich, dass US-amerikanische Institutionen häufig mit inländischen Einrichtungen kooperieren. So arbeitet das publikationsstärkste Institut der Harvard University fast ausschließlich mit anderen US-amerikanischen Institutionen zusammen. Dem steht die Mayo Clinic gegenüber, welche zahlreiche Verbindungen zu europäischen Einrichtungen, wie der Universität Würzburg oder der Universität Basel unterhält.

Dass die Vereinigten Staaten nicht nur in Bezug auf die Quantität der Publikationen zum Thema Multiple Sklerose eine wichtige Stellung innehaben, sondern die aus den USA stammenden Artikel auch eine enorme wissenschaftliche Resonanz finden, wird bei Betrachtung der Kartenanamorphose in Abb. 32 deutlich. Diese illustriert die Summe der Zitierungen, die jedes Publikationsland für sich verbuchen kann. Mit einer Gesamtzahl von 400.461 Zitierungen werden hier die Vereinigten Staaten in dunkelroter Einfärbung dargestellt. Die Vereinigten Staaten waren an der Entstehung von neun der zehn meistzitierten Artikel beteiligt. Dies legt nahe, dass den aus den USA stammenden Arbeiten innerhalb des wissenschaftlichen Kollektivs ein hohes Interesse zukommt. Die Zitationsrate als Summe der Zitierungen bezogen auf die Anzahl der veröffentlichten Artikel, ergibt für die USA einen Wert von 26,4. Damit liegen die Vereinigten Staaten hinter Österreich und Kanada, welche bezüglich der Gesamtsumme an Zitierungen mit 23.154 bzw. 73.045 jedoch einen deutlichen

Abstand zu den USA zeigen. Dies lässt für das Beispiel Österreich die Schlussfolgerung zu, dass die 789 publizierten Arbeiten eine große Resonanz in der wissenschaftlichen Gemeinde fanden. Die Tatsache, dass publikationsschwache Länder wie Saudi Arabien eine Zitationsrate von 13 erreichen ist nicht unkritisch zu bewerten. Es bleibt zu beachten, dass die Zitationsrate in ihrer Aussagekraft von der Anzahl der publizierten Artikel in dem jeweiligen Land abhängt, welche mindestens 30 betragen muss. Diese Zahl ist eine in der Statistik berechnete Grenze, unter der sich in der Regel keine interpretierbaren, unverzerrten Ergebnisse ableiten lassen. Saudi Arabien liegt mit 35 Publikationen nur knapp oberhalb dieses Grenzwertes. D. h. die wenigen veröffentlichten Arbeiten erlangen aufgrund ihrer Aussagefähigkeit weltweit viele Zitierungen. Dieser Umstand kann auch die relativ hohen Zitationsraten einiger afrikanischer (Senegal 13,7) oder asiatischer Länder (Singapur 10) erklären.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist der H- Index als ein bibliometrisches Maß zur einfachen und objektiven Bewertung wissenschaftlicher Leistungen. Der H- Index basiert auf der Betrachtung aller Publikationen eines Landes und deren Sortierung nach ihrer Zitierhäufigkeit. Der Hirsch-Faktor bildet dabei genau diejenige Größe, an der sich die x-Publikation mit y-Zitaten überschneiden.

Ein Vorteil des Hirsch-Faktors gegenüber der Zitationsrate ist, dass einzelne, vielzitierte Veröffentlichungen keinen großen Einfluss auf ihn haben. Es wird vielmehr die gesamte Publikationsleistung eines Landes bzw. eines Autors beurteilt. Abb. 33 veranschaulicht die H-Indices der einzelnen Länder anhand einer Kartenanamorphote. Der braun eingefärbte Bereich entspricht dem Staatsgebiet der Vereinigten Staaten, die bei einem Wert von 212 als einziges Land einen H- Index > 200 aufweisen. Es folgen Großbritannien (145), Kanada (111) und Deutschland (107). Diese Reihenfolge spiegelt somit genauer die Publikationsleistung und Zitationssumme der entsprechenden Länder wider als eine Auflistung nach der Zitationsrate.

#### **4.2.4 Forschungsschwerpunkte**

Die Analyse der Themenbereiche in den verschiedenen Ländern, unter denen MS-spezifische Publikationen subsumiert werden, ergab eine breite Fächerung der Bereiche mit verschiedenen Schwerpunkten.

Für die in Abb. 17 angeführten Themenbereiche der Forschungsarbeit ergibt sich eine relativ ausgeglichene Verteilung für die einzelnen Länder. Hierbei nimmt die

Kategorie *Clinical Neurology* eine vorrangige Stellung ein. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die MS als chronische Krankheit von erheblicher fächerübergreifender Relevanz ist und ihre Diagnosestellung noch immer eine klinische bleibt. An zweiter Position folgen die *Neurosciences* mit insgesamt 12.180 Artikeln. Hier ist allerdings festzuhalten, dass die Neurowissenschaften ein Sammelbegriff für biologische, physikalische, medizinische und psychologische Wissenschaftsbereiche zur Untersuchung der Funktionsweise des Nervensystems sind. Sie tendieren zu einer funktionellen Sichtweise, wodurch eine scharfe Abgrenzung einzelner Teilbereiche nicht möglich ist und somit die hohe Anzahl an Arbeiten erklärt werden könnte. Die Tatsache, dass Großbritannien die meisten Arbeiten zu den Themenbereichen *Surgery* und *Psychiatry* stellt, weist darauf hin, dass hier der Fokus auf klinische Forschungsschwerpunkte gerichtet ist.

Abb. 19 veranschaulicht, wie häufig einzelne Themenbereiche in den identifizierten Veröffentlichungen kombiniert wurden. Am häufigsten wurden Artikel der eben erwähnten Teilbereiche *Clinical Neurology* und *Neurosciences* verknüpft. Des Weiteren finden sich vielfache Kombinationen der Subject Areas *Neurosciences* und *Immunology*, welche ihren Fokus wahrscheinlich auf Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung haben. Ebenso sind die Kategorien *Clinical Neurology* und *Psychiatry* oft miteinander kombiniert, was die Auswirkungen der Krankheit auf Kognition und Affekt widerspiegeln könnte.

Betrachtet man die Entwicklung der Themenbereiche im Laufe der letzten 25 Jahre, so wird eine Verlagerung der Forschungsschwerpunkte deutlich (Abb. 18). Vor allem Bereiche der Grundlagenforschung wie *Cell Biology*, *Biochemistry & Molecular Biology* und *Immunology* haben an Bedeutung gewonnen. Diese beschäftigen sich hauptsächlich mit der Immunopathogenese der Krankheit, die trotz intensiver Forschungsanstrengungen noch immer nicht vollständig geklärt ist und deren Entschlüsselung zu neuen Therapieoptionen führen könnte. Auch der Themenbereich *Pharmacology & Pharmacy* hat vor allem im Zeitraum der letzten fünf Jahre an Bedeutung gewonnen, in den u.a. die Erforschung von Wirkweise und Nutzen der Interferone fällt.

### **4.2.5 Bedeutung der Autoren**

Der Nobelpreisträger William Shockley stellte 1975 die Anzahl an publizierten Arbeiten erstmals als Indikator wissenschaftlicher Produktivität vor. Heute ist es

## Diskussion

verbreitet, Forscher nach der Menge ihrer Publikationen zu beurteilen, wodurch diese sich die Berechtigung sichern, weiter an ihrem Institut im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsarbeit tätig sein zu können. Die wissenschaftliche Produktivität der Autoren ist somit häufig ein Indikator für Forschungsaktivität, die wiederum anhand von Artikeln, Büchern, Patenten und Innovationen bestimmt wird. Resultat dieser Entwicklung ist, dass heutzutage viele der üblichen Forschungsgruppen nur aus dem Grund entstehen, möglichst viele Autoren in der Autorenliste als Koautoren erscheinen zu lassen, die in einem interaktiven Netzwerk agieren. Publikationen mit Koautoren gewinnen immer mehr an Bedeutung, was auch Nachteile in sich birgt. Beispielsweise können im Rahmen einer solchen Kooperation auftretende Probleme in einem Projekt unter Umständen nur sehr schwer den tatsächlich verantwortlichen Mitarbeitern zugeordnet werden.

Ein weiteres Instrument zur Steigerung der Reputation von Autoren und Zeitschriften in der Öffentlichkeit ist die Selbstzitation. Der Versuch auf diesem Wege das Ansehen in der Wissenschaftslandschaft zu verbessern und die Vergabe finanzieller Mittel somit positiv zu beeinflussen, ist dabei kein seltenes Phänomen.

Wie bereits unter Punkt 4.1.7 ausgeführt, stellen die Homonyme, unter denen die Autoren gelistet sind, bei der Analyse der Autoren eine potentielle Fehlerquelle dar. Autoren mit gleichem Familiennamen und gleichen Initialen im Vornamen können als derselbe Autor identifiziert werden. Andersherum können Autoren mit einem Nachnamen, der aus zwei Teilen besteht, wie es bei spanischen oder arabischen Wissenschaftlern häufig der Fall ist, als unterschiedliche Autoren verzeichnet werden. Dies kann unter Umständen zu falschen Schlussfolgerungen führen.

Bei Betrachtung der verschiedenen Autoren, die auf dem Forschungsgebiet der MS weltweite Anerkennung genießen, fällt auf, dass sich deren Publikationszahlen, Zitationsraten und H-Indices deutlich unterscheiden. Mittels dieser Unterschiede lassen sich Vermutungen anstellen, wie gewichtig ihre wissenschaftlichen Erkenntnisse sind. Hierbei müssen jedoch verschiedene Einflussgrößen beachtet werden, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen. So ist es zum Beispiel von Bedeutung, wann ein Autor wissenschaftlich tätig war und in welchem Zeitraum seine Publikationen erschienen sind.

Interessant ist die Feststellung, dass unter den 10 produktivsten Autoren mit Howard L. Weiner lediglich ein US-Amerikaner zu finden ist. Den Rest stellen ausschließlich

## Diskussion

europäische Autoren. Dies lässt darauf schließen, dass europäische Publikationen trotz einer geringeren Gesamtzahl an Publikationen von großer Relevanz für die Wissenschaftslandschaft sind. Allerdings ist anzumerken, dass Weiner trotz seines 10. Platzes im Ranking der produktivsten Autoren, über die höchste Zitationsrate und über einen der höchsten H-Indices verfügt, was auf eine hohe Qualität seiner Arbeiten schließen lässt.

Wie Tab. 6 verdeutlicht, ist der Brite D.H. Miller mit insgesamt 656 Artikeln der produktivste Autor MS-spezifischer Publikationen. Bei einem Wert von 77 kann er auch den höchsten H-Index für sich verbuchen. Die höchste Zitationsrate hält allerdings H.L. Weiner mit einem Wert von 58. Es ist nicht auszuschließen, dass dies durch die bereits geschilderte Problematik der geringeren Gesamtzahl an Publikationen durch diesen Autor bedingt sein kann. D.H. Miller zitiert sich bei einer Gesamtsumme von 22.649 Zitationen 440 mal selbst, was einem Prozentsatz von ungefähr 2% entspricht und somit keinen wesentlichen Einfluss auf die Beurteilung seiner Publikationsleistung hat. Jedoch wird auf Abb. 23 deutlich, dass Miller bei etwa der Hälfte seiner Publikationen als Koautor fungiert und somit eventuell nicht direkt an der Entstehung aller angeführten Artikel beteiligt war.

Bei dem Italiener M. Filippi handelt es sich gemäß der Publikationszahlen um den zweitproduktivsten Autor von Arbeiten zum Thema MS. Allerdings liegen seine Zitationsrate (23) und sein H-Index (15) weit hinter den Werten D.H. Millers. Die Tatsache, dass seine Arbeiten deutlich weniger häufig zitiert wurden, deutet darauf hin, dass es dem italienischen Wissenschaftler trotz seiner hohen Publikationszahl möglicherweise nicht gelungen ist, durchgehend wichtige und von seinen Kollegen anerkannte Ergebnisse zu veröffentlichen. Die Summe seiner Selbstzitationen macht ca. 4% der Gesamtzitate aus, was seinen H-Index und seine Zitationsrate aufwertet. Allerdings ist sein Anteil an Koautorenschaften deutlich geringer als bei Miller. Dies weist darauf hin, dass der Großteil seiner Veröffentlichungen tatsächlich unter seiner Anleitung entstanden ist, und er sich nicht nur als Koautor hat anführen lassen, ohne bedeutsam zu den veröffentlichten Ergebnissen beigetragen zu haben.

Als Kontrast dazu ist H. Lassmann anzuführen, der bei einer weitaus geringeren Publikationsstärke eine Zitationsrate von 46 und einen H-Index von 62 erreicht. Sein meistzitiertes Artikel betont die Heterogenität der Multiplen Sklerose und postuliert die

## Diskussion

Möglichkeit verschiedener therapeutischer Ansätze zur Behandlung der unterschiedlichen Arten der MS.

Auf Abb. 25 wird deutlich, dass es einige Autoren in dem Netzwerk der produktivsten Autoren gibt, die nur selten von anderen Autoren zitiert werden. Auffälligstes Beispiel ist Howard L. Weiner, der bei der hier festgelegten Schwelle lediglich von Filippi zitiert wird und sich selbst auf keinen der anderen Autoren bezieht. Bei einer Anzahl von insgesamt 13.708 Zitierungen, die Weiner für sich verbuchen kann, ist es wahrscheinlich, dass er häufig von anderen, hier nicht aufgeführten Autoren zitiert wird. Sein Wert von 285 Selbstzitierungen macht hierbei lediglich einen Anteil von 2% der Summe seiner Zitationen aus. Auch C.S. Raine wird nur selten zitiert. Raine ist Neuropathologe am *Albert Einstein College of Medicine* in New York. Auf Abb. 15 wird deutlich, dass der Themenbereich *Pathology* nur einen sehr geringen Teil der MS-spezifischen Arbeiten ausmacht. Es ist nicht auszuschließen, dass sich andere Autoren in ihren Arbeiten bevorzugt auf populäre Themenbereiche beziehen.

Andererseits gibt es Autoren, die zahlreich von ihren Kollegen zitiert werden, jedoch selbst nur selten andere Autoren zitieren. Ein Beispiel hierfür ist der Brite W.I. McDonald, der 2001 mit seinem Artikel *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis* neue Kriterien für die Diagnosestellung der MS vorschlägt, die neben klinischen die Bedeutung bildgebender Befunde betont [86]. Diese Diagnosekriterien fanden schnell eine breite internationale Akzeptanz, wodurch erklärt werden kann, dass sich viele Autoren in ihren Arbeiten darauf beziehen.

Der am häufigsten zitierte Artikel stammt wie bereits erwähnt aus dem Jahr 1983 von C.M. Poser. Da er bei einer Publikationszahl von 107 nicht zu den 15 produktivsten Autoren gehört, erscheint Poser nicht in der Grafik. Die relativ geringe Quantität lässt jedoch nicht auf eine verminderte Qualität seiner Arbeiten schließen, wie die Zitationsrate von 61 und der H-Index von 23 beweisen.

### 5 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems mit schubförmigem oder chronisch-progredientem Verlauf. Trotz intensiver Forschungsarbeiten bleibt die Ätiologie der MS bislang ungeklärt. Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die ein Zusammenspiel von Suszeptibilitätsgenen und bisher nicht identifizierten Umweltfaktoren inkludiert. Gemeinsam lösen diese Faktoren eine Kaskade von Entzündung, De- und Remyelinisierung, Axonverlust, Gliose und Neurodegeneration aus, deren klinisches Korrelat Phasen von Schüben und Remissionen sind. Die MS ist die häufigste zu anhaltender Behinderung führende neurologische Krankheit im jungen Erwachsenenalter und somit von erheblicher arbeits- und sozialmedizinischer Bedeutung. Die Hälfte aller MS-Patienten entwickelt in den ersten 15 Jahren der Erkrankung schwere Behinderungen, die zum Verlust der Arbeitsfähigkeit führen. Trotz der nachhaltigen Forschungsbemühungen gibt es derzeit keine kausale Therapie, jedoch stehen aufgrund moderner Therapieverfahren immer mehr MS-Patienten als chronisch Erkrankte in der Arbeitswelt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine szientometrische Analyse des Forschungsaufkommens zum Thema Multiple Sklerose im Zeitraum von 1900 bis 2008. Hierbei sollten sowohl quantitative als auch qualitative Aspekte der Publikationen genauer überprüft werden. Dafür wurde vornehmlich die Datenbank ISI-Web of Science des *Thomson Scientific Institute* unter besonderen Gesichtspunkten hinsichtlich der Termini „Multiple\* Sclerosis\*\*“ OR „Encephalomyelitis\* disseminata\*\*“ untersucht. Insgesamt konnten 48.320 Publikationen identifiziert werden. Die ermittelten Publikationen wurden hinsichtlich verschiedener Parameter untersucht. So wurden die Publikationsjahre, die Erscheinungsländer, die publizierenden Zeitschriften, die publizierenden Institutionen, die Publikationssprache und die Erscheinungsformen näher beleuchtet. Darüber hinaus erfolgten Analysen der Autoren und des Zitationsmusters der Artikel sowie der einzelnen *Subject Areas*. Die Ergebnisse wurden zum Teil mittels Kartenanamorphoten und Netzdiagrammen veranschaulicht.

Die Publikationsstärke zum Thema MS hat im Laufe der Jahre kontinuierlich zugenommen, was das rege Interesse an dieser Erkrankung verdeutlicht. Die große Mehrheit der Artikel wurde gemäß der allgemeinen Tendenz in Englisch publiziert.

## Zusammenfassung

Das mit Abstand größte Forschungsaufkommen ist den USA zuzuordnen. Fast ein Drittel aller Publikationen stammt aus den Vereinigten Staaten. Des Weiteren beherbergen die Vereinigten Staaten einen Großteil der zum Thema MS publizierenden Institutionen. Doch auch europäische Länder, allen voran Großbritannien und Deutschland, sind erheblich am Forschungsaufkommen beteiligt. Es konnte ein dichtes Netzwerk internationaler Kooperationen identifiziert werden, welches hauptsächlich durch Nordamerika und europäische Länder gebildet wird. Die größte Summe an erhaltenen Zitierungen weisen ebenfalls die USA auf. Betrachtet man jedoch die Zitationsrate, nimmt Österreich mit einem Wert von 29,3 die Spitzenposition ein. Hier muss jedoch die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse bedacht werden, da Österreich sehr viel weniger Artikel publiziert hat. Den höchsten H-Index können dementsprechend wiederum die Vereinigten Staaten für sich verbuchen.

Die wissenschaftliche Leistung von Autoren, die Arbeiten zum Thema Multiple Sklerose publiziert haben, kann unter Zuhilfenahme ihrer Publikationszahlen und Zitationsraten sowie ihrer H-Indices beurteilt werden. Hier hat die Analyse gezeigt, dass Publikationsstärke und wissenschaftlicher Wert nicht zwangsläufig miteinander korrelieren. Der Italiener M. Filippi ist mit 645 Veröffentlichungen als zweitproduktivster Autor identifiziert worden. Jedoch weist der US-amerikanische Forscher H.L. Weiner bei einer weitaus geringeren Publikationszahl einen höheren H-Index und eine höhere Zitationsrate auf.

Ein ähnlicher Sachverhalt konnte für die meistpublizierenden Fachzeitschriften ausgemacht werden. In der Zeitschrift *Multiple Sclerosis* wurden die meisten MS-spezifischen Artikel veröffentlicht. Jedoch werden die in der Zeitschrift *Neurology* erschienenen Arbeiten mehr als fünf Mal häufiger zitiert.

Die Zitationsanalysen haben für einige Jahre besonders hohe Zitationsraten ergeben. Diesen konnten Artikel zugeordnet werden, die für die wissenschaftliche Gemeinschaft von besonderer Bedeutung sind. Das Maximum von 1983 wurde dementsprechend zum großen Teil durch den meistzitierten Artikel verursacht, der neue Diagnosekriterien für die MS postulierte. Als mitverantwortliche Ursache des Anstiegs der Zitationsraten Anfang der Neunziger Jahre konnte die Aufnahme der *Abstracts* in die ISI Datenbank identifiziert werden.

## Zusammenfassung

Die Analyse der *Subject Areas* hat eine vorrangige Stellung der Themenbereiche *Clinical Neurology* und *Neurosciences* ergeben. Diese waren die Kategorien, denen länderübergreifend die meisten Publikationen zugeordnet werden konnten. Des Weiteren ließ sich erkennen, dass Themenbereiche der Grundlagenforschung und Pharmakologie im Laufe der letzten Jahre an Bedeutung gewonnen haben.

### **6 Summary**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS) and the most common disabling neurological disease affecting young adults. It is of high socio-medical and occupational importance for it mainly concerns young, professionally and socially active people. The etiology of MS remains still unclear, but seems to result from an interplay of susceptibility genes and yet unidentified environmental factors. Together, these factors trigger a cascade of events involving inflammation, demyelination, axonal loss, gliosis and neurodegeneration, structural repair and recovery of function, the typical clinical correlative of which are phases of relapses and recovery. The individual course is highly variable and difficult to predict. At present, there is no causal therapy available and the aim of treatment currently remains to reduce the frequency and duration of relapses, to accelerate recovery, to limit the lasting effects and to prevent disability resulting from disease progression. Half of the MS patients develop severe disabilities within the first 15 years of the disease leading to a loss of capacity for work. However, due to modern therapeutical options, the number of chronically sick MS patients to be found in the world of employment is on the increase.

The aim of the present dissertation is a scientometric analysis of the scientific publications on the subject of Multiple Sclerosis from 1900 to 2008. For this purpose, data was retrieved from the database ISI-Web of Science and analysed regarding the terms "Multiple\* Sclerosis\* OR Encephalomyelitis\* disseminata\*". 48.320 publications were identified and scrutinized concerning various bibliometric parameters. In particular, the following issues were assessed: Total number of published items and citations, average references and average authorship numbers, country total numbers of published items, country average citation index, country research network parameters (numbers of bilateral country cooperation), institutional network parameters (numbers of bilateral institutional cooperation) and distribution of Subject Areas. The findings were partly visualized by Density Equalizing Map Projections and radar chart techniques.

Over the intervening years, the number of MS-specific publications was continuously on the increase, indicating the high interest in the disease. According the international tendency, the vast majority of the articles (93%) were published in English. Merely 2% of the items were issued in German or French.

## Zusammenfassung

The United States of America is the country with the highest output of articles on MS, with a total of 15.158 publications. The USA furthermore harbour a large proportion of the institutions researching on MS. The United Kingdom is in second place with 5.357 articles, followed by Germany with 4.243 publications. A dense network of international research cooperation was identified, mainly formed by North American and European countries. The United States hold the highest number of citations as well as the highest Hirsch-Index. Concerning the citation rate, however, Austria ranks first. At this, the possibility of a distorted finding caused by the small number of published articles has to be considered.

An author's scientific performance on the subject of MS can be evaluated with the aid of bibliometric parameters such as the number of publications and citation rates. It was found that the number of publications does not necessarily correlate with the scientific value of the author's work. D.H. Miller was identified to be the author with the highest number of articles related to MS (656), followed by M. Filippi (645) and G. Comi (545). H.L. Weiner is in 10<sup>th</sup> position (258), his citation rate, however, exceeds by far those of the more productive authors.

The journal analysis exposed similar findings. The highest number of MS-related articles were published in the journal *Multiple Sclerosis* (3.361), followed by *Neurology* (3.219) and *Journal of Neuroimmunology* (2035). Concerning the sum of citations, the journal *Neurology* holds the highest amount with a number of 70.178 citations, followed by *Annals of Neurology* (45.085) and *Journal of Neuroimmunology* (38.327).

The elaborate analysis of the different Subject Areas revealed a leading role of the categories *Clinical Neurology* and *Neurosciences*. These two Subject Areas were moreover most frequently combined. It was also found that Subject Areas to be allocated in the category of Basic Research and Pharmacology gained in importance over the years.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-1231
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517
3. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004;3:709-718
4. Rosche B, Kieseier B, Hartung HP, Hemmer B. New understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Der Nervenarzt* 2003;74:654-663
5. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *Journal of neuroimmunology* 1999;98:37-44
6. Poser CM. Pathogenesis of multiple sclerosis. A critical reappraisal. *Acta Neuropathol* 1986;71:1-10
7. Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1988;51:1249-1252
8. Valentiner W. Über die Sklerose des Gehirns und des Rückenmarks. *Dtsch Klin* 1856;8:147-151
9. Kesselring J. Multiple Sklerose. Stuttgart: Brandt T, Cohen R, Helmchen H, Schmidt LR; 2005
10. Marburg O. Die sogenannte akute Multiple Sklerose. *Jahrb Psychiatrie* 1906;27:211-312
11. Baasch E. Theoretical considerations on the etiology of multiple sclerosis. Is multiple sclerosis a mercury allergy?. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1966;98:1-19
12. Brain W. Critical review: disseminated sclerosis. *Quart J Med* 1930;23:343-391
13. DMSG. [www.dmsg.de](http://www.dmsg.de). [cited 13.05.2009]
14. National-Multiple-Sclerosis-Society. [www.nationalmssociety.org](http://www.nationalmssociety.org). [cited 13.05.2009]
15. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Current opinion in neurology* 2006;19:248-254
16. Kurtzke JF. Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology* 1991;10:1-8

## Literaturverzeichnis

17. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2000;343:938-952
18. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995;161:11-22
19. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-1010
20. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* 2008;15:123-127
21. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:844-850
22. Krämer G, Besser R. Multiple Sklerose: Information für Betroffene. Stuttgart: Thieme Verlag; 1989
23. Dean G, Bhigjee AI, Bill PL, et al. Multiple sclerosis in black South Africans and Zimbabweans. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1994;57:1064-1069
24. Kahana E. Epidemiologic studies of multiple sclerosis: a review. *Biomed Pharmacother* 2000;54:100-102
25. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, et al. Risk for multiple sclerosis in dizygotic and monozygotic twins. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2005;11:500-503
26. D'Netto MJ, Ward H, Morrison KM, et al. Risk alleles for multiple sclerosis in multiplex families. *Neurology* 2009;72:1984-1988
27. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3:104-110
28. Ramagopalan SV, Knight JC, Ebers GC. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Current opinion in neurology* 2009;22:219-225
29. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1990;53:906-911
30. Compston A, Lassmann H, McDonald et al. Distribution of Multiple Sclerosis. In, McAlpine's Multiple Sclerosis: Churchill-Livingstone; 1998:63-100

## Literaturverzeichnis

31. Warren S, Svenson LW, Warren KG, et al. Incidence of multiple sclerosis among First Nations people in Alberta, Canada. *Neuroepidemiology* 2007;28:21-27
32. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995;47:425-448
33. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol* 2000;6 Suppl 2:S134-140
34. Alter M, Speer J. Clinical evaluation of possible etiologic factors in multiple sclerosis. *Neurology* 1968;18:109-116
35. Casetta I, Granieri E, Malagu S, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 1994;13:120-128
36. Gusev E, Boiko A, Lauer K, Riise T, Deomina T. Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow. *Acta neurologica Scandinavica* 1996;94:386-394
37. Zilber N, Kahana E. Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta neurologica Scandinavica* 1996;94:395-403
38. Alter M, Cendrowski W. Multiple sclerosis and childhood infections. *Neurology* 1976;26:201-204
39. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000;11:220-224
40. Berr C, Puel J, Clanet M, et al. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France. *Acta neurologica Scandinavica* 1989;80:46-50
41. Compston DA, Vakarelis BN, Paul E, et al. Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. *Brain* 1986;109 ( Pt 2):325-344
42. Currier RD, Martin EA, Woosley PC. Prior events in multiple sclerosis. *Neurology* 1974;24:748-754
43. Gronning M, Riise T, Kvale G, et al. Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis. A case-control study. *Neuroepidemiology* 1993;12:61-69
44. Derfuss T, Gurkov R, Then Bergh F, et al. Intrathecal antibody production against *Chlamydia pneumoniae* in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response. *Brain* 2001;124:1325-1335

## Literaturverzeichnis

45. Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. Multiple sclerosis. Chlamydia hypothesis in debate. *Der Nervenarzt* 2001;72:820-823
46. Gieffers J, Pohl D, Treib J, et al. Presence of Chlamydia pneumoniae DNA in the cerebral spinal fluid is a common phenomenon in a variety of neurological diseases and not restricted to multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2001;49:585-589
47. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Human herpesvirus 6 and Chlamydia pneumoniae as etiologic agents in multiple sclerosis - a critical review. *Microbes Infect* 2002;4:1327-1333
48. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Infectious agents and multiple sclerosis--are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved? *Journal of neuroimmunology* 2003;136:1-8
49. Tsai JC, Gilden DH. Chlamydia pneumoniae and multiple sclerosis: no significant association. *Trends Microbiol* 2001;9:152-154
50. Cepok S, Zhou D, Srivastava R, et al. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2005;115:1352-1360
51. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2002;3:940-943
52. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130:2589-2595
53. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama* 2006;296:2832-2838
54. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *Bmj* 2003;327:316
55. Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP, et al. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;52:1737-1745

## Literaturverzeichnis

56. Grant I, Brown GW, Harris T, et al. Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset or exacerbation of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1989;52:8-13
57. Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2002;13:718-720
58. Kornek B, Storch MK, Weissert R, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *The American journal of pathology* 2000;157:267-276
59. de Vos AF, van Meurs M, Brok HP, et al. Transfer of central nervous system autoantigens and presentation in secondary lymphoid organs. *J Immunol* 2002;169:5415-5423
60. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995;80:695-705
61. Hickey WF. Migration of hematogenous cells through the blood-brain barrier and the initiation of CNS inflammation. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 1991;1:97-105
62. Engelhardt B. Molecular mechanisms involved in T cell migration across the blood-brain barrier. *J Neural Transm* 2006;113:477-485
63. Malik M, Chen YY, Kienzle MF, et al. Monocyte migration and LFA-1-mediated attachment to brain microvascular endothelia is regulated by SDF-1 alpha through Lyn kinase. *J Immunol* 2008;181:4632-4637
64. Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Current neurovascular research* 2009;6:132-139
65. D'Souza SD, Bonetti B, Balasingam V, et al. Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *The Journal of experimental medicine* 1996;184:2361-2370
66. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, et al. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Annals of neurology* 1998;43:465-471
67. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 1999;9:69-92

## Literaturverzeichnis

68. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, et al. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nature medicine* 1999;5:49-55
69. Cepok S, Jacobsen M, Schock S, et al. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. *Brain* 2001;124:2169-2176
70. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain research bulletin* 2003;61:321-326
71. Keegan M, Konig F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579-582
72. Kunze K, Altenkirch, H. *Lehrbuch der Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1994
73. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452
74. Heckl R. *Multiple Sklerose: Klinik - Differentialdiagnose - Behandlung*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1994
75. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911
76. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *Journal of neurology* 2009;256:374-381
77. Steck A, Hartung HP, Kieseier BC. *Demyelinisierende Erkrankungen: Neuroimmunologie und Klinik*. Darmstadt: Steinkopff
78. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1999;67:148-152
79. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1987;50:523-531

## Literaturverzeichnis

80. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114 ( Pt 2):1045-1056
81. Kesselring J. Prognosis in multiple sclerosis. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1997;127:500-505
82. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990;113 ( Pt 6):1597-1628
83. Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta neurologica Scandinavica* 1992;85:212-218
84. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1965;122:552-568
85. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 1983;13:227-231
86. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2001;50:121-127
87. Wiendl H, Kieseier BC, Gold R, et al. [Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt* 2006;77:1235, 1237-1245
88. Poeck K, Hacke, W. *Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006
89. Correale J, de los Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *Journal of neurology* 2002;249:375-389
90. Mehta PD. Diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;28:233-251
91. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990;113 ( Pt 5):1269-1289

## Literaturverzeichnis

92. Felgenhauer K, Schadlich HJ, Nekic M, Ackermann R. Cerebrospinal fluid virus antibodies. A diagnostic indicator for multiple sclerosis? *J Neurol Sci* 1985;71:291-299
93. Young IR, Hall AS, Pallis CA, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2:1063-1066
94. Nesbit GM, Forbes GS, Scheithauer BW, Okazaki H, Rodriguez M. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology* 1991;180:467-474
95. Traboulsee A. MRI: role in optimising treatment. *Journal of neurology* 2004;251 Suppl 5:v36-v41
96. Harting I, Sellner J, Meyding-Lamade U, Sartor K. Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis. *Rofo* 2003;175:613-622
97. Wallace CJ, Seland TP, Fong TC. Multiple sclerosis: the impact of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:849-857
98. Goodkin DE, Rudick RA, Ross JS. The use of brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1994;51:505-516
99. Comi G, Leocani L, Medaglini S, et al. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 1999;5:263-267
100. Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, Larsson H, Sorensen PS. The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:1296-1301
101. Reske D, Petereit HF. Differential diagnosis of chronic inflammatory diseases of the central nervous system. Cerebrospinal fluid diagnosis and immunological parameters. *Der Nervenarzt* 2004;75:945-952
102. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991;41:1193-1196
103. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovia-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. The New England journal of medicine* 1998;339:285-291
104. Rieckmann P, Toyka KV. [Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002]. *Der Nervenarzt* 2002;73:556-563

## Literaturverzeichnis

105. Gaillard PJ, van Der Meide PH, de Boer AG, Breimer DD. Glucocorticoid and type 1 interferon interactions at the blood-brain barrier: relevance for drug therapies for multiple sclerosis. *Neuroreport* 2001;12:2189-2193
106. Melcangi RC, Cavarretta I, Magnaghi V, Ciusani E, Salmaggi A. Corticosteroids protect oligodendrocytes from cytokine-induced cell death. *Neuroreport* 2000;11:3969-3972
107. Golde S, Coles A, Lindquist JA, Compston A. Decreased iNOS synthesis mediates dexamethasone-induced protection of neurons from inflammatory injury in vitro. *Eur J Neurosci* 2003;18:2527-2537
108. Diem R, Hobom M, Maier K, et al. Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. *J Neurosci* 2003;23:6993-7000
109. Schilling S, Linker RA, König FB, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Der Nervenarzt* 2006;77:430-438
110. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of neurology* 1999;46:878-886
111. Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987;1:893-895
112. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-1582
113. Noseworthy JH. Clinical trials in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology and neurosurgery* 1993;6:209-215
114. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 1993;46:145-153
115. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta augments suppressor cell function in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 1990;27:207-210
116. Brod SA, Marshall GD, Jr., Henninger EM, et al. Interferon-beta 1b treatment decreases tumor necrosis factor-alpha and increases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:1633-1638

## Literaturverzeichnis

117. Rudick RA, Ransohoff RM, Pepler R, et al. Interferon beta induces interleukin-10 expression: relevance to multiple sclerosis. *Annals of neurology* 1996;40:618-627
118. Stuve O, Dooley NP, Uhm JH, et al. Interferon beta-1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9. *Annals of neurology* 1996;40:853-863
119. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678-684
120. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998;50:701-708
121. Stangel M, Gold R. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of multiple sclerosis. An update. *Der Nervenarzt* 2005;76:1267, 1269-1270, 1272
122. Cursiefen S, Flachenecker P, Rieckmann P, Toyka KV. Mitoxantrone (Novantron) in therapy of severe multiple sclerosis. A retrospective study of 15 patients. *Der Nervenarzt* 1999;70:723-731
123. van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, et al. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta neurologica Belgica* 2001;101:210-216
124. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338:1051-1055
125. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1991;337:441-446
126. Goodkin DE, Plencner S, Palmer-Saxerud J, Teetzen M, Hertsgaard D. Cyclophosphamide in chronic progressive multiple sclerosis. Maintenance vs nonmaintenance therapy. *Archives of neurology* 1987;44:823-827
127. Araujo CR, Moreira MA, Lana-Peixoto MA. Profile of the Brazilian scientific production in multiple sclerosis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al 2006;39:1143-1148

## Literaturverzeichnis

128. Gastner MT, Newman ME. From The Cover: Diffusion-based method for producing density-equalizing maps. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101:7499-7504
129. Bortz J Weber R. Forschungsmethoden und Evaluation für Human und Sozialwissenschaftler in Statistik. In. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007:411-412
130. De Groot SL, Dorsch JL. Measuring use patterns of online journals and databases. *J Med Libr Assoc* 2003;91:231-240
131. Merton RK. The Matthew effect in science. The reward and communication systems of science are considered. *Science (New York, NY)* 1968;159:56-63
132. Nieminen P, Isohanni M. Bias against European journals in medical publication Databases. *Lancet* 1999;353:1592
133. Winkmann G, Schlutius S, Schweim HG. Publication languages of Impact Factor journals and of medical bibliographic databanks. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2002;127:131-137
134. Ojasoo T, Maisonneuve H, Matillon Y. The impact factor of medical journals, a bibliometric indicator to be handled with care. *Presse Med* 2002;31:775-781
135. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102:16569-16572
136. de Solla Price D. *Little Science, Big Science*: Suhrkamp; 1997
137. Ball R Tunger D. *Bibliometrische Analysen - Daten, Fakten und Methoden: Grundwissen Bibliometrie für Wissenschaftler, Wissenschaftsmanager, Forschungseinrichtungen und Hochschulen*. Jülich: E.d.F.J. GmbH, Editor 2005
138. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:662-667
139. Meneghini R, Packer AL. 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 reports* 2007;8:112-116
140. OECD. *Health at a glance: Focus on Quality of Care*: OECD; 2007

## 8 Veröffentlichungen

1. U. Lalla; P. Harrow; S. Hoffmann; A. Doubell  
Percutaneous balloon mitral valvuloplasty (PBMV) in pregnancy at Tygerberg Hospital, Cape Town, South Africa: a 10-year retrospective audit  
Cardiovascular Journal of Africa: 9th Annual Congress of the South African Heart Association: Congress 1
  
2. Sarah Hoffmann, Karin Vitzthum, Stefanie Mache, Michael Spallek, David Quarcoo, David A. Groneberg, Stefanie Uibel  
Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie  
Praktische Arbeitsmedizin 2009; 17: 12-18
  
3. Sarah Hoffmann, David Groneberg, Christian Scutaru, Karin Vitzthum, Stefanie Mache, Bianca Kusma, David Quarcoo, Michael Spallek  
Multiple Sclerosis: Visualisation of Research Activity Employing Density-Equalizing Mapping and Scientometric Benchmarking Procedures  
Eingereicht bei: European Journal of Neurology (27.11.2009)

**9 Lebenslauf**

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

### **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Dr. h.c. mult. David Groneberg für die Überlassung des Themas und die außerordentlich gute Betreuung während der ganzen Zeit. Er stand mir stets mit umgehender und konstruktiver Hilfe zur Seite und vermittelte Optimismus und Zuversicht.

Ferner möchte ich mich recht herzlich bei Dipl. Ing. Cristian Scutaru für die Bereitstellung der von ihm entwickelten Computerprogramme sowie die konstante Unterstützung und Geduld bei der Lösung von informatischen Problemen bedanken.

Allen Mitarbeitern und Doktoranden des Instituts für Arbeitsmedizin danke ich für die angenehme Atmosphäre am Institut und die nette Zusammenarbeit in den Doktorandenzimmern.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern danken, die mich während des gesamten Studiums liebevoll unterstützt, motiviert und gefördert haben. Sie waren immer für mich da, haben mir in schwierigen Zeiten zur Seite gestanden und mir außergewöhnliche Erfahrungen ermöglicht.

## Eidesstattliche Erklärung

### **11 Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Sarah Hoffmann, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Multiple Sklerose - eine szientometrische Analyse* 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.

Berlin, 10.01.2010

Unterschrift