

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

DISSERTATION

Szientometrische Analyse der Bedeutung  
des Herpes simplex Virus

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Szerwinski  
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: 3. September 2010

Für meine Familie

# Inhaltsübersicht

1. Einleitung .....	1
2. Methodik .....	22
3. Ergebnisse .....	31
4. Diskussion .....	61
5. Zusammenfassung .....	78
6. Summary .....	81
7. Literaturverzeichnis.....	83
Erklärung .....	92
Lebenslauf .....	93
Danksagung .....	94

# Inhalt

1. Einleitung .....	1
1.1 Szientometrische Analysen.....	1
1.2 Herpes simplex Viren .....	1
1.3 Ätiologie .....	2
1.4 Pathogenese .....	4
1.5 Epidemiologie.....	6
1.6 Klinik.....	7
1.6.1 Orofaziale Infektionen.....	7
1.6.1.1 Gingivostomatitis herpetica und Pharyngitis herpetica .....	7
1.6.1.2 Herpes labialis.....	8
1.6.2 Genitale Infektionen .....	8
1.6.3 Infektionen der Haut.....	9
1.6.3.1 Periunguale Infektionen .....	9
1.6.3.2 Herpes gladiatorum.....	10
1.6.3.3 Eczema herpeticatum .....	10
1.6.4 Infektionen des Auges .....	10
1.6.5 Infektionen des Nervensystems.....	11
1.6.5.1 Enzephalitis.....	11
1.6.5.2 Meningitis .....	11
1.6.5.3 Herpetische Erkrankungen der Hirnnerven .....	12
1.6.5.4 Myelitis .....	12
1.6.5.5 Retinitis.....	12
1.6.6 Viszerale Infektionen .....	12
1.6.6.1 Ösophagitis .....	12
1.6.6.2 Pneumonie.....	13
1.6.6.3 Hepatitis .....	13

1.6.7	Herpes neonatorum .....	13
1.6.8	Herpetische Infektionen beim immunsupprimierten Patienten.....	14
1.6.8.1	HSV und HIV .....	14
1.7	Diagnostik.....	15
1.7.1	Tzanck-Test.....	16
1.7.2	Viruskultur .....	16
1.7.3	Immunfluoreszenztest und Enzymimmunoassay .....	16
1.7.4	Serologisches Assay .....	16
1.7.5	PCR .....	17
1.8	Therapie .....	17
1.8.1	Aciclovir und Valaciclovir .....	17
1.8.2	Penciclovir und Famciclovir .....	18
1.8.3	Foscarnet .....	18
1.8.4	Topische Anwendung.....	18
1.8.5	Orale Verabreichung .....	19
1.8.6	Intravenöse Gabe.....	19
1.9	Zielsetzung.....	20
2.	Methodik .....	22
2.1	Datenquellen.....	22
2.1.1	Web of Science.....	22
2.1.2	PubMed-Online Datenbank.....	23
2.2	Allgemeine Suchstrategien .....	23
2.2.1	Suchstrategien im Web of Science.....	23
2.2.2	Suchstrategien in der PubMed-Online Datenbank.....	24
2.3	Erweiterte Suchstrategien .....	24
2.3.1	Vergleich der Trefferzahlen im Web of Science und PubMed .....	24
2.3.2	Analyse der Veröffentlichungen nach Publikationsjahren.....	24

2.3.3	Ermittlung der verwendeten Sprachen .....	24
2.3.4	Untersuchung der Publikationen nach Erscheinungsformat .....	25
2.3.5	Zuordnung der Veröffentlichungen zu ihren Herkunftsländern.....	25
2.3.6	Untersuchung nach federführenden Institutionen .....	25
2.3.7	Ermittlung der produktivsten Autoren .....	25
2.3.8	Analyse der Publikationen nach Quellen .....	26
2.3.8.1	Exkurs: Der Impact-Faktor .....	26
2.3.9	Zitationsanalysen.....	26
2.3.9.1	Zitierungen nach Erscheinungsjahren.....	26
2.3.9.2	Zitationsrate der Publikationen pro Jahr .....	27
2.3.9.3	Untersuchung der am häufigsten zitierten Veröffentlichungen .....	27
2.3.9.4	Analyse der Zitierungen auf Länderebene .....	27
2.3.10	Untersuchung der Veröffentlichungen nach Themenbereichen.....	28
2.3.10.1	Analyse nach Themenkategorien.....	28
2.3.10.2	Ermittlung von Subheadings.....	28
2.3.10.3	HSV und klinische Erkrankungen .....	28
2.3.10.4	HSV und Diagnoseoptionen .....	28
2.3.10.5	HSV und Therapieansätze.....	29
2.4	Prozessierung der erhobenen Daten .....	29
2.4.1	Allgemeine Sammlung, Verarbeitung und graphische Darstellung.....	29
2.4.2	Density Equalizing Maps .....	29
2.4.2.1	Diffusionsbasierte Kartenanamorphoten .....	30
2.4.3	Untersuchung von Kooperationen.....	30
3.	Ergebnisse .....	31
3.1	Vergleich der Trefferzahlen in den Datenbanken Web of Science und PubMed.....	31
3.2	Analyse der Veröffentlichungen nach Publikationszahlen.....	32
3.3	Ermittlung der verwendeten Sprachen .....	34

3.4	Untersuchung der Publikationen nach Erscheinungsformat.....	35
3.5	Zuordnung der Veröffentlichungen zu ihren Herkunftsländern .....	37
3.5.1	Anamorphotische Darstellung der Publikationsleistung der Staaten der Welt .....	39
3.5.2	Untersuchung nach Kooperationen zwischen den Ländern .....	40
3.6	Untersuchung nach federführenden Institutionen.....	41
3.7	Ermittlung der produktivsten Autoren.....	42
3.8	Analyse der Publikationen nach Quellen.....	44
3.9	Zitationsanalysen .....	46
3.9.1	Zitierungen nach Zitationsjahr .....	46
3.9.2	Zitationsrate der Publikationen pro Jahr .....	47
3.9.3	Untersuchung der am häufigsten zitierten Veröffentlichungen .....	48
3.9.4	Analyse der Zitierungen auf Länderebene .....	50
3.9.4.1	Anamorphotische Darstellung der Zitationsrate der Staaten der Welt .....	51
3.9.5	Analyse der Zitierungen und Zitationsrate der produktivsten Autoren.....	52
3.10	Untersuchung der Veröffentlichungen nach Themenbereichen .....	54
3.10.1	Analyse nach Themenkategorien .....	54
3.10.2	Ermittlung von Subheadings .....	56
3.10.3	HSV und klinische Erkrankungen.....	58
3.10.4	HSV und Diagnoseoptionen.....	59
3.10.5	HSV und Therapieansätze .....	60
4.	Diskussion .....	61
4.1	Diskussion der Methodik.....	61
4.1.1	Beurteilung der Datenbanken und der Datenquellen .....	61
4.1.2	Einfluss des Suchterminus und der Suchstrategien.....	62
4.1.3	Bedeutung des Suchzeitraumes .....	64
4.1.4	Auswahl der Zitationsindizes .....	65
4.2	Inhaltliche Diskussion .....	66

4.2.1	Herpes simplex Forschung im Wandel der Zeit.....	66
4.2.2	Der Einfluss der Sprache.....	67
4.2.3	Wissenschaftliche Qualitätskriterien: Impact-Faktor und Zitationsrate.....	68
4.2.4	Die Vielfalt der Veröffentlichungen .....	70
4.2.5	Der Stellenwert der Herkunftsländer.....	71
4.2.6	Autoren der Herpes simplex Publikationen .....	72
4.2.7	Verteilung der Themenkategorien und der PubMed Subheadings.....	75
4.2.8	Forschungsschwerpunkte der Herpes simplex Veröffentlichungen.....	76
5.	Zusammenfassung.....	78
6.	Summary .....	81
7.	Literaturverzeichnis.....	83
	Erklärung.....	92
	Lebenslauf .....	93
	Danksagung.....	94

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1.7-1 Differentialdiagnosen.....	15
Tabelle 3.9-1 Veröffentlichungen mit mehr als 700 Zitierungen.....	49

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.3-1 Schematischer Aufbau des Herpes simplex Virus.....	3
Abbildung 3.1-1 Trefferzahlen nach Recherche in den Datenbanken Web of Science und PubMed .....	31
Abbildung 3.2-1 Anzahl der Publikationen in Abhängigkeit vom Erscheinungsjahr.....	32
Abbildung 3.2-2 Publikationszuwachstrend im Jahrzehntabstand ab 1950.....	33
Abbildung 3.3-1 Prozentualer Anteil der verwendeten Sprachen.....	34
Abbildung 3.4-1 Numerischer Anteil der Erscheinungsformate an den Veröffentlichungen....	35
Abbildung 3.4-2 Prozentualer Anteil der Erscheinungsformate an den Veröffentlichungen im Jahrzehntabstand .....	36
Abbildung 3.5-1 Anzahl der Publikationen der Staaten mit mehr als 500 Veröffentlichungen ...	37
Abbildung 3.5-2 Jahresabhängige Darstellung der Veröffentlichungszahlen der Staaten, die über mehr als $\frac{3}{4}$ des Gesamtpublikationsvolumens verfügen .....	38
Abbildung 3.5-3 Anamorphotische Darstellung der Publikationsleistung der Staaten der Welt..	39
Abbildung 3.5-4 Kooperationen zwischen den Erscheinungsländern .....	40
Abbildung 3.6-1 Anzahl der Veröffentlichungen der federführenden Institutionen.....	41
Abbildung 3.7-1 Produktivitätslevel der Autoren .....	42
Abbildung 3.7-2 Produktivste Autoren mit ihren Gesamtpublikationen und dem Anteil in Erst- oder Seniorautorenschaft.....	43
Abbildung 3.7-3 Produktivste Autoren und prozentuale Aufschlüsselung bezüglich ihrer Erst- und Seniorautorenschaft.....	44
Abbildung 3.8-1 Zeitschriften mit den meisten Publikationen und ihre entsprechenden Impact-Faktoren.....	45
Abbildung 3.9-1 Anzahl der Zitationen nach Zitationsjahr .....	46
Abbildung 3.9-2 Zitationstrend und gleitender Zitationstrend (Mittelwert über 2 Jahre) .....	47

Abbildung 3.9-3 Durchschnittlichen Zitierungsrate und jährlichen Publikationsanzahl .....	48
Abbildung 3.9-4 Zitierungsanzahl und Zitationsrate der 10 Länder mit den meisten Publikationen .....	50
Abbildung 3.9-5 Anamorphotische Darstellung der Zitationsrate der Staaten der Welt .....	51
Abbildung 3.9-6 Zitierungssumme und Zitationsrate der produktivsten Autoren .....	52
Abbildung 3.9-7 Prozentualer Anteil der Selbstzitationen .....	53
Abbildung 3.10-1 Am häufigsten genannte Kategorien.....	54
Abbildung 3.10-2 Prozentualer Anteil der 10 häufigsten Kategorien in Abhängigkeit von der Landesherkunft.....	55
Abbildung 3.10-3 Häufigste MeSH Subheadings .....	56
Abbildung 3.10-4 Anteil der häufigsten MeSH Subheadings innerhalb der Jahrzehnte .....	57
Abbildung 3.10-5 Kombinationsanalyse des Suchterminus Herpes simplex mit den Begriffen klinischer Erkrankungen .....	58
Abbildung 3.10-6 Kombinationsanalyse des Suchterminus Herpes simplex mit Begriffen gängiger Diagnoseverfahren .....	59
Abbildung 3.10-7 Kombinationsanalyse des Suchterminus Herpes simplex und den antiviralen Wirkstoffen.....	60
Abbildung 4.1-1 Vergleich der Trefferzahlen in beiden Datenbanken mit und ohne zeitliches Limit .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
Antimicrob Agents Ch	Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Antivir Res	Antiviral Research
Arch Virol	Archives of Virology
Biochem and Molecular Biol	Biochemistry and molecular Biology
Biotech and App Microbiol	Biotechnology and Applied Microbiology
CMV	Zytomegalievirus
EBV	Ebstein Barr Virus
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HHV	Humanes Herpes Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HSV	Herpes simplex Virus
HSV-1	Herpes simplex Virus Typ 1
HSV-2	Herpes simplex Virus Typ 2
IF	Impact Faktor
Invest Opht Vis Sci	Investigative Ophtalmology and Visual Science
ISI	Institute for Scientific Information
J Biol Chem	Journal of Biological Chemistry
J Clin Microbiol	Journal of Clinical Microbiology
J Gen Virol	Journal of General Virology
J Immunol	Journal of Immunology
J Infect Dis	Journal of Infectious Diseases
Medicine, Research and Exp	Medicine, Research and Experimental
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
P Natl Actat Sci USA	Proceedings of the National Academy of Science of the USA
PCR	Polymerase Kettenreaktion
Penn State Univ	Pennsylvania State University
PubMed	Online Datenbank der United States National Library of Medicine
Univ	University
Univ Calif	University of California

VZV

Varicella Zoster Virus

WoS

Web of Science

ZNS

Zentrales Nervensystem

# **1. Einleitung**

## **1.1 Szientometrische Analysen**

Szientometrische Analysen streben die komplexe Untersuchung publizierter Forschungsarbeiten, ihrer Wirkung und Wahrnehmung in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit an. Die Szientometrie stellt ein Instrument dar, um Trendentwicklungen zu erkennen und Aufschlüsse bezüglich der Effizienz wissenschaftlicher Publikationen zu erhalten [1]. Zur Szientometrie gehören dementsprechend auch Teilgebiete der Bibliometrie.

Die Untersuchung der wissenschaftlichen Literatur ist nicht neu. Erstmals 1917 veröffentlichten Cole und Eales ihre statistische Analyse der Publikationen zur Anatomie zwischen 1550 und 1860. 1966 erschien in der Sowjetunion von Dobrov „Nauka o nauke - Vvedeniev obscee naukoznanie“, welches 1969 ins Deutsche übersetzt wurde und unter dem Titel „Wissenschaftswissenschaft“ veröffentlicht wurde. Im selben Jahr publizierten Nalimov und Mul'chenko „Naukometriya.“ und führten damit den Begriff der Szientometrie (russisch: naukometriya) ein [2].

Das Messen der Wissenschaft hat somit Tradition und wurde mit dem von E. Garfield eingeführten Science Citation Index noch erweitert. Seit 1978 gibt es mit „Scientometrics“ eine eigene Fachzeitschrift und seit 1987 findet alle zwei Jahre eine szientometrische Fachkonferenz statt. Diese Arbeit ist eine szientometrische Analyse zum Forschungsbereich Herpes simplex Virus. Sie versucht, die innere Struktur und Dynamik der wissenschaftlichen Arbeit zum Thema Herpes simplex Virus zu beleuchten.

## **1.2 Herpes simplex Viren**

Herpes simplex Virus (HSV) Infektionen werden durch zwei Erreger ausgelöst. Diese Erreger sind das Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV-1) und das Herpes simplex Virus Typ 2 (HSV-2) [3]. HSV-1 und HSV-2 zählen zu den humanen Herpes Viren, zu denen auch das Varicella-Zoster-Virus (VZV), das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Zytomegalievirus (CMV) und die humanen Herpesviren (HHV) Typ 6, 7 und 8 gehören [4-6]. Durch HSV-1 und HSV-2 werden eine

Vielzahl von Infektionen an der Haut und den Schleimhäuten hervorgerufen, sowie Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) und an inneren Organen. Charakteristisch für Herpes simplex Infektionen sind lebenslange, chronisch-persistierende und mit individuell variablen Rezidivhäufungen auftretende Erkrankungen [7, 8].

### 1.3 Ätiologie

Herpes simplex Viren Typ 1 und Typ 2 sind DNS-Viren. Beide Virustypen besitzen eine ähnliche Struktur des Genoms. Es liegt in Form eines linearen, doppelsträngigen DNS-Moleküls, mit einer relativen Molekülmasse von etwa  $100 \times 10^6$  vor. Mit einem Durchmesser von 150 bis 200 nm und etwa 152.000 Kilobasenpaaren sind Herpes simplex Viren relativ große DNS-Viren [5, 7, 9]. Diese Basenpaare sind in ein langes und ein kurzes Segmentstück unterteilbar. Bei beiden Virustypen gibt es einmalig vorkommende (unique) und wiederholte (repeat) Sequenzabschnitte. Jedoch beträgt die Sequenzhomologie der beiden HSV-Subtypen insgesamt nur 50% [4, 10]

Jedes einzelne Viruspartikel besteht aus dem Virusgenom, welches sich im Zentrum (Core) befindet. Es wird umgeben von dem Kapsid, einer ikosaedrischen Proteinkapsel mit 162 Kapsomeren, den Proteinuntereinheiten. Nun folgt das Tegument, eine unstrukturierte Matrix, welche aus verschiedenen viralen Proteinen besteht. Abgeschlossen wird der Viruspartikel durch die Virushülle (Envelope), einer lipidhaltigen Membran mit eingelagerten Glycoproteinen, die aus der Knospung (Budding) des Kapsids durch die innere Kernmembran der Wirtszelle hervorgeht (siehe Abbildung 1.3-1).

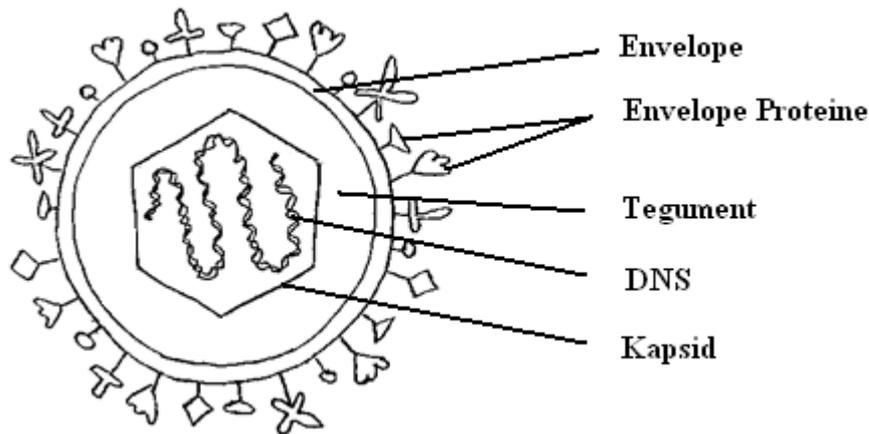


Abbildung 1.3-1 Schematischer Aufbau des Herpes simplex Virus

Kommt eine noch nicht infizierte Zelle mit dem Virus in Kontakt, so erfolgt die Primärinfektion. Zuerst findet die Zellanbindung (Adsorption) statt. Ihr folgt die Fusion des Envelope mit der Zellmembran der Wirtszelle und der zeitgleichen Einschleusung (Penetration) des Kapsids in das Zytoplasma der Wirtszelle. Dabei werden die Proteine des Tegumentes freigesetzt. Über Mikrotubuli der Wirtszelle wird das Kapsid zum Nukleus transportiert. Durch eine Kernpore gelangt das HSV-Genom ins Kerninnere. Die HSV-DNS wird zirkularisiert und liegt nun als Episom im Kernplasma vor. Die Replikation der Virus-DNS findet anschließend statt. Zeitgleich werden die späteren Virusproteine exprimiert. An der Membran des endoplasmatischen Retikulums werden die Glycoproteine gebildet, welche darauf zur inneren Kernmembran und zur Zellmembran transportiert werden. Letzteres ist verantwortlich für die zytotoxische T-Zell-Reaktion, die zur Lyse der infizierten Wirtszelle führt. Im Kerninnern erfolgen der Zusammenbau der Kapside und die Anheftung der Tegumentproteine. Die fertigen Viruspartikel gehen aus der Ausschleusung aus dem Kern durch Knospung in den perinukleären Raum und dem Transport zur äußeren Zellmembran über das Endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat hervor. In manchen Wirtszellen entstehen durch die Virusreplikation Einschlusskörperchen im Kern. Der lytische Infektionszyklus endet mit dem Untergang der Wirtszelle.

Der Primärinfektion folgt ein Stadium der Latenz. Die Herpesviren wandern in die zugehörigen Ganglien der dorsalen Rückenmarkswurzel oder in die entsprechenden Hirnnervenganglien ein und verharren dort [7, 11]. Das Virusgenom verbleibt in einem nichtinfektiösen, reprimierten Zustand ohne die Lebensfähigkeit der Wirtszelle negativ zu beeinflussen [12]. In diesem Stadium sind nur das Virusgenom und latenzassoziierte Regulatorproteine molekularbiologisch

nachweisbar [13]. Jedoch sind die exakten Vorgänge durch die die Latenz bewirkt, bewahrt und erneuert wird erst fragmentarisch erschlossen [4, 14]. Bei einer Reaktivierung werden Viren entlang des Neurons transportiert, dringen abermals in Epithelzellen ein und replizieren sich dort. Das erneute Auftreten einer HSV-Infektion am Ort der Primärinfektion nennt man Rekurrenz. Auslösende Faktoren sind vielfältig beschrieben worden [12, 15, 16]: Mit einer Reaktivierung verknüpft werden unter anderem äußere Einflüsse wie UV-Lichtexposition, Verbrennungen, Verletzungen der Haut; interne Reize am Ganglion wie beispielsweise Entzündungen und systemische Gründe wie Immunsuppression, Temperaturerhöhungen, Fieber, Menstruation, Stress, Schlafentzug und andere psychische Belastungen [7]. Durch Explantation, der Gewinnung infektiöser Viruspartikel aus Gewebekulturen, können weitere Zellen infiziert werden (Co-Kultivierung).

#### **1.4 Pathogenese**

Durch direkten Kontakt des Virus mit Körperzellen, meist oralen oder genitalen Schleimhautzellen, wird die Voraussetzung für eine Invasion des HSV geschaffen [3, 16]. Dies ist die Basis für die nun erfolgende Primärinfektion. Erstinfektionen mit HSV-1 treten vor allem im Kindesalter auf und erfolgen häufig als inapparente Infektionen [17]. HSV-2 wird währenddessen meist erst mit Beginn der sexuellen Aktivität übertragen. Des Weiteren ist auch die Übertragung von der Mutter aufs Neugeborene möglich. Sowohl bei der klinischen als auch bei der klinisch inapparenten Primärinfektion findet eine Virusreplikation statt [18]. Über Zell-Zell-Kontakte erreichen die Viren die freien Nervenendigungen, die das infizierte Gewebe innervieren. Von dort werden die Kapside intraaxonal in die Ganglien befördert und diese latent infiziert [19, 20]. Über zentrifugale Ausbreitung der infektiösen Virionen über periphere sensorische Nervenbahnen gelangen diese in weitere Areale der infizierten Schleimhäute. Dies führt zu einem großflächigen Auftreten von Läsionen, häufig auch fern des Ausgangspunktes der Primärinfektion und zur Isolierbarkeit von Viruspartikeln aus weit vom Inokulationsort entfernten Nervengewebe [4].

Die histologische Untersuchung der Läsionen zeigt degenerierte Keratinozyten und durch Zellfusion geschaffene vielkernige Riesenzellen, die eosinophile, nukleäre Einschlusskörperchen aufweisen [6]. Typische Zeichen einer Läsion sind Bläschenbildung und Nekrose des Epithels, ohne Zerstörung der Basalmembran, sowie die Infiltration von Granulozyten. Es erfolgt eine

Stimulierung der Immunkaskade durch Makrophagenaktivierung, Differenzierung dendritischer Zellen in regionalen Lymphknoten, Zytokinsezerneung und Einwanderung von Zellen in das infizierte Gebiet [21]. Dies verursacht eine Exsudation von Gewebeflüssigkeit – Bläschenbildung– und die Ausbildung der typischen Entzündungszeichen [20].

Nach Beendigung der Replikation gehen die Entzündungszeichen zurück und es erfolgt eine, in den meisten Fällen, narbenfreie Abheilung. Die Viruspartikel wandern entlang der Nervenleitschiene ins Ganglion zurück und verbleiben dort latent bis zur Reaktivierung [13, 22].

Das klinische Erscheinungsbild, der Schweregrad der Infektion, die Rezidivhäufigkeit und der Erhalt der Latenz sind wesentlich abhängig von der Immunkompetenz des Wirtes [6]. Immunsupprimierte Menschen mit einer geringen zellvermittelten Immunität erfahren schwerere und ausgedehntere HSV-Infektionen, als Patienten mit eingeschränkter humoraler Immunität [4]. So erhöht sich beispielsweise bei HIV-Patienten die Rezidivhäufigkeit [6].

Die Übereinstimmung des genetischen Codes beider HSV-Subtypen, die Sequenzhomologie, beträgt insgesamt nur 50% [4, 10]. Es existieren auch typenspezifische Regionen, welche zur eindeutigen Unterscheidung der zwei Subtypen herangezogen werden können. Die Infektion mit einem HSV-Subtyp erniedrigt jedoch nicht die Wahrscheinlichkeit, sich mit dem zweiten Subtyp zu infizieren, allerdings wird der Schweregrad der zweiten Infektion verringert. Die Infektion mit verschiedenen Stämmen eines Subtyps ist generell möglich, tritt dennoch eher selten im gesunden Patientenkollektiv auf [6, 23].

## 1.5 Epidemiologie

Herpes simplex Viren sind weltweit ubiquitär vorhanden und gelten als die verbreitetsten krankheitsverursachenden Erreger des Menschen [8]. Diese Erkrankungen sind jahreszeitlich ungebunden [4, 7].

Es wird geschätzt, dass die Durchseuchung der menschlichen Bevölkerung mit dem HSV-1 bei bis zu 90% liegt [4, 24, 25]. Für Deutschland ergibt sich eine mittlere HSV-1 Seroprävalenz von annähernd 73% [26]. Rund 15% der Deutschen weisen Antikörper gegen HSV-2 auf; in den USA sind es sogar ca. 22% [7, 27]. Jedoch ist dies abhängig vom sozioökonomischen Umfeld sehr variabel. So erhöht sich die Seroprävalenz des HSV-2 beispielsweise bei Prostituierten in Deutschland auf 80% [4]. Es existiert in Europa ein starkes Nord-Süd-Gefälle. Die Seroprävalenz von HSV-2 Antikörpern bei Frauen beträgt in Norwegen 27%, in Deutschland 16,2% und in der Schweiz 14,6% [26, 28, 29]. Ein anderer Punkt, der die Seroprävalenz beeinflusst, ist die Industrialisierung eines Landes. So steigt die Seroprävalenz von HSV-2 Antikörpern mit abnehmender Industrialisierung des Landes. Zum Beispiel wurden in Tansania Seroprävalenzen bei Frauen von 63% gefunden [24, 30]. HSV-2 Infektionen sind weltweit häufiger bei Frauen als bei Männern anzutreffen [7].

HSV-1 Infektionen werden früh - meist schon im Kindesalter - erworben. Infektionen mit dem HSV-2 treten häufig erst mit dem Einsetzen der Pubertät und der daraus resultierenden sexuellen Aktivität auf. Jedoch existieren auch Fälle der Übertragung von der Mutter auf ihr Neugeborenes. Für die Virusübertragung ist enger körperlicher Kontakt mit einer Person mit reaktiver Infektion vonnöten [5, 31].

Viele der seropositiven Personen sind anamnestisch und klinisch asymptomatisch [32]. Diese Personen mit subklinisch verlaufendem Rezidiv scheiden jedoch genauso wie symptomatisch Erkrankte das Virus über die Schleimhäute aus (virus shedding) [33]. Vom Überträger unbemerkte Replikation und Ausscheidung an der Hautoberfläche haben eine hohe potentielle Exposition mit HSV durch sexuelle sowie andere enge Kontakte zur Folge. Dies führt zu einer unbemerkten Ausbreitung von HSV assoziierten Erkrankungen [5, 22].

## **1.6 Klinik**

Herpetische Infektionen können sowohl von HSV-1 als auch von HSV-2 ausgelöst werden [12, 34]. Das Alter, die Immunkompetenz des Patienten und der infizierende Subtyp bestimmen maßgeblich die unterschiedlichen klinischen Charakteristika und den Verlauf der Infektion. Beide Subtypen lösen klinisch nicht unterscheidbare genitale und orofaziale Infektionen aus; selten auch in anderen Bereichen des menschlichen Körpers [32]. Man grenzt grundsätzlich zwei Arten der Infektion gegeneinander ab: Primärinfektionen und Rezidive [12].

Die Primärinfektion tritt häufig im Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter auf. Die Inkubationszeit beträgt im Mittel etwa 6-8 Tage. Hierbei hat der Patient noch keine Antikörper gegen HSV bilden können. Daher kann der Krankheitsverlauf weitaus schwerer und länger sein als bei Rezidiven [22]. Jedoch gibt es auch Anti-HSV seropositive Patienten, die anamnestisch keine Symptome einer Primärinfektion angeben. In diesen Fällen verlief die Primärinfektion subklinisch und vom Wirt unbemerkt [5, 32].

Rezidive treten nach erfolgter Primärinfektion – unabhängig, ob diese symptomatisch oder asymptomatisch verlief – in patientenindividueller Häufigkeit auf. Des Weiteren ist die Rezidivfrequenz gebunden an die Lokalisation und den vorhandenen Virussubtyp. Genitale HSV-2 Infektionen rezidivieren acht- bis zehnmal zahlreicher als genitale HSV-1 Infektionen [23]. Orofaziale HSV-1 Infektionen rezidivieren wiederum häufiger als orofaziale HSV-2 Infektionen [4, 35]. Subklinische Reaktivierungen treten insgesamt oft auf [32].

### **1.6.1 Orofaziale Infektionen**

Orofaziale Infektionen werden zu einem erheblichen Teil von HSV-1 ausgelöst [3]. Der Großteil der Primärinfektionen verläuft asymptomatisch [32, 34, 36].

#### **1.6.1.1 Gingivostomatitis herpetica und Pharyngitis herpetica**

Zu den häufigsten klinischen Erscheinungen der primären orofazialen HSV Infektion gehören die Gingivostomatitis herpetica und die Pharyngitis herpetica. Diese Erkrankungen treten meist bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren und jüngeren Erwachsenen auf [36]. Klinische Symptome sind Fieber, Unwohlsein, Myalgien, Ess- und Schluckbeschwerden, Appetitlosigkeit, zervikale und submandibuläre Lymphadenopathie und Kopfschmerzen. Den unspezifischen Symptomen folgend erscheinen bei der Gingivostomatitis viele Bläschen, die sich schnell öffnen

und ulzerative Läsionen hinterlassen. Die Läsionen erstrecken sich auf den harten und weichen Gaumen, die Gingiva, die Zunge, die Lippen und das Gesicht [37]. Im Falle einer Pharyngitis kommen noch die hintere Rachenwand und die Gaumenbögen hinzu [7]. Im gesunden Individuum können diese Symptome bis zu vierzehn Tage bestehen bleiben und danach ausheilen [37]. Auch nach dem Rückgang der Krankheitszeichen persistiert die Virusfreisetzung (virus shedding) für mehrere Wochen. Einige Wochen nach der Erstexposition mit HSV bildet der Patient Antikörper, die jedoch nicht vor einer Reaktivierung schützen [16].

### **1.6.1.2 Herpes labialis**

Die häufigste Form einer reaktivierten klinisch manifesten orofazialen HSV Infektion ist der Herpes labialis. Verglichen mit der Primärinfektion verlaufen Herpes labialis Infektionen weitaus milder und kürzer. Nur 20-40% der seropositiven Bevölkerung erfahren periodisch wiederkehrende Läsionen im Bereich der Mundregion, hauptsächlich im Bereich des Lippenrots und der daran angrenzenden Haut [34]. Viele Reaktivierungen verlaufen asymptomatisch. Den Krankheitssymptomen gehen Prodrome voraus wie Jucken, Stechen, Schmerzen und Brennen in der Region der zukünftigen Bläschenbildung [3, 16, 34]. Diese prodromalen Symptome repräsentieren die frühe virale Replikation im betroffenen Dermatom [16, 36]. Die gruppiert stehenden Vesikel eruptieren, fusionieren, öffnen sich, bilden oberflächliche Erosionen, verschorfen und heilen in zwei Wochen narbenfrei ab [7].

### **1.6.2 Genitale Infektionen**

Genitale Infektionen sind zum größten Teil HSV-2 assoziiert. Jedoch nehmen die Fälle, in denen HSV-1 der Infektionsverursacher ist weltweit zu [38]. Der Schweregrad der Primärinfektion bei HSV-1 assoziierter Infektion ist niedriger als der einer HSV-2 assoziierten Infektion [16]. Die Übertragung erfolgt durch direkten, engen Schleimhautkontakt mit dem - häufig asymptomatischen - oral oder genital infizierten Geschlechtspartner. Akute oder subklinische Erstinfektionen treten meist mit Beginn der sexuellen Aktivität auf. Danach folgen individuell frequente Reaktivierungsschübe des Herpes genitalis.

Das klinische Bild der Primärinfektion beginnt mit unspezifischen Prodromen wie Jucken, Spannungsgefühl und Parästhesien. Häufig werden diese Symptome zusätzlich begleitet von einem entzündlichen Ödem, Lymphadenopathie, Unwohlsein und Kopfschmerzen [25]. Die Prodromalphase hält etwa 24 Stunden an. Die Krankheitsdauer der Erstinfektion beträgt ca. 2-6 Wochen [5, 16]. Mehr als die Hälfte der Primärinfektionen jedoch verlaufen subklinisch [25].

Der Herpes genitalis der Frau ist charakterisiert durch multiple, gruppiert stehende Bläschen an der Vagina, der Vulva, der Cervix uteri, häufig auch der Urethra [38]. Daher rühren die urethritischen Beschwerden wie Dysurie und Harnverhalt. Vereinzelt treten auch Endometritis und Salpingitis auf.

Der genitale Herpes des Mannes ist gekennzeichnet durch die typischen Bläschen an der Glans und dem Sulcus coronarius. Die Symptomatik ist ähnlich der der Frauen, jedoch eher schwächer ausgeprägt. Gelegentlich wird eine Prostatitis beobachtet [4]. Bei beiden Geschlechtern sind auch häufig die Oberschenkel, der Damm und das Gesäß von Läsionen betroffen [6].

Als schwere Komplikation ist die aseptische Meningitis zu nennen. Männer sind davon seltener betroffen. Nur 10% der Männer gegenüber 30% der Frauen entwickeln bei der Primärinfektion eine Meningitis [16].

Herpes genitalis Rezidive sind symptomatisch schwächer ausgeprägt, teilweise klinisch sogar inapparent. Sie können durch multiple Auslöser verursacht werden. Symptomatische Rekurrenzen erfolgen häufiger bei Männern [5, 16, 39].

Sowohl HSV-1 als auch HSV-2 können rektale und perianale Infektionen verursachen. Diese führen häufig zu Proktitis. Zu den klinischen Symptomen zählen anorektaler Schmerz, anorektaler Ausfluss, Tenesmen und Obstipation. Das Rektum und die Perianalregion weisen herpetische ulzerative Läsionen auf [4, 6].

### **1.6.3 Infektionen der Haut**

Infektionen der Haut sind selten [10]. Als Voraussetzung dafür müssen immer Schädigungen der Epidermis vorliegen. Zu den bekannten Infektionen gehören periunguale Infektionen, der Herpes gladiatorum und das Eczema herpeticatum.

#### **1.6.3.1 Periunguale Infektionen**

Periunguale Infektionen sind meist Komplikationen einer Primärinfektion mit dem Herpes simplex Virus an anderer Körperstelle. Sie können sowohl durch HSV-1 als auch durch HSV-2 ausgelöst werden. Berufliche Exposition im medizinischen Bereich, direkter Finger-Genitalkontakt bei Herpes genitalis oder Nuckeln bei Kleinkindern bei der Gingivostomatitis herpetica führt zu einer Inokulation von HSV in die geschädigte Haut des betroffenen Fingers.

Die klinischen Zeichen sind Schwellung, Rötung, lokaler Schmerz, Bläschenbildung mit späterer erosiver und ulzerativer Veränderung. Auch systemische Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie können vorkommen. Rezidive der digitalen Hautveränderungen sind möglich [10].

### **1.6.3.2 Herpes gladiatorum**

Der Herpes gladiatorum wird auch Herpes traumaticus genannt. Hierbei erfolgt die Übertragung der HSV durch Traumen der Haut, wie sie häufig bei Ringkämpfern vorkommen. Die Läsionen können überall an der Haut auftreten. Beobachtet wurden mukokutane HSV-Infektionen des Gesichts, der Ohren, des Thorax und der Hände [16, 19].

### **1.6.3.3 Eczema herpeticatum**

Das Eczema herpeticatum ist eine disseminierte großflächige HSV-Infektion auf einer vorbestehenden ekzematösen Hauterkrankung, meist einem atopischen Ekzem. Ursächlich kann sowohl eine HSV-Primärinfektion sein, als auch ein HSV-Rezidiv. Da die Durchseuchungsrate von HSV-1 in der Bevölkerung größer ist als die von HSV-2, ist das Eczema herpeticatum fast immer mit HSV-1 assoziiert [40]. Klinisch dominieren monomorphe multiple Bläschen, die sich auf die vom atopischen Ekzem befallende Haut beschränken. Im Verlauf trüben sich die Bläschen ein und verkrusten gleichartig halbkugelförmig. Gleichzeitig zu den pruriginösen Hautveränderungen treten häufig Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie und allgemeines Unwohlsein auf. Die Abheilung dauert 2-6 Wochen [7, 11].

## **1.6.4 Infektionen des Auges**

Herpesinfektionen am Auge sind meist Sekundärinfektionen, die durch eine Primärinfektion oder ein Rezidiv von anderer Stelle, meist orofazial oder digital, übertragen werden. Weitaus seltener findet die Virusübertragung während der Geburt statt. Beide Virustypen sind anzutreffen, abhängig von der früheren Primärinfektion [24]. Oculäre Herpesinfektionen stellen eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit dar.

Oberflächlich dominiert die Herpeskeratitis, auch Keratitis dendritica genannt. Typische klinische Symptome sind akut auftretende Schmerzen, Sehstörungen, Chemosis, Konjunktivitis und die charakteristischen dendritischen Läsionen der Kornea. Häufig wird zusätzlich auch eine Blepharitis beobachtet. Durch wiederholte Rezidive kann es in deren Fortgang zu einer

Schädigung von tieferen Augenstrukturen kommen, welche zu Chorioretinitis und nekrotisierender Retinitis führen können [4, 41].

## **1.6.5 Infektionen des Nervensystems**

Nahezu jeder Teil des Nervensystems kann durch eine Infektion mit dem Herpes simplex Virus betroffen sein. Dazu zählen vor allem das Gehirn mit den Hirnhäuten, der Hirnstamm, die Hirnnerven, das Rückenmark und die Netzhaut.

### **1.6.5.1 Enzephalitis**

Zu den häufigsten Infektionen des Nervensystems zählt die Enzephalitis. Sie lässt sich nach dem zeitlichen Auftreten einteilen. Die neonatale Enzephalitis tritt gehäuft direkt nach der Geburt auf, wenn die Mutter im dritten Trimester der Schwangerschaft eine Primärinfektion oder eine Reaktivierung des Herpes genitalis durchläuft. 80% der neonatalen Enzephalitiden sind HSV-2 assoziiert [42]. Die später auftretende adulte Enzephalitis tritt weitestgehend bei immunsupprimierten Personen auf, die zeitnah eine Primärinfektion durchliefen. Es existiert eine bimodale Verteilung der Erkrankung. Es erkranken vermehrt junge Erwachsene vor dem zwanzigsten Lebensjahr und ältere Erwachsene nach dem fünfzigsten Lebensjahr. Sowohl HSV-1 als auch HSV-2 Infektionen sind möglich. Anders als eine HSV-1 Enzephalitis, welche weitaus häufiger auftritt und bei der vor allem der Temporallappen und der Orbitofrontallappen betroffen sind, zeigt sich bei der HSV-2 Enzephalitis eine Prädilektion für den Hirnstamm [43, 44]. Klinische Hauptmerkmale einer HSV-Enzephalitis sind ein plötzlicher Fieberanstieg und fokale neurologische Symptome. Mit steigendem Lebensalter verbleiben trotz Therapie gehäuft Residualschäden. Unbehandelt ist die Letalität hoch [45, 46]

### **1.6.5.2 Meningitis**

Eine weitere Erkrankung des ZNS stellt die HSV-Meningitis dar. Sie tritt typischerweise in Verbindung mit einer genitalen Primärinfektion auf. Klinische Symptome sind Kopfschmerzen, Photophobie, Erbrechen, Benommenheit, Schwindelgefühl, Nackensteifigkeit und Fieber. Die Erkrankung ist selbstlimitierend und hat eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 2-7 Tagen [4, 42]. Des Weiteren existieren auch Fälle von rekurrenter aseptischer Meningitis, die ursächlich durch eine frühere HSV-Infektion bedingt sind [47]. Außerdem kommt die Meningoenzephalitis als Kombination beider oben beschriebener Erkrankungen vor.

### **1.6.5.3 Herpetische Erkrankungen der Hirnnerven**

Kraniale Nerven sind häufig im Rahmen einer HSV-Reaktivierung betroffen. Typische Diagnosen sind die idiopathische Fazialisparese, die Bell-Lähmung und eine kraniale Polyneuritis mit Hypästhesien im Innervationsgebiet des Nervus trigeminus und Dysfunktionen des vestibulären Systems [48].

### **1.6.5.4 Myelitis**

Eine weitere seltene Erkrankung ist die HSV-Myelitis. Als ursächlicher Erreger tritt fast ausschließlich HSV-2 auf. Zum klinischen Erscheinungsbild gehören allgemeiner Schwächezustand mit fortschreitender Paraparese vor allem der unteren Gliedmaßen, Schmerzen, Parästhesien, Harndrang, Fehlfunktionen von Darm und Sexualorganen, sowie eine abgrenzbare Ebene sensibler Störungen, welche auf ein Rückenmarksegment zurückführbar sind [49, 50].

### **1.6.5.5 Retinitis**

Eine schwere, aber seltene Erkrankung stellt die nekrotisierende Retinitis dar. Die akute nekrotisierende Retinitis beginnt mit geröteten Augen, periorbitalem Schmerz kombiniert mit Sehschärfenverlust. Es folgen Skleritis, Keratitis, retinale Vaskulitis und die Nekrose der Retina. In 75% der Fälle erfolgt die Ablösung der Retina. [51] Die HSV-1 assoziierte nekrotisierende Retinitis tritt vor allem bei älteren Patienten auf, während die HSV-2 bedingte nekrotisierende Retinitis häufiger junge Erwachsene betrifft [45].

## **1.6.6 Viszerale Infektionen**

Viszerale HSV Infektionen geht meist eine Virämie voraus. Jedes Organ kann befallen werden, jedoch geschieht dies äußerst selten bei einem immunkompetenten Patienten. Vereinzelt werden Monoarthritiden, Nebennierennekrosen, Thrombozytopenie und Glomerulonephritiden als Komplikationen einer HSV-Infektion beschrieben. Gelegentlich manifestiert sich eine HSV-Infektion im Ösophagus, der Lunge oder der Leber [4].

### **1.6.6.1 Ösophagitis**

Die HSV-Ösophagitis kann im Verlauf einer oropharyngealen HSV-Infektion durch deren kontinuierliche Ausbreitung entstehen, oder direkte Auswirkung einer HSV-Reaktivierung im Nervus vagus sein. Leitsymptome stellen Gewichtsverlust, retrosternale Schmerzen, Dysphagie

und Odynophagie dar. Endoskopisch zeigen sich multiple Ulzerationen auf erythematösem Grund, teilweise mit weißer Pseudomembran [52, 53].

#### **1.6.6.2 Pneumonie**

Die HSV-Pneumonie entsteht durch fortgesetzte Verbreitung einer herpetischen Tracheobronchitis in das Lungenparenchym bei stark immunsupprimierten Patienten. Die häufig auftretenden Begleitinfektionen mit Bakterien, Pilzen und Parasiten führen zu einer erhöhten Letalität der HSV-Pneumonie [54, 55].

#### **1.6.6.3 Hepatitis**

Die HSV-Hepatitis stellt eine seltene Komplikation einer HSV-Infektion dar, die oft zu akutem Leberversagen, Lebertransplantation und/oder Tod führen kann. Kennzeichen dieser Erkrankung sind Fieber, teilweise Fiebererythem, eine Leukopenie und ein Anstieg des Bilirubins und der Serumtransaminasen [56, 57].

#### **1.6.7 Herpes neonatorum**

Der neonatale Herpes ist eine verheerende und oft auch fatale Konsequenz einer Übertragung von HSV auf ein Neugeborenes. Die Häufigkeit dieser Infektion korreliert direkt mit der HSV-2 Seroprävalenz des Geburtslandes [7, 34]. Neugeborene können die HSV-Infektion intrauterin, peripartum, oder postpartum erwerben [38]. Zu 80-85% findet eine Infektion während der Geburt statt, wenn die Mutter zeitgleich eine HSV Primärinfektion oder Reaktivierung erleidet. 10-15% der Krankheitsfälle treten nach der Geburt auf, während nur in 5% der Fälle eine Virusübertragung innerhalb der Gebärmutter stattfindet [7, 58]. Der Ausprägungsgrad des Herpes neonatorum differiert. Die Infektion ist fast immer symptomatisch und reicht von lokalen Infektionszeichen an der Haut, dem Auge und dem Mund- und Gesichtsbereich über eine Enzephalitis bis hin zur disseminierten HSV-Infektion mit Beteiligung der inneren Organe. Insbesondere der neonatale Herpes mit neonataler Enzephalitis und disseminierte Infektionen haben unbehandelt eine erhöhte Letalität [16, 59]. 70% des Herpes neonatorum werden von HSV-2 verursacht. Die restlichen Krankheitsfälle sind HSV-1 assoziiert und entstehen größtenteils durch postnatalen Kontakt mit Familienangehörigen über asymptomatisches HSV-1 Virusshedding [4, 60].

### **1.6.8 Herpetische Infektionen beim immunsupprimierten Patienten**

Schwere, teilweise sogar lebensbedrohliche herpetische Infektionen werden bei Patienten mit kongenitaler und erworbener Immunschwäche, bei Patienten mit Mangelernährung und bei HIV-Infizierten festgestellt [7]. Vermehrte rezurrente Herpes-Infektionen sind Folge der Immunsuppression von abwehrgeschwächten Patienten [61]. Mukokutane Reaktivierungen sind schwerer in der Symptomatik, oft in ihrer Dauer verlängert, assoziiert mit verlängertem Virusshedding, zeigen eine verzögerte Abheilung und reagieren unzulänglich auf therapeutische Ansätze [62]. Als Erreger kommen sowohl HSV-1 als auch HSV-2 vor [16]. Häufig werden beim immunschwachen Patienten persistierende, großflächige erosiv-ulzerierende und nekrotisierende Herpesläsionen festgestellt [63]. Bei langer Persistenz der Effloreszenzen können sogar atypische papulöse und warzenförmige Knötchen beobachtet werden, die differentialdiagnostisch abgeklärt werden müssen [16].

#### **1.6.8.1 HSV und HIV**

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass eine HSV-2 Seropositivität das Risiko einer HIV Infektion erhöht [64-66]. HSV-2 Infizierte tragen das 2 bis 4fache Risiko HIV zu akquirieren [67]. Die HIV Transmission wird durch das Vorhandensein von genitalen Ulzera eines Herpes genitalis erleichtert. Es wird angenommen, dass HSV-Regulatorproteine die HIV-Replikation steigern [5, 64]. In herpetischen Läsionen sammeln sich so verstärkt HIV-infizierte CD-4 Zellen [68]. Daraus folgt ein erhöhtes HIV-Shedding an der Schleimhautoberfläche [69]. Es wird diskutiert, dass eine HSV-HIV-Interaktion auch bei asymptomatischer HSV-Reaktivierung eine Rolle spielt [67, 68]. HSV-HIV-Koinfizierte weisen eine Korrelation zwischen kurz- und langfristiger Immunschwächung und gesteigerter HSV-Rezidivrate auf [7].

## 1.7 Diagnostik

Herpetische Infektionen lassen sich zu einem Großteil mittels klinischer Untersuchung diagnostizieren [3]. Orofaziale rezidivierende Infektionen sind durch ihre Prodromalsymptome und die klinisch erkennbaren Effloreszenzen gut von anderen Erkrankungen abzugrenzen und benötigen selten zusätzliche diagnostische Verfahren. Orofaziale Primärinfektionen, das Rezidiv des Herpes genitalis und das Eczema herpeticatum können mit einer Reihe anderer klinischer Bilder verwechselt werden (siehe Tabelle 1.7-1).

**Tabelle 1.7-1 Differentialdiagnosen**

HSV assoziierte Erkrankung		klinische Differentialdiagnosen
<i>Primäre orofaziale Infektion</i>	Gingivostomatitis herpetica Pharyngitis herpetica	Candidiasis; Erythema exsudativum multiforme;  Herpangina
<i>Rekurrente orofaziale Infektion</i>	Herpes labialis	intraoraler Herpes zoster; rekurrente minore labiale Aphthose
<i>Primäre genitale Infektion</i>	Herpes genitalis	Vulvitis/Balanitis durch Candida albicans; Herpes zoster; Erythema exsudativum multiforme; Mollusca contagiosa; bullöse Dermatosen; Trauma nach Kohabitation
<i>Rekurrente genitale Infektion</i>	Herpes genitalis	Morbus Behçet; 1.Stadium Syphilis; Morbus Crohn; Psoriasis vulgaris; Lichen ruber planus; Morbus Reiter; Arzneimittelexanthem
<i>Kutane Infektion</i>	Eczema herpeticatum	andere disseminierte Virusinfektionen: Eczema vaccinatum, Varizelleninfektion des Neurodermitikers; Zoster generalisatus des immunsupprimierten Patienten; papulonekrotische Vaskulitis allergica; ausgedehnte Impetigo

Reicht die klinische Untersuchung zur Diagnosefindung nicht aus weil zum Beispiel atypische Läsionen vorherrschen, dann sollten weiterführende diagnostische Verfahren zur Anwendung kommen [37]. Diese sind der indirekte Virusnachweis mittels Tzanck-Test, der Virusnachweis in

Viruskultur, Antikörpernachweise durch Immunfluoreszenztests und Enzymimmunoassays, serologische Assays und der Virusgenomnachweis via PCR.

### **1.7.1 Tzanck-Test**

Als einfache und rasche Methode steht die exfoliative Zytologie (Tzanck-Test) zur Verfügung. Dieser Test kann nicht zwischen HSV-1, HSV-2 und VZV differenzieren, ist jedoch für eine schnelle Orientierung bezüglich einer möglichen antiviralen Therapie und weiteren spezifischeren Nachweismethoden geeignet. Die hierbei angewandte Giemsa-Färbung von Abstrichen vom Grund frischer Bläschen zeigt charakteristische Riesenzellen oder intranukleäre Einschlusskörperchen [70, 71].

### **1.7.2 Viruskultur**

Ein Virusnachweis kann mittels Viruskultur erbracht werden. Diese Prozedur beinhaltet die Entnahme von Flüssigkeit aus einem intakten Vesikel und Übertragung derselben auf eine Zellkultur. Die Viren lösen in den Zellkulturen einen unterm Lichtmikroskop gut erkennbaren zytopathischen Effekt aus. Die Virusisolation in Zellkultur ist jedoch sehr zeitaufwendig, da erst nach 3-5 Tagen ein Ergebnis vorliegt [34, 70].

### **1.7.3 Immunfluoreszenztest und Enzymimmunoassay**

Durch Immunfluoreszenztests und Enzymimmunoassays können typenspezifische Antikörper bestimmt werden. Mit Hilfe dieser Methoden lassen sich latente beziehungsweise inapparente HSV-1 und HSV-2 Infektionen erkennen. Des Weiteren können virale Antigene detektiert werden und in Viruskultur isolierte Viren typifiziert werden. Ein Vorteil ist das relativ rasche Vorliegen des Untersuchungsergebnisses [16].

### **1.7.4 Serologisches Assay**

Eine Abgrenzung zwischen Primärinfektion und Reaktivierung ist durch die Serokonversion der IgM- und IgG-Antikörper in serologischen Tests möglich. Serologische Assays sind indiziert, wenn Zellkultur und PCR-Analysen unmöglich oder nicht diagnoseerweiternd sind. Dies ist der Fall bei rekurrenten Infektionen, abheilenden Läsionen oder dem Fehlen von symptomatischen Läsionen. Aufgrund der verspäteten humoralen Antwort sind die HSV-Antikörper erst mit Verzögerung nachweisbar, verbleiben dann aber ein Leben lang. Eine Primärinfektion erkennt man am Fehlen der HSV-Antikörper im akuten Serum, dem Auftreten von HSV-spezifischen IgM und/oder des 4-fachen Anstiegs des IgGs während der Rekonvaleszenz. Eine Reaktivierung ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein der anti-HSV-IgGs im akuten Serum, dem Auftreten von HSV-spezifischen IgM und dem Anstieg des anti-HSV-IgGs während der

Genesungszeit. Da der serologische Test diagnostisch nur verzögert auswertbar ist, wird er nicht als Routineuntersuchung eingesetzt. Er wird hauptsächlich zur Abschätzung des Infektionsrisikos von prädisponierten Personen wie Partnern und immunsupprimierten Patienten angewandt [6, 16].

### **1.7.5 PCR**

Die größte Empfindlichkeit bei der Detektion einer HS-Virenlast hat die Polymerasekettenreaktion (PCR). Dabei wird virale DNS nachgewiesen. Diese Methode wird hauptsächlich bei der Liquordiagnostik genutzt, bei der andere Methoden nur begrenzt zur Verfügung stehen. Sie ist die sensitivste Methode des Virusnachweises [34, 72].

## **1.8 Therapie**

Die Therapie von Herpes simplex Infektionen setzt sich zusammen aus einer unspezifischen symptomatischen Therapie und einer spezifischen antiviralen Therapie. Abhängig von den vorherrschenden Symptomen umfasst die unspezifische Therapie Analgetika, Antiphlogistika, nicht steroidale Antirheumatika, Antipyretika, externe Antiseptika in Form von antiseptischen Mundspülungen, Sitzbädern, Providon-Iod-Umschlägen und Schwarzteeumschlägen und palliative Kühltherapeutika [7]. Die Zielstellung der antiviralen Therapie ist eine Hemmung der Virusreplikation, die Verkürzung der Schmerzdauer und die Unterbindung von schweren systemischen Komplikationen. Bei rezidivierenden Erkrankungen steht die Verkürzung der Krankheitsdauer und der viralen Ausscheidungszeit im Vordergrund. Subklinische inapparente Infektionen erhalten keine Therapie [16].

Es stehen für die antivirale Therapie verschiedene Virustatika zur Verfügung: Aciclovir, als Leitsubstanz; Valaciclovir, ein Valylester von Aciclovir mit einer erhöhten Bioverfügbarkeit; Ganciclovir, welches eine gute Wirksamkeit zeigt, jedoch toxischer ist als Aciclovir; Penciclovir, das jedoch nicht oral anwendbar ist; Famciclovir, die orale Darreichungsform von Penciclovir und Foscarnet [11].

### **1.8.1 Aciclovir und Valaciclovir**

Aciclovir ist ein Nucleosid-Derivat, welches die Virus-DNS-Synthese hemmt. Wird das Nukleotidanalogon in eine entstehende Virusnukleinsäure eingebaut, kann kein weiterer Baustein mehr binden, da die Ringstruktur des Acycloguanosins nicht vollständig ist und die zur

Bindung benötigte 3'-OH-Gruppe fehlt. Dieser Vorgang beschränkt sich auf die virusinfizierte Zelle, da vor Einsatz der Virus-DNS-Polymerase das Aciclovir phosphoryliert werden muss. Die erste Phosphorylierung des Aciclovirs kann jedoch nur durch die virusspezifische Thymidinkinase erfolgen. Resistenzen gegen Aciclovir sind häufig in einem Fehlen der virusspezifischen Thymidinkinase begründet. Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir beträgt nur 10-20%. Valaciclovir, ein Aciclovir-Prodrug, hat eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit und wird in der Leber zu Aciclovir metabolisiert [73].

### **1.8.2 Penciclovir und Fanciclovir**

Penciclovir ist wie Aciclovir ein Nucleosidanalogen, welches auch virustatisch wirkt. Penciclovirtriphosphat hemmt kompetitiv die virale DNS-Polymerase und führt wie Aciclovir nach Einbau in die virale DNS zum Kettenabbruch. Anders als bei Aciclovir erreicht Penciclovir eine bis zu zehnfach höhere Konzentration in der Zelle. Jedoch ist Penciclovir nicht zur oralen Therapie geeignet, da es nicht resorbiert wird. Als orale Darreichungsform steht Fanciclovir zur Verfügung, ein Prodrug des Penciclovirs, welches im Organismus zu Penciclovir metabolisiert wird [74, 75].

### **1.8.3 Foscarnet**

Foscarnet wird bei Aciclovirresistenz eingesetzt. Es handelt sich hierbei um ein Pyrophosphatanalogen, welches durch Blockade der Pyrophosphatbindungsstelle die Virus-DNS-Polymerase selektiv inhibiert. Es ist nephrotoxisch. Während der Verabreichung muss auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Resistenzen gegen Foscarnet sind selten und hauptsächlich in einer Mutation der viralen DNS-Polymerase begründet [76].

Antivirale Therapieansätze können keine Heilung der HSV-Erkrankung erreichen, jedoch die Regeneration positiv beeinflussen. Der derzeitige Ansatz der Behandlungsplanung zielt nicht auf die Eradikation des Erregers, sondern vor allem auf die Prävention einer Transmission, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Linderung der Symptome und das Vorantreiben der Heilung. Die Verringerung der Reaktivierungsanzahl ist therapeutisch jedoch nicht sicher erreichbar.

Man kann Virustatika topisch, per os und intravenös verabreichen [32].

### **1.8.4 Topische Anwendung**

Topische aciclovirhaltige und penciclovirhaltige Cremes werden vor allem in der Therapie des rekurrenten Herpes labialis angewandt. Jedoch ist die Effektivität des topischen Therapeutikums

begrenzt durch seine Fähigkeit die Hautoberfläche zu durchdringen. Die Bioverfügbarkeit liegt etwa bei 15-30%. Daher rührt die geringe Wirksamkeit dieser Cremes trotz häufigen Auftragens [11].

### **1.8.5 Orale Verabreichung**

Verglichen mit der topischen Virustatikagabe erlaubt die orale Applikation eine systemische Wirkung. Damit werden ein schnellerer Zugang zum Replikationsort und eine höhere Bioverfügbarkeit erreicht. Dies führt zu einer Dosisreduzierung und einer verbesserten Patientencompliance. Orale Virustatika können sowohl als episodische Therapie als auch als präventive Suppressionstherapie eingesetzt werden. Schwere orofaziale Läsionen, häufige Reaktivierungen des Herpes genitalis und zum Teil auch Primärinfektionen von HSV-1 und HSV-2 sind hiermit therapierbar [77].

### **1.8.6 Intravenöse Gabe**

Schwere Erkrankungen wie HSV-1- und HSV-2-Primärinfektionen, das Eczema herpeticum, die Herpesenzephalitis, die Herpesmeningitis, der neonatale Herpes, Herpesinfektionen beim Immunsupprimierten und HIV-Erkrankten und disseminierte HSV-Infektion mit Organbefall werden mit einem intravenösen Virustatikum therapiert. Im Vergleich zur oralen Therapie, bei der die Wirksamkeit durch das sehr variable Resorptionsverhalten im Gastrointestinaltrakt eingeschränkt ist, zeigt das parenteral gegebene Virustatikum eine gute Wirksamkeit bei einer Halbwertszeit von knapp 3 Stunden.

Aciclovirresistente Infektionen, die selten sind, jedoch gelegentlich beim Immunsupprimierten auftreten, können mit Foscarnet intravenös behandelt werden [11, 32].

## 1.9 Zielsetzung

Die Herpes simplex Virus Erkrankungen sind schon früh beschrieben worden. Bereits Hippokrates beschäftigte sich mit den HSV-induzierten Erkrankungen [78]. Der Begriff Herpes leitet sich vom griechischen herpein, kriechen ab.

Herpes simplex Viren treten ubiquitär auf. Durch Wechselwirkungen mit anderen, neueren Geißeln der Menschheit wie zum Beispiel HIV bleibt das Thema aktuell. Jedoch unterliegt die wissenschaftliche Forschung einer ständigen Anpassung und Entwicklung. Ergebnisse und Fortschritte werden heute vermehrt elektronisch zugänglich gemacht und stehen einer wachsenden Anzahl von Wissenschaftlern in Internetdatenbanken zur Verfügung. Im medizinischen Bereich haben sich vor allem das Web of Science von Thomson Reuters und die PubMed-Online Datenbank der United States National Library of Medicine etabliert.

Ziel der Arbeit ist eine szientometrische Datenanalyse der wissenschaftlichen Forschung (Publikationen) zum Thema des Herpes simplex Virus. Durch umfassende Analysen unter definierten Gesichtspunkten werden diese Daten zuerst quantitativ ausgewertet, um darauf aufbauend qualitative Aussagen treffen zu können.

Die Arbeit widmet sich:

- ❖ der Darstellung und Untersuchung der quantitativen Forschungsaktivität zum Thema Herpes simplex Virus im Zeitraum von 1900 bis 2007
- ❖ der Analyse und Gegenüberstellung der Publikationszahlen in Abhängigkeit vom geographischen Ursprung und die Darstellung dieser Verteilung durch eine Kartenanamorphote
- ❖ der Untersuchung von internationalen Kooperationen
- ❖ der Evaluierung der quantitativen Publikationsleistung nach Sprachzugehörigkeit, Erscheinungsformaten, Quellenzeitschriften und Institutionen
- ❖ der Darstellung und Untersuchung der Forschungsaktivität der Autoren, die am häufigsten zum Thema Herpes simplex Virus publiziert haben, unter besonderer Berücksichtigung von Erst- und Seniorautorenschaften

- ❖ der Analyse der Zitierungsanzahl und Zitationsrate unter mehreren Gesichtspunkten, um hieraus eine qualitative Einschätzung der Wahrnehmung und Wirkung in der Fachöffentlichkeit zu erlangen
- ❖ der detaillierten thematischen Begrenzung der Forschungsleistung zum Thema Herpes simplex Virus durch Untersuchung nach Themenschwerpunkten wie Kategorien, Subheadings, Krankheitsbildern, Diagnoseoptionen und Therapieansätzen

## **2. Methodik**

### **2.1 Datenquellen**

Als Datenquellen dieser Arbeit werden die Online Datenbank Web of Science von Thomson Reuters und die Online Datenbank PubMed der United States National Library of Medicine verwendet.

#### **2.1.1 Web of Science**

Das Web of Science ist Teil des 2002 eingeführten ISI Web of Knowledge, welches von Thomson Reuters als multidisziplinäre Suchplattform betrieben wird. Historisch geht das ISI Web of Knowledge auf Eugene Garfield zurück, der 1955 das Institute for Scientific Information (ISI) gründete und damit die Grundlage für eine der bedeutendsten biomedizinischen Datenbanken schuf. Im Jahr 1992 übernahm die Thomson Corporation das Institute for Scientific Information und benannte es 2004 in Thomson Scientific um. Mit der Fusion der Thomson Corporation und Reuters Group PLC 2008 wurde daraus Thomson Reuters [79, 80].

Das Web of Science erfasst mehr als 10.000 Zeitschriften in 256 Kategorien. Des Weiteren beinhaltet es mehr als 110.000 Veröffentlichungen von wissenschaftlichen Konferenzen, Symposien etc. Durch den multidisziplinären Aufbau stammen die berücksichtigten Veröffentlichungen aus den verschiedenen Fachbereichen wie Medizin, Naturwissenschaft, Sozialwissenschaft, Kunstwissenschaft sowie Geisteswissenschaft. Die Publikationen und ihre Zitationen können teilweise bis 1900 zurückverfolgt werden. Die Voraussetzung zur Aufnahme in die Datenbank ist die Erfüllung folgender Aufnahmekriterien:

Regelmäßiger und fristgerechter Erscheinungszyklus, vollständige bibliographische Angaben, Angabe von Keywords, Titel und englischsprachiger Abstract. Ein Teil des Web of Science ist der Science Citation Index. Er stellt die erste und bekannteste Zitationsdatenbank dar [81]. Die vielfältigen Such- und Auswahlfunktionen des Web of Science ermöglichten die Datenerhebung dieser Arbeit.

### **2.1.2 PubMed-Online Datenbank**

PubMed ist die Online Datenbank der United States National Library of Medicine. Als Service bietet sie die Recherche und Verlinkung zu hauptsächlich naturwissenschaftlichen und medizinischen Artikeln. Veröffentlichungen von 1950 bis heute sind in der Mehrzahl verzeichnet. Mit der elektronischen Fassung des 1879 begründeten Index Medicus, des Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), ermöglicht PubMed die kostenfreie Recherche in einer bibliographischen medizinischen Referenzdatenbank.

In der PubMed Datenbank hat MEDLINE den größten Anteil. Annähernd 5.200 Zeitschriften sind hier erfasst. Werktäglich wächst die verfügbare Anzahl an Artikeln um 2.000 - 4.000 an. Allein 2007 kamen über 670.000 Referenzen hinzu. In MEDLINE zusammengetragene Artikel werden festgelegten Untertiteln zugeordnet, den Medical Subject Headings (MeSH). Täglich werden neue PubMed Artikel von speziell ausgebildeten Mitarbeitern mit MeSH Schlagwörtern versehen. Es existierten mehr als 24.000 MeSH Termini, die hierarchisch unterteilt sind. Durch diese strukturierte Vorsortierung wird die thematische Suche innerhalb der Datenbank erleichtert [82].

## **2.2 Allgemeine Suchstrategien**

Die Recherche wird mit dem Suchterminus „Herpes simplex“ durchgeführt. Es wird als obere zeitliche Limitierung der 31.12.2007 festgelegt. Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum vom 25.01.2008 bis zum 19.08.2008.

### **2.2.1 Suchstrategien im Web of Science**

Mittels des Suchbegriffes und der zeitlichen Limitierung bis einschließlich 2007 wird die Suche im Web of Science durchgeführt. Es gehen nur abgeschlossene Jahre in die Recherche ein. Alle zur Verfügung stehenden Datenbanken werden berücksichtigt. In die Suche wurden Titel, Abstract und Keywords miteinbezogen.

Die Ergebnisse der Recherche werden anschließend mittels der Analysefunktion des Web of Science auf das Publikationsjahr, die verwendete Sprache, den Dokumententyp, das Herkunftsland, das Themengebiet, die Quellenzeitschrift, die federführende Institution und die

Autoren untersucht. Für die weiterführende Analyse der Ergebnisse bezüglich ihrer Zitationen und der Zitationsrate wird der Citation Report genutzt. Dieser kann bis zu 10.000 Resultate simultan untersuchen. Ergebnisse mit mehr als 10.000 Resultaten werden durch zeitliche Einschränkung aufgeteilt.

### **2.2.2 Suchstrategien in der PubMed-Online Datenbank**

Auch bei der Arbeit mit dieser Datenbank wird der unter 2.2 genannte Suchterminus verwendet. Die zeitliche Limitierung wird über die Limits-Funktion in die Untergruppe *Dates*, im Bereich *published in the last* eingegeben. Daraus ergibt sich folgender Suchmodus, welcher über die Details-Funktion abgerufen werden kann:

```
"herpes simplex"[All Fields] AND ("1"[PDAT] : "2007/12/31"[PDAT])
```

Die Suche berücksichtigt demnach alle Artikel, die „Herpes simplex“ in irgendeinem Textfeld aufweisen und im zeitlichen Limit liegen.

## **2.3 Erweiterte Suchstrategien**

### **2.3.1 Vergleich der Trefferzahlen im Web of Science und PubMed**

Die Recherche erfolgt wie unter 2.2.1 und 2.2.2 erläutert. Die Suche wurde am 04.03.2008 durchgeführt.

### **2.3.2 Analyse der Veröffentlichungen nach Publikationsjahren**

Nach der unter 2.2.1 vorgestellten Suchstrategie werden die Veröffentlichungen über die Analysefunktion nach dem Erscheinungsjahr untersucht. Die Erhebung der Daten erfolgte am 08.02.2008.

### **2.3.3 Ermittlung der verwendeten Sprachen**

Hierbei werden die Ergebnisse unter Verwendung der in 2.2.1 erläuterten Methodik bezüglich ihrer Sprachzugehörigkeit ausgewertet. Die Datenerhebung fand am 08.02.2008 statt.

#### **2.3.4 Untersuchung der Publikationen nach Erscheinungsformat**

Die Veröffentlichungen werden anhand der in 2.2.1 dargestellten Suchstrategie verarbeitet und nach ihrer Veröffentlichungsart hin untersucht. Die Untersuchung fand am 08.02.2008 statt.

#### **2.3.5 Zuordnung der Veröffentlichungen zu ihren Herkunftsländern**

Die Suche erfolgt nach der unter 2.2.1 beschriebenen Suchstrategie. Veröffentlichungen aus England, Wales, Schottland und Nordirland werden unter Großbritannien zusammengefasst. Artikel aus Ländern, die heute nicht mehr existieren, werden bezüglich ihrer Autorenadresse eingesehen und so den heutigen geographischen Landesgrenzen zugeordnet. Dies betrifft Publikationen aus der ehemaligen Sowjetunion, der Tschechoslowakei sowie Jugoslawien. Artikel der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik werden zu den Veröffentlichungen der Bundesrepublik Deutschland gezählt. Die Publikation aus Hongkong wird der Volksrepublik China zugeschrieben. Die letzte Aktualisierung der Daten erfolgte am 08.02.2008.

#### **2.3.6 Untersuchung nach federführenden Institutionen**

Wie in Abschnitt 2.2.1 aufgeführt, werden die Daten nach verantwortlich zeichnenden Institutionen untersucht. In die Datenerfassung miteinbezogen werden diejenigen Institutionen, die mehr als 130 Artikel auf sich vereinigen können. Die Recherche fand am 08.02.2008 statt.

#### **2.3.7 Ermittlung der produktivsten Autoren**

Ausgehend von der unter 2.2.1 beschriebenen Suchstrategie beginnt die Ermittlung der produktivsten Autoren. Nach Erhebung dieser Daten, werden von den ausgewählten Autoren alle Publikationen bezüglich ihrer Erst- beziehungsweise Seniorautorenschaft eingesehen und in einer Tabelle verarbeitet. Des Weiteren werden die Zitierungen und die Zitationsrate über die Citation Report Option erfasst. Die Suche erfolgte am 08.02.2008.

### 2.3.8 Analyse der Publikationen nach Quellen

Nach der unter 2.2.1 vorgestellten Suchsystematik werden die Publikationen auf den Ort ihrer Veröffentlichung untersucht. Dabei werden die Fachzeitschriften mit mehr als 300 Artikeln ermittelt und deren Impact-Faktoren bestimmt. Die Datenanalyse fand am 15.02.2008 statt.

#### 2.3.8.1 Exkurs: Der Impact-Faktor

Der Impact-Faktor ist eine im ISI Web of Knowledge generierte Zahl, die die Beurteilung der Qualität einer wissenschaftlichen Zeitschrift erleichtern soll. Er ist ein einfaches quantitativ beschreibendes Maß für die Publikations- und Zitationsleistung innerhalb einer Zeitschrift und soll die Bedeutung einer Zeitschrift innerhalb ihres Fachgebietes abschätzbar machen. Diese Zahl basiert auf der Zitationshäufigkeit eines bestimmten Jahres für Artikel der vorherigen zwei Jahre in Abhängigkeit von der Gesamtpublikationsleistung der Zeitschrift innerhalb dieser vergangenen zwei Jahre.

Der Impact-Faktor (IF) einer Zeitschrift A im Jahr Y berechnet sich nach folgender Formel:

$$IF_A = \frac{\text{alle Zitationen in Y von Artikeln aus A während der Jahre } (Y - 1) \text{ und } (Y - 2)}{\text{Anzahl der zitierungsfähigen Artikel aus A in den Jahren } (Y - 1) \text{ und } (Y - 2)}$$

Die Berechnung des Impact-Faktors erfolgt einmal jährlich für alle im ISI Web of Knowledge berücksichtigten Zeitschriften. Seit 1999 ist die Veröffentlichung des Impact-Faktors im Journal Citation Report auch online verfügbar [83, 84].

### 2.3.9 Zitationsanalysen

#### 2.3.9.1 Zitierungen nach Erscheinungsjahren

Zuerst erfolgt eine Datenanalyse wie in 2.3.2 beschrieben nach Publikationsjahren. Danach werden die Veröffentlichungen eines jeden Jahres mittels des Citation Report auf deren Zitierungen hin untersucht. Dabei wird jede Publikation erfasst, die jemals eine der Veröffentlichung zum Thema Herpes simplex zitiert hat. Dies wird nach einzelnen Jahren aufgeschlüsselt aufgelistet. Da die Funktion des Citation Report nur für maximal 10.000 Resultate zur Verfügung steht, werden die Teilergebnisse in einer Tabelle zwischengespeichert und anschließend zusammenhängend analysiert. Die Analysen wurden am 04.03.2008 begonnen und am 19.08.2008 aktualisiert.

### **2.3.9.2 Zitationsrate der Publikationen pro Jahr**

Die Untersuchung geht von einer Datenakquirierung mittels der unter 2.3.2 dargestellten Suchstrategie aus. Anschließend werden die Artikel eines jeden Jahres via Citation Report auf deren Zitationsrate hin untersucht. Die Ergebnisse werden nach einzelnen Jahren aufgeschlüsselt aufgelistet. Die so ermittelte Zitationsrate entspricht dabei der durchschnittlichen Anzahl an Zitierungen pro Artikel im unter 2.2 beschriebenen Betrachtungszeitraum. Sie wird berechnet, indem die Summe der Zitationen eines Jahres durch die Anzahl der Publikationen des gleichen Jahres dividiert wird. Die Recherche fand am 15.02.2008 statt.

### **2.3.9.3 Untersuchung der am häufigsten zitierten Veröffentlichungen**

Anhand der unter 2.2.1 dargestellten Methodik werden alle Artikel zum Thema Herpes simplex aufgelistet. Es erfolgt eine Umsortierung dieser Liste über die *sort by* Funktion nach *times cited*. Hierbei werden die Publikationen nach ihrer Zitationshäufigkeit geordnet. Es folgt eine Identifizierung der 10 meistzitierten Artikel, welche in einer Tabelle mit ihrer Quellenzeitschrift, ihrem Erscheinungsjahr und dem ermittelten Impact-Faktor manuell zusammengestellt werden. Die Suche erfolgte am 28.03.2008.

### **2.3.9.4 Analyse der Zitierungen auf Länderebene**

Zuerst erfolgt die Datenerhebung nach der unter 2.3.5 erläuterten Suchsystematik nach Herkunftsländern. Jedes der zehn produktivsten Länder wird einzeln mit Hilfe des Citation Report bezüglich seiner Zitationen und seiner durchschnittlichen Zitationsrate untersucht. Für die Länder, die mehr als 10.000 Publikationen aufweisen, müssen die Artikel, aufgrund der Artikelbegrenzung des Citation Report im zweizeitigen Vorgehen analysiert werden. Die Gesamtzahl der Zitierungen wird in diesen Fällen durch einfache Addition ermittelt. Die durchschnittliche Zitationsrate dieser Länder ergibt sich durch Division der absoluten Zitierungsanzahl durch die Gesamtpublikationszahl. Die Recherche fand am 21.02.2008 statt.

## **2.3.10 Untersuchung der Veröffentlichungen nach Themenbereichen**

### **2.3.10.1 Analyse nach Themenkategorien**

Die Datenerhebung verläuft wie unter 2.2.1 beschrieben. Es werden die Fachbereiche ausgewählt, die mehr als 1.500 Veröffentlichungen aufweisen. Anschließend wird untersucht, welchen prozentualen Stellenwert diese Kategorien in den zehn Ländern mit den höchsten Publikationszahlen zum Thema Herpes simplex aufweisen. Die Analysen wurden am 08.02.2008 begonnen und letztmalig am 15.02.2008 aktualisiert.

### **2.3.10.2 Ermittlung von Subheadings**

Über die unter 2.2.2 beschriebene Strategie werden alle Herpes simplex relevanten Publikationen identifiziert. In einem weiteren Schritt erfolgt die Ermittlung der angewandten MeSH Subheadings. In der Datenbankwahl wird MeSH ausgewählt und als Suchterminus „Herpes simplex“ [mesh] angegeben. Nun wird ermittelt wie viele der Publikationen sich mit den jeweiligen Unterkategorien und dem Thema „Herpes simplex“ beschäftigen. Des Weiteren erfolgt die Untersuchung der Publikationsanzahl dieser Kategorien innerhalb der Jahrzehnte. Die Datenermittlung fand am 29.02.2008 statt.

### **2.3.10.3 HSV und klinische Erkrankungen**

Zur Analyse werden sowohl das Web of Science als auch die PubMed Online Datenbank herangezogen. Die Datensuche erfolgt nach den unter 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen Suchstrategien. Zusätzlich wird der Suchterminus mit den häufigsten klinischen Erkrankungsbildern über „AND“ kombiniert. Die in der englischen Literatur unterschiedlichen Benennungen werden berücksichtigt. Die Recherche wurde am 08.04.2008 durchgeführt.

### **2.3.10.4 HSV und Diagnoseoptionen**

Die Datenerhebung findet nach der unter 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen Methodik statt. Der Suchterminus wird mit den gängigsten Diagnoseoptionen über „AND“ verknüpft. Die in der englischen Literatur unterschiedlichen Bezeichnungen der einzelnen Diagnoseoptionen werden berücksichtigt. Die Suche wurde am 08.04.2008 begonnen und am 19.08.2008 letztmalig aktualisiert.

### **2.3.10.5 HSV und Therapieansätze**

Die Recherche verläuft wie unter 2.2.1 und 2.2.2 beschrieben. Es erfolgt eine Verbindung des Suchterms mit den häufigsten therapeutischen Wirkstoffen über „AND“. Beide in der englischen Literatur vorkommenden Schreibweisen der Wirkstoffe, wie beispielhaft an Acyclovir/Aciclovir gezeigt, werden berücksichtigt. Die Datenerhebung fand am 08.04.2008 statt.

## **2.4 Prozessierung der erhobenen Daten**

### **2.4.1 Allgemeine Sammlung, Verarbeitung und graphische Darstellung**

Alle Rohdaten aus den unterschiedlichen unter 2.2 und 2.3 beschriebenen Analysen werden in entsprechende Excel-Tabellen übertragen und verarbeitet. Mittels der in Excel integrierten Grafik-Option erfolgte die graphische Darstellung und Weiterverarbeitung.

### **2.4.2 Density Equalizing Maps**

Die Darstellung der Gewichtung bestimmter Variablen bezogen auf geografische Zeichnungen stellt eine immer wiederkehrende Herausforderung in der heutigen wissenschaftlichen Aufarbeitung dar. Hierzu bedient man sich der Density Equalizing Maps oder auch Kartenanamorphoten. Kartenanamorphoten sind kartografische Abbildungen, häufig von einzelnen Ländern oder der ganzen Welt, bei denen die Fläche eines Landes in Abhängigkeit von Datenwerten (= subject of interest) proportional vergrößert oder verkleinert wird. Solche Karten sind von entscheidender Bedeutung für die Visualisierung wissenschaftlicher Ergebnisse. Die topologischen Beziehungen bleiben zwar weitestgehend erhalten, die Darstellung dieser modifizierten Flächen hat jedoch ein verzerrtes Bild der ursprünglichen geografischen Karte zur Folge. Je nach Verzerrungsgrad wird das Wiederauffinden von Strukturen und somit die Interpretier- und Lesbarkeit erschwert. Des Weiteren ist die Berechnung der Karten abhängig von der Erstellungsmethodik häufig sehr zeit- und rechenleistungsaufwändig. Auch kann es unter Umständen zur Überlappung von Kartenanteilen kommen, wobei die Topologie empfindlich gestört wird.

### 2.4.2.1 Diffusionsbasierte Kartenanamorphoten

Im Gegensatz zu ihren Vorgängern basieren Diffusionskartenanamorphoten auf einer einfachen und schnellen Methode zur Erstellung. Inspiriert durch die Diffusion von Gasmolekülen haben Gastner und Newman eine neue Methodik entwickelt und 2004 vorgestellt. Als Vorteile erweisen sich hierbei die Schnelligkeit der Berechnung, die verbesserte Wahrung der Topologie und damit die intuitive Interpretierbarkeit der Karten. Komplexe Sachverhalte und Zusammenhänge können so optimal veranschaulicht werden [85].

### 2.4.3 Untersuchung von Kooperationen

In der wissenschaftlichen Forschung bilden Universitäten landesübergreifend Kooperationen, um ihre wissenschaftlichen und finanziellen Ressourcen zu bündeln und optimal einzusetzen. Im Institut für Arbeitsmedizin wurde ein Programm entwickelt, welches es erlaubt, aus den vom Web of Science über die *output records* Funktion ermittelten Daten, diejenigen herauszufiltern, die für die Kooperationen von Interesse sind. Das Programm liest die *plain text* Daten aus und erkennt aufgrund von Identifizierungs-codes zum Beispiel die Autorenadressen, die Artikelanfänge und das Publikationsjahr. Daraus wird eine Tabelle erstellt, welche die Artikelnummer, die Herkunftsländer der beteiligten Autoren und das Publikationsjahr enthält. Des Weiteren wird eine Tabelle generiert, die jedem Land aus dem Kartenmaterial zur Erstellung einer Kartenanamorphote eine Identifikationsnummer zuordnet. Aus diesen Daten erstellt das Programm eine Matrix, in der alle vorhandenen Länder horizontal und vertikal aufgeführt sind und jede Zusammenarbeit eingetragen wird. Diese in den jeweiligen Zellen ermittelte Summe ergibt die Anzahl der Kooperationen und ist in der Matrix ablesbar. Zur besseren Übersicht wird daraus eine Grafik erstellt. Die kooperierenden Länder werden graphisch nebeneinander angeordnet und durch Linien verbunden. Je häufiger Staaten miteinander kooperieren, umso breiter wird ihre Verbindungslinie gezeichnet. In der Grafik sind nur zusammenarbeitende Länder berücksichtigt, die einen, über eine Schwellenwertfunktion ermittelten, Kooperationswert überschreiten.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der Trefferzahlen in den Datenbanken Web of Science und PubMed

Unter Anwendung der unter 2.2.1 erläuterten Suchstrategie ergeben sich im Web of Science insgesamt 29.324 Treffer, die alle mit dem entsprechenden Suchbegriff verknüpft werden können. In der PubMed Online Datenbank sind zu der unter 2.2.2 beschriebenen Suchstrategie 32.220 Veröffentlichungen zu verzeichnen. Im PubMed können also insgesamt 9,8% mehr Publikationen identifiziert werden. (siehe Abbildung 3.1-1)

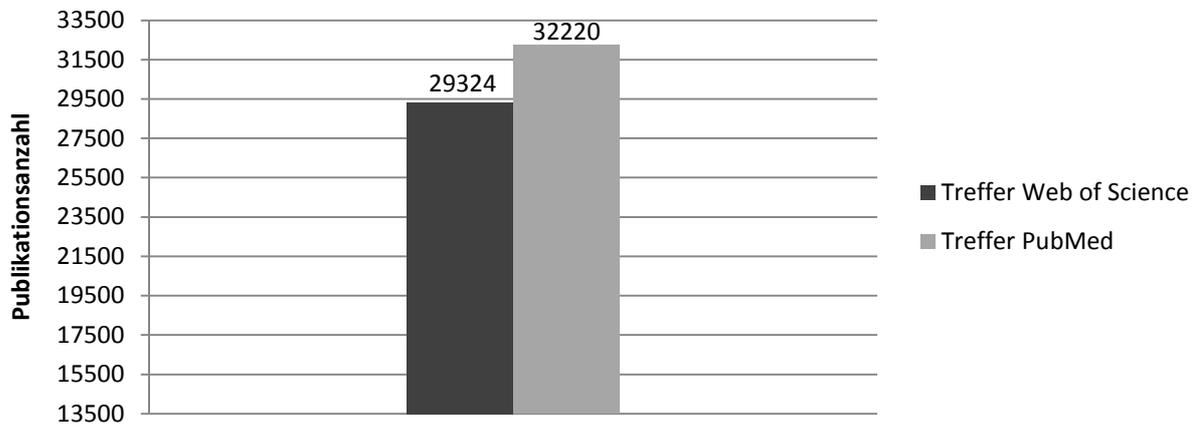


Abbildung 3.1-1 Trefferzahlen nach Recherche in den Datenbanken Web of Science und PubMed

### 3.2 Analyse der Veröffentlichungen nach Publikationszahlen

Die erste im Web of Science verzeichnete Publikation stammt aus dem Jahr 1925. Im *American Journal of Pathology* veröffentlicht E.W. Goodpasture einen Artikel unter dem Titel: *The axis-cylinders of peripheral nerves as portals of entry to the central nervous system for the virus of herpes simplex in experimentally infected rabbits*. Im folgenden Vierteljahrhundert steigt die Publikationsleistung nur langsam an, bis sie 1950 25 Veröffentlichungen erreicht. In dem nächsten Jahrzehnt verdoppelt sich die Publikationsleistung nahezu auf 48 Publikationen (1961). Bis 1971 steigert sich die Publikationsleistung nochmals um 162% auf 126 Veröffentlichungen. Zwischen 1970 und 1980 erfolgt ein fast linearer Anstieg auf ein in den 1980er Jahren stagnierendes Niveau um die 550 Publikationen jährlich. Zwischen 1990 und 1991 wird eine sprunghafte Zunahme auf 1.063 Veröffentlichungen beobachtet. Das Maximum der Publikationsleistung wird im Jahr 2000 (1331 Publikationen) erreicht. In den Folgejahren herrscht eine Stagnation auf hohem Niveau, wobei ein leichter Rückgang in den Veröffentlichungszahlen wahrnehmbar ist (siehe Abbildung 3.2-1).

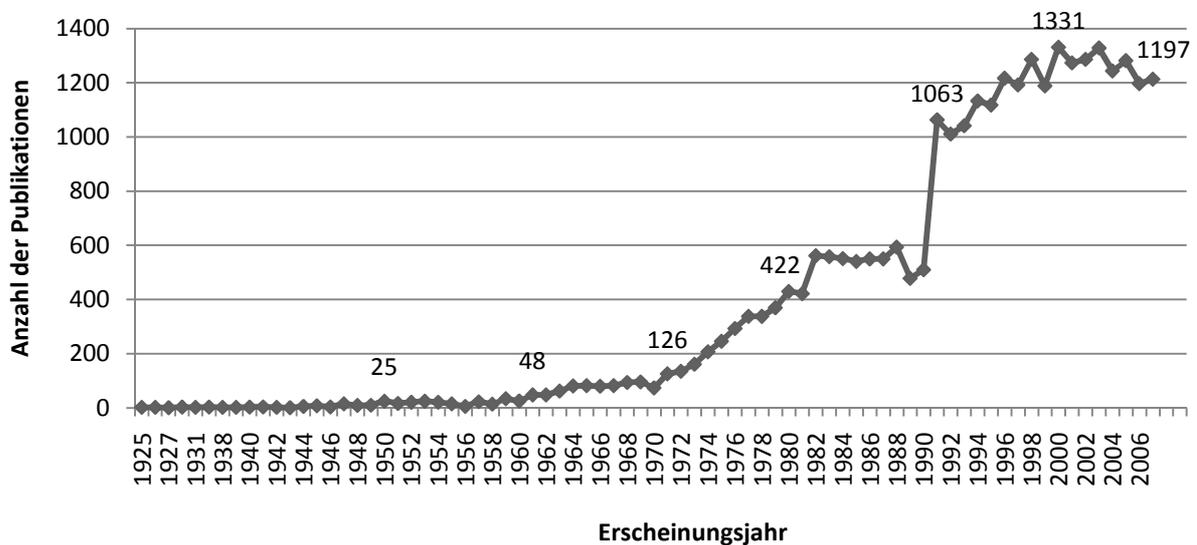


Abbildung 3.2-1 Anzahl der Publikationen in Abhängigkeit vom Erscheinungsjahr

Betrachtet man Abbildung 3.2-2 so wird dieser anschauliche Aufwärtstrend über den Beobachtungszeitraum gesehen noch deutlicher. Der Trend berechnet sich aus der Publikationsleistung eines Jahres im Verhältnis zu den Veröffentlichungszahlen des Vorjahres. Zur besseren Übersicht werden nur Anfangsjahre eines Jahrzehnts aufgeführt. Bis zum Jahr 2000 nehmen die Veröffentlichungszahlen in den Jahrzehnten kontinuierlich zu. Ab dem 21. Jahrhundert nimmt die Publikationszuwachsrate ab.

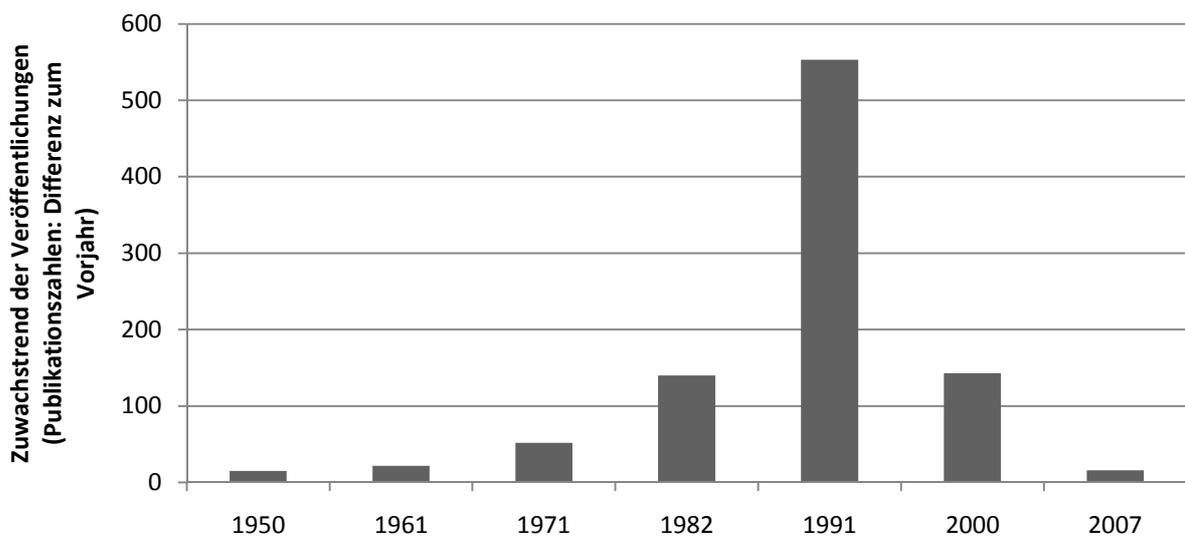


Abbildung 3.2-2 Publikationszuwachstrend im Jahrzehntabstand ab 1950

### 3.3 Ermittlung der verwendeten Sprachen

In insgesamt 16 verschiedenen Sprachen wurden die 29.324 im Web of Science verzeichneten Publikationen verfasst. Vorherrschend ist Englisch mit 96,7%. Weitere Sprachen sind *Deutsch*, *Französisch* und *Russisch*, die zwar mehr als 100 Veröffentlichungen vorweisen können, mit 1,3%, 0,9% und 0,5% jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die 12 ungenannten Sprachen (zum Beispiel *Spanisch*, *Italienisch*, *Chinesisch*) sind nur mit 0,6% an den Veröffentlichungen beteiligt und werden unter *Weitere* zusammengefasst (Schwellenwert <100 Publikationen pro Sprache) (siehe Abbildung 3.3-1).

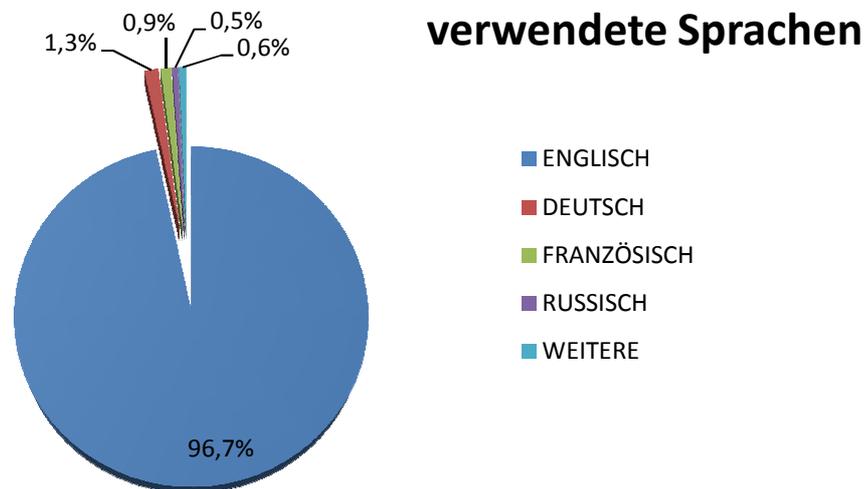


Abbildung 3.3-1 Prozentualer Anteil der verwendeten Sprachen

### 3.4 Untersuchung der Publikationen nach Erscheinungsformat

Bei der Untersuchung der Publikationen nach ihrem Erscheinungsformat können 15 verschiedene Veröffentlichungsarten identifiziert werden. Die meisten Publikationen werden als *article* veröffentlicht; insgesamt 76% nimmt diese Veröffentlichungsart ein. In großem Abstand folgt die Veröffentlichungsart *meeting abstract* mit 8,1% der Treffer. Das Erscheinungsformat *review* besitzt mit rund 7% den drittgrößten Anteil an den Publikationen. Rund 5% der Veröffentlichungen sind *notes*, knapp 3% beschäftigen sich als *letter* mit dem Thema Herpes simplex und 1% erscheint als *editorial material*. Die weiteren 9 Erscheinungsformate (zum Beispiel *discussion*, *book review*, *poetry*) haben einen Anteil von weniger als 0,5% an der Gesamtpublikationsanzahl und werden unter *Sonstige* zusammengefasst (Schwellenwert <100 Publikationen pro Erscheinungsformat). In Abbildung 3.4-1 werden die numerischen Anteile der unterschiedlichen Erscheinungsformate bildlich dargestellt.

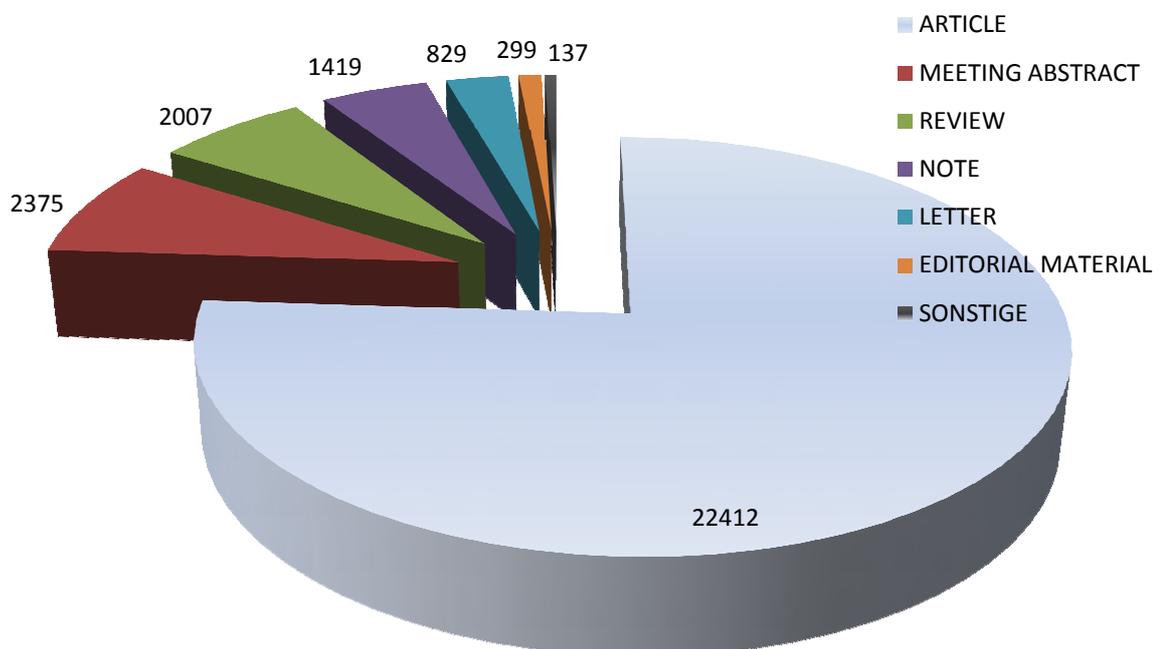


Abbildung 3.4-1 Numerischer Anteil der Erscheinungsformate an den Veröffentlichungen

In Abbildung 3.4-2 wird die Veränderung der Anteile der unterschiedlichen Erscheinungsformate innerhalb der Jahrzehnte dargestellt. Deutlich sichtbar ist, dass es im Laufe der Zeit eine numerische Zunahme in der Anzahl der Veröffentlichungsarten gibt. 1950 werden nur *article*, *meeting abstract* und *letter* verzeichnet, während zwei Jahrzehnte später schon alle unter 3.4 genannten Erscheinungsformate vertreten sind. Das Quellenformat *review* ist erstmals 1967 vorhanden und erst ab 1971 tritt es kontinuierlich als Veröffentlichungsart in Erscheinung. Der Anteil an *review* nimmt in den folgenden Jahrzehnten von 0,6% (1971) auf 11,2% (2006) weiter zu. Dagegen bleibt der Anteil der *article* seit dem Anstieg 1991 konstant oberhalb von 80%.

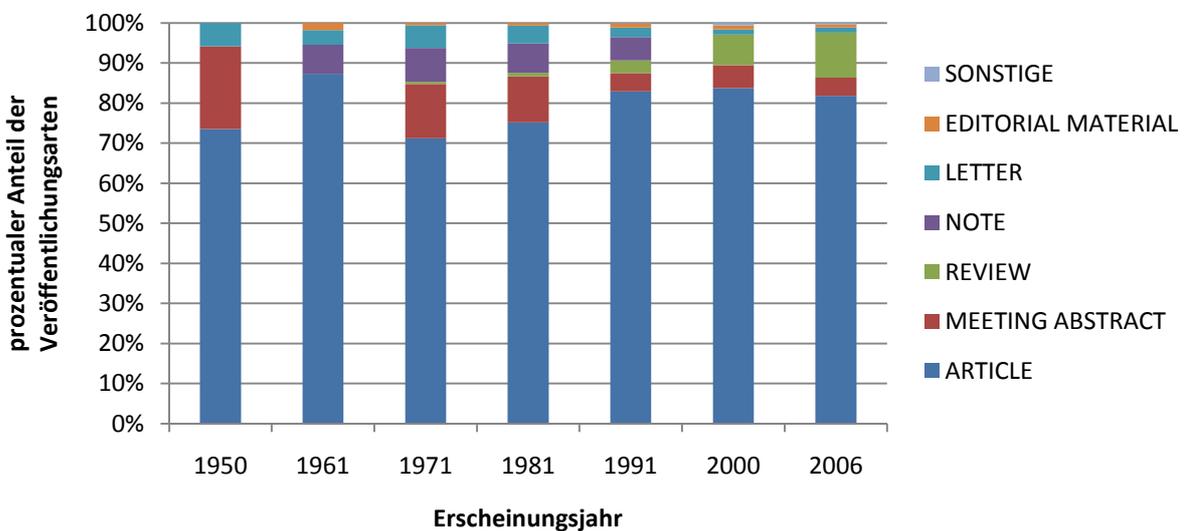


Abbildung 3.4-2 Prozentualer Anteil der Erscheinungsformate an den Veröffentlichungen im Jahrzehntabstand

### 3.5 Zuordnung der Veröffentlichungen zu ihren Herkunftsländern

An den 29.324 Veröffentlichungen sind insgesamt 134 Länder beteiligt. Es werden alle Artikel inklusive von Kooperationsarbeiten berücksichtigt. Allein 14.544 Publikationen werden der *USA* zugeschrieben. Das entspricht mit 49,5% knapp der Hälfte an der Gesamtveröffentlichungsanzahl. Mit großem Abstand folgen *Großbritannien* (11,1%), *Deutschland* (6,4%), *Japan* (6,3%), *Kanada* (4,2%), *Frankreich* (4%), *Italien* (2,8%), *Schweden* (2,2%), *Belgien* (2%), *Australien* (1,9%), die *Niederlande* (1,8%). Die verbleibenden 7,8% der Publikationen kommen aus insgesamt 123 Staaten, die jeweils weniger als 500 Publikationen für sich verbuchen können. Abbildung 3.5-1 zeigt die numerischen Werte der oben genannten Länder, die an mehr als 500 Veröffentlichungen beteiligt sind. Jedoch existieren 5.289 Artikel ohne nähere Informationen zum Herkunftsland.

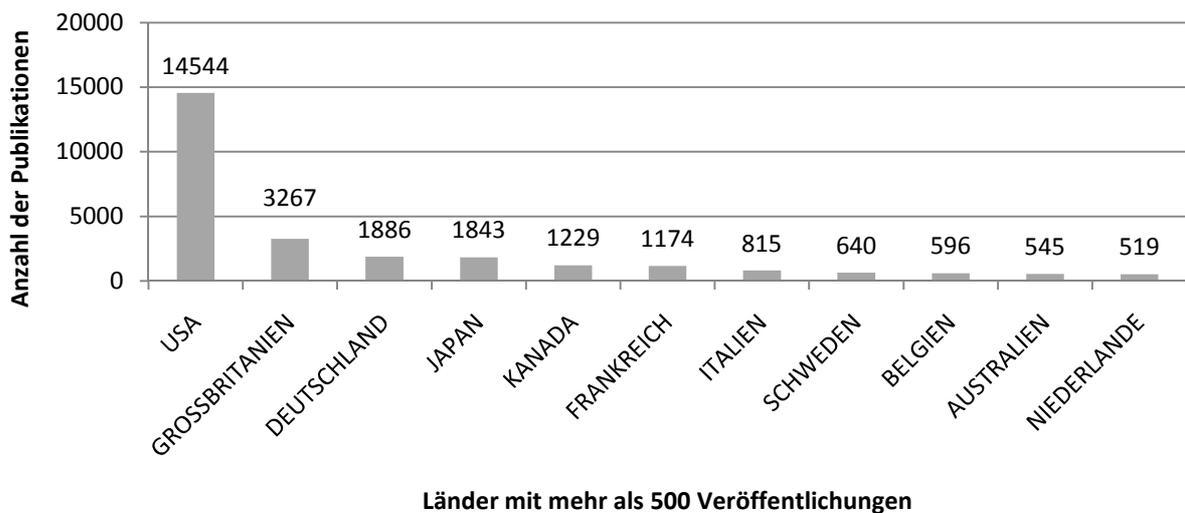


Abbildung 3.5-1 Anzahl der Publikationen der Staaten mit mehr als 500 Veröffentlichungen

In Abbildung 3.5-2 wird der zeitliche Verlauf der Publikationsleistung der Länder dargestellt, die zu mehr als  $\frac{3}{4}$  an den Gesamtveröffentlichungen partizipieren. Wie eben schon deutlich wurde, ist die *USA* überproportional stark vertreten. Von 1925 bis 1967 ist sie der einzige Staat, für den Veröffentlichungen verzeichnet sind. Das in Abschnitt 3.2 beschriebene 80er Jahre Plateau ist auch hier wiederzufinden. Nach dem straken Anstieg der Publikationen im Jahr 1991 erreicht die

Publikationsleistung der USA 1998 ihren Höhepunkt mit 698 Veröffentlichungen. In den Jahren danach erfolgt ein Rückgang der Publikationszahlen auf rund 600. Diese fallen 2007 weiter ab.

Großbritanniens Veröffentlichungen werden seit 1972 archiviert. In den 80er Jahren steigt die Publikationsleistung erstmals über 50 Veröffentlichungen pro Jahr und beläuft sich anschließend auf durchschnittlich 70 Veröffentlichungen pro Jahr. Nach einem deutlichen Anstieg 1991 beträgt die durchschnittliche Publikationsrate 130 jährlich. Auf niedrigerem Niveau kann man die gleiche Charakteristik auch für Deutschland feststellen.

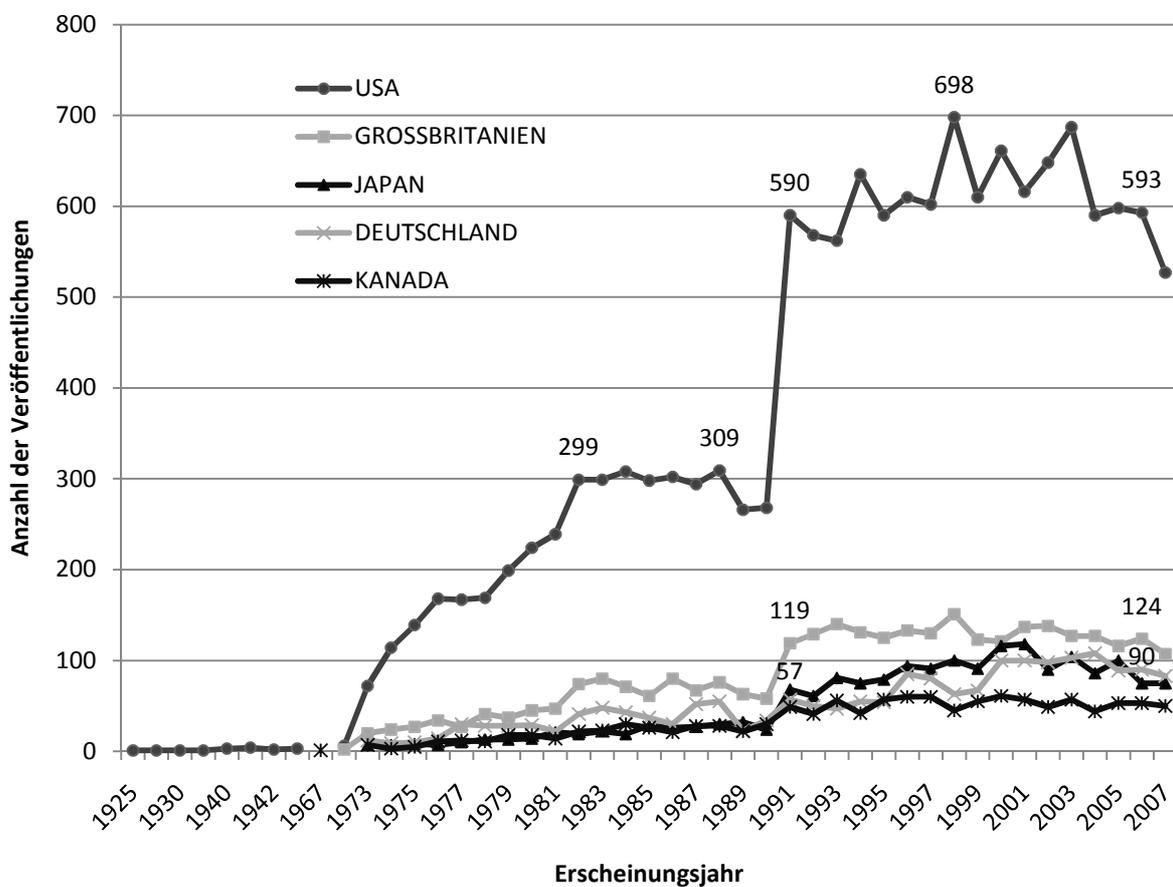


Abbildung 3.5-2 Jahresabhängige Darstellung der Veröffentlichungszahlen der Staaten, die über mehr als 3/4 des Gesamtpublikationsvolumens verfügen

### 3.5.1 Anamorphotische Darstellung der Publikationsleistung der Staaten der Welt

Die anamorphotisch veränderte Weltkarte (Abbildung 3.5-3) zeigt die Staaten der Welt in ihrer Größe verzerrt. Ein staatliches Territorium erscheint umso größer in Relation zum Rest, je mehr Publikationen für ein Land identifiziert werden können. Zusätzlich wird dieser Grenzverzerrungseffekt noch mittels einer Farbskala verstärkt. Sowohl farblich als auch im Größenverhältnis stechen die USA hervor. Ein deutlicher Größenzuwachs ist auch für die Staaten Zentraleuropas, Japan und Kanada sichtbar. Währenddessen mit der erheblichen Größenreduktion der Staaten Südamerikas, Afrikas und Asiens ganze Kontinente annähernd von der Weltkarte verschwinden.

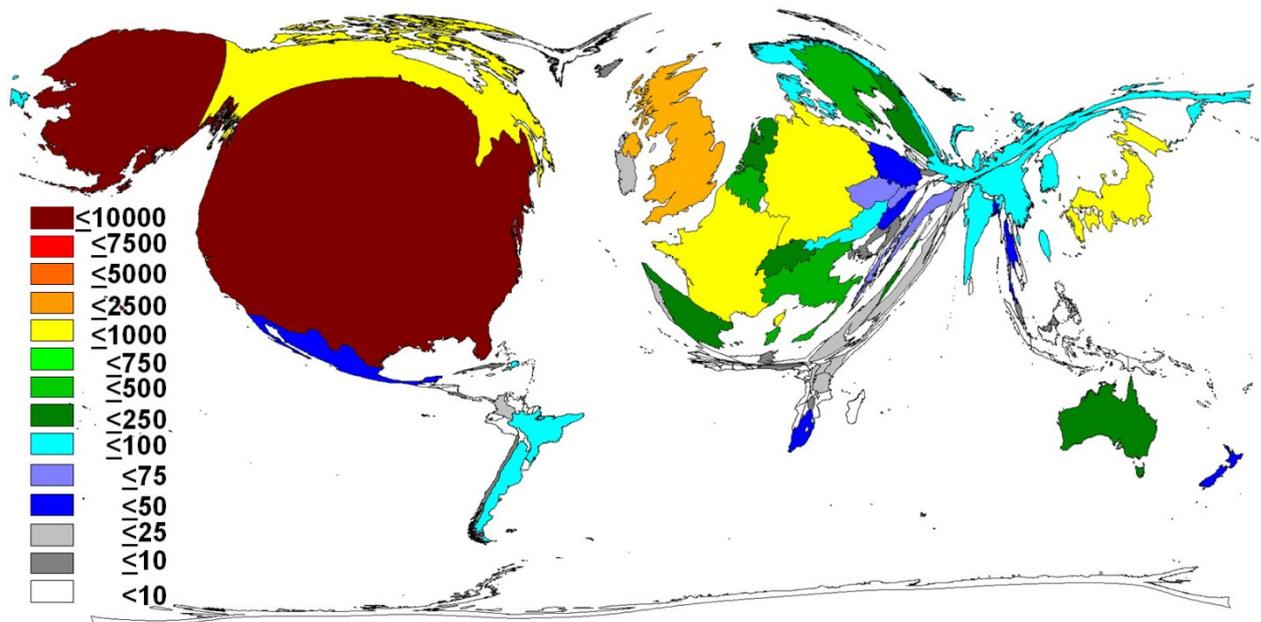


Abbildung 3.5-3 Anamorphotische Darstellung der Publikationsleistung der Staaten der Welt

### 3.5.2 Untersuchung nach Kooperationen zwischen den Ländern

Die nachstehende Abbildung 3.5-4 zeigt die Kooperationsaktivitäten der Länder der Welt untereinander. Hauptpartner bei der wissenschaftlichen Zusammenarbeit sind die USA. Ihre Kooperationspartner sind äußerst vielfältig und über den gesamten Globus verteilt. Ein besonders ergiebiges Zusammenwirken zeigt sich zwischen den USA und Großbritannien (338). Ein weiterer intensiver Kooperationspartner der USA ist Kanada mit 238 gemeinsamen Artikeln, dicht gefolgt von Japan (213) und Deutschland (198). Es besteht eine weitere enge wissenschaftliche Zusammenarbeit der USA mit Frankreich (144) und Italien (128). Aber auch Länder mit geringeren Publikationszahlen wie Belgien, die Niederlande, Australien und Schweden sind wissenschaftliche Forschungspartner der USA. Großbritannien erscheint in der Analyse als zweitgrößter Kooperationspartner. Neben den USA unterhält es vor allem europäische Partnerschaften: Frankreich (77), Deutschland (69), Belgien (47), Italien (46), die Niederlande (39) und Schweden (28). Großbritannien zeigt auch im englischen Sprachraum, Kanada (52) und Australien (30), intensive Kooperationen.

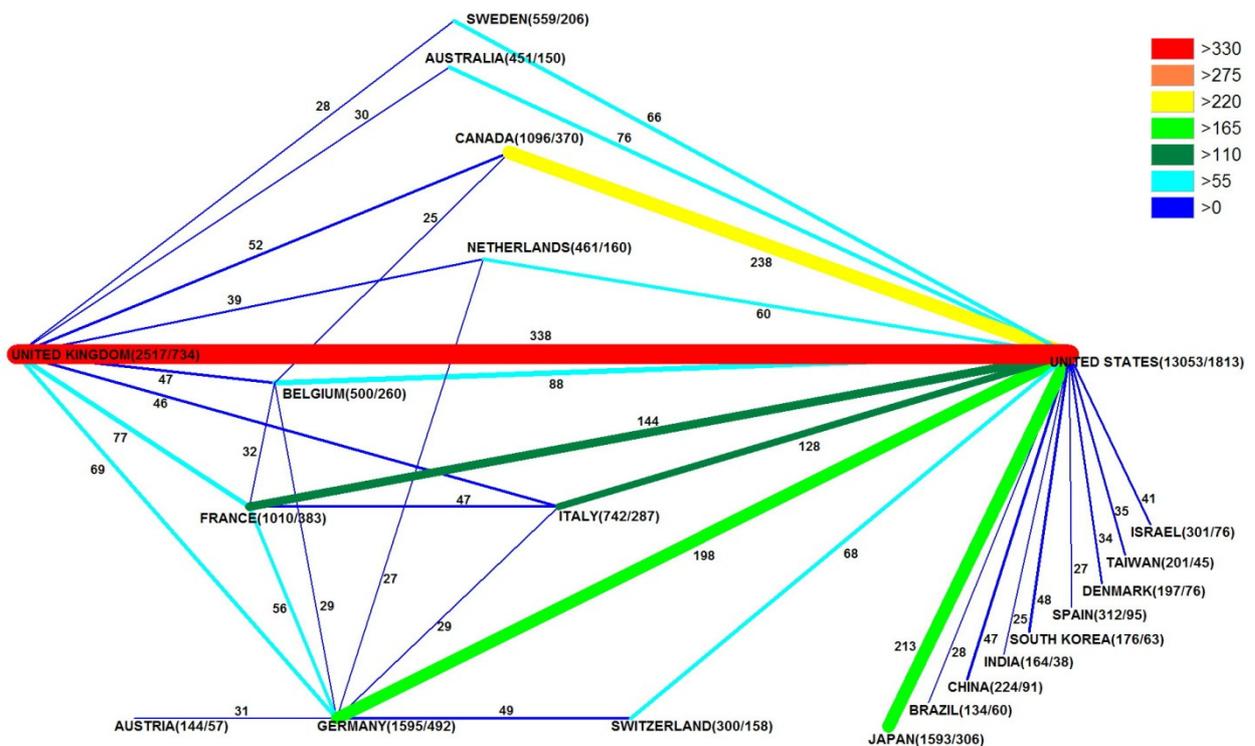


Abbildung 3.5-4 Kooperationen zwischen den Erscheinungsländern

### 3.6 Untersuchung nach federführenden Institutionen

Die federführenden Institutionen zum Thema Herpes simplex kommen nahezu ausschließlich aus der USA. Erst auf Platz 10 kann sich eine Universität aus Großbritannien behaupten (*University of Glasgow*). Mit großem Abstand befindet sich die *Harvard University* an erster Stelle. Ihr folgen die *Washington University*, die *University of Texas*, die *University of Chicago*, die *University of Pennsylvania*, die *University of Pittsburgh*, die *University of California* mit den Standorten San Francisco und Los Angeles, die *University of Alabama*, die *University of Glasgow*, die *Stanford University*, die *Johns Hopkins University* und die *Pennsylvania State University*. Ein Fünftel der Gesamtpublikationsleistung stammt aus diesen 12 Universitäten, die jede mehr als 300 Veröffentlichungen aufweist. In Abbildung 3.6-1 sind diese Institutionen graphisch dargestellt.

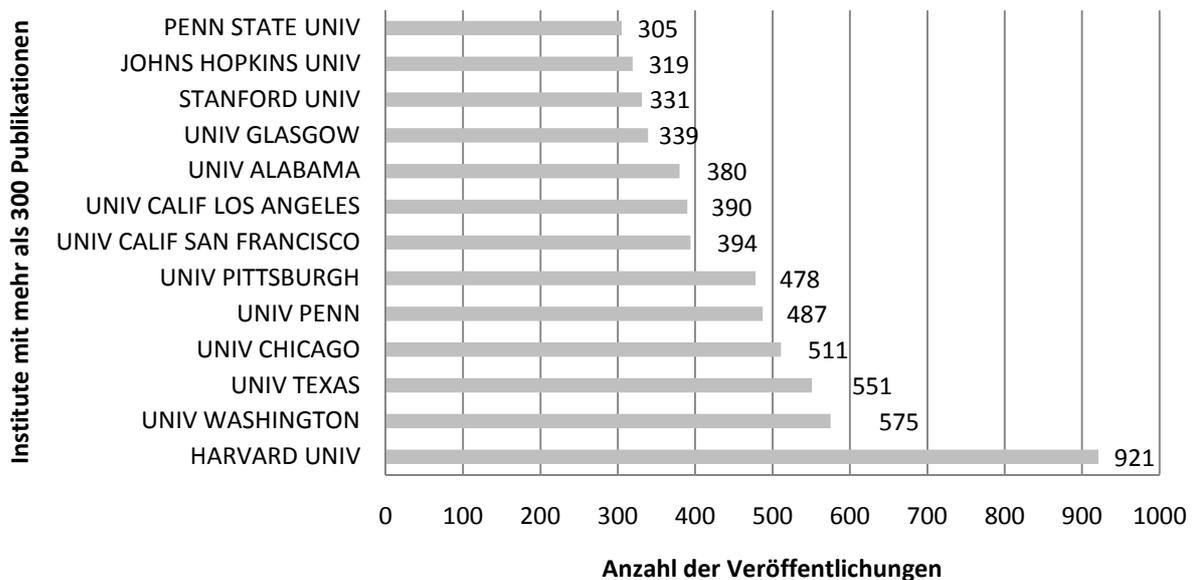


Abbildung 3.6-1 Anzahl der Veröffentlichungen der federführenden Institutionen

### 3.7 Ermittlung der produktivsten Autoren

Die produktivsten 500 Autoren aus aller Welt, die sich mit Themenbereich Herpes simplex beschäftigten werden untersucht. In Abbildung 3.7-1 wird dargestellt auf welchem Produktivitätslevel diese 500 Autoren arbeiteten. Der Großteil (45,6%) schrieb zwischen 25 und 50 Veröffentlichungen. Mehr als ein Drittel der Autoren veröffentlichte 25 Publikationen oder weniger. Die fehlenden 18,2% der Autoren zeichnen für 40,4% der Veröffentlichungen verantwortlich.

Nur 21 Autoren (4,2%) haben mehr als 100 Publikationen veröffentlicht. Um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten, werden von diesen 21 eifrigen Autoren nochmals die 9 Produktivsten (1,8%) ausgewählt.

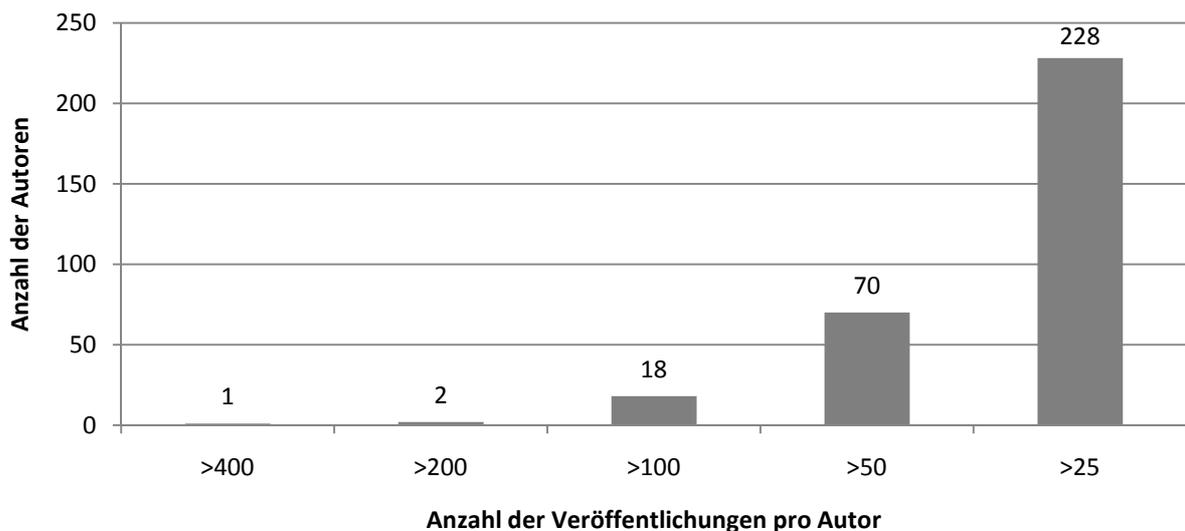


Abbildung 3.7-1 Produktivitätslevel der Autoren

Diese 9 arbeitsamsten Autoren haben jeweils an mehr als 130 Publikationen mitgewirkt und sind in Abbildung 3.7-2 dargestellt.

Mit mehr 400 Publikationen ist *Bernard Roizman* von der University of Chicago der produktivste Autor zum Thema Herpes simplex. Ihm folgen mit mehr als 200 Veröffentlichungen *Lawrence Corey* von der Washington University und *Joseph C. Glorioso*

von der University of Pittsburgh. *Erik DeClercq* von der belgischen Universiteit Leuven, *Barry T. Rouse* von der University of Tennessee, *Yukihiro Nishiyama* von der japanischen Nagoya University und *Richard J. Whitley* von der University of Alabama veröffentlichten mehr als 140 Publikationen. Mit mehr als 130 Publikationen als Autoren vertreten sind *Garry H. Cohen* von der University of Pennsylvania und *Priscilla A. Schaffer* von der Bostoner Harvard Medical School.

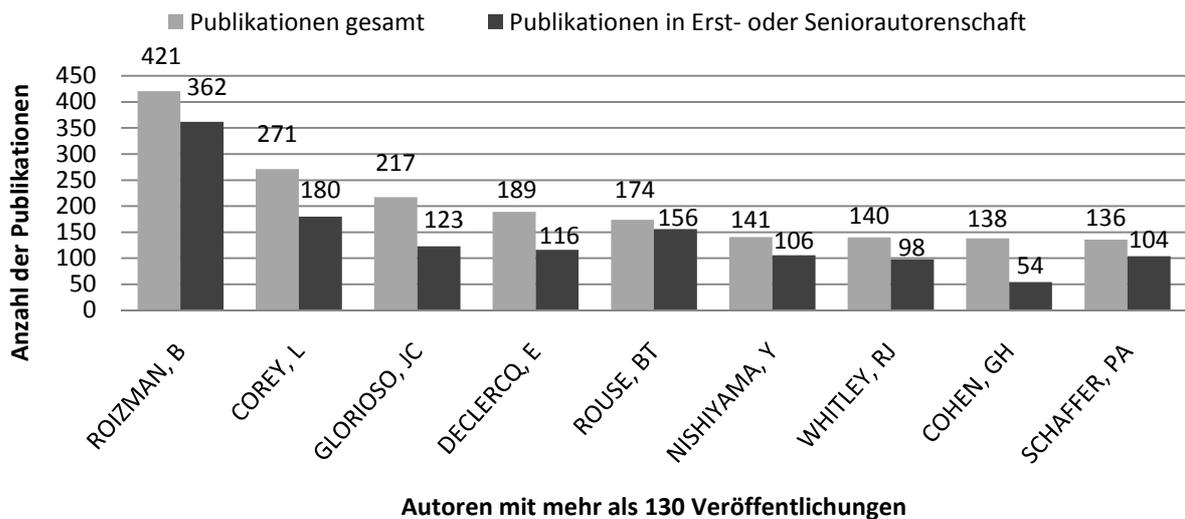


Abbildung 3.7-2 Produktivste Autoren mit ihren Gesamtpublikationen und dem Anteil in Erst- oder Seniorautorenschaft

Bei der Untersuchung bezüglich der Erst- oder Seniorautorenschaft zeigt sich, dass *Roizman* numerisch (362) vorn liegt, jedoch *Rouse* mit 89,7% prozentual deutlich mehr Erst- oder Seniorautorenschaften vorweisen kann (Abbildung 3.7-2). Auch in der Einzelanalyse (Abbildung 3.7-3) hat *Rouse* den höchsten prozentualen Anteil in der Seniorautorenschaft (83,3%). Den höchsten Prozentwert bei der Erstautorenschaft (36,4%) kann *Whitley* vorweisen.

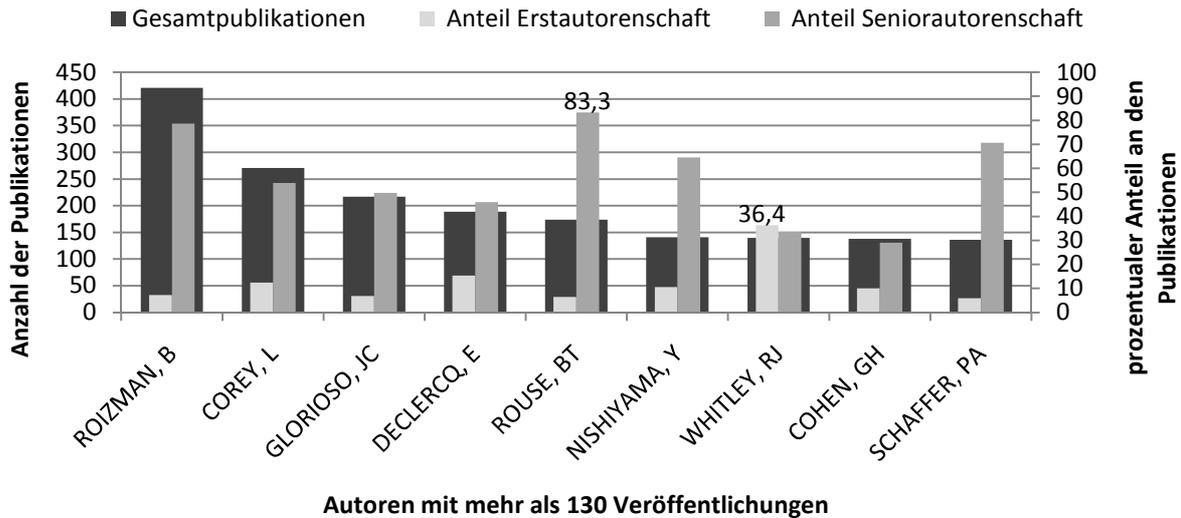


Abbildung 3.7-3 Produktivste Autoren und prozentuale Aufschlüsselung bezüglich ihrer Erst- und Seniorautorenschaft

### 3.8 Analyse der Publikationen nach Quellen

Durch die Recherche konnten die ersten 500 Zeitschriften mit Beiträgen, die sich mit dem Thema Herpes simplex beschäftigen, identifiziert werden. 27,3%, also etwas über ein Viertel der Gesamtveröffentlichungen, erschien in einem der 12 Journale (Abbildung 3.8-1), die die höchsten HSV-spezifischen Publikationsanzahlen (mehr als 300) vorweisen können. Fünf dieser Zeitschriften haben eine virologische Ausrichtung: *Journal of Virology* (2705), *Journal of General Virology* (979), *Virology* (978), *Antiviral Research* (405) und *Archives of Virology* (360). Weitere fünf Zeitschriften haben ihren Schwerpunkt in der Mikrobiologie, Infektologie oder Immunologie: *Journal of Infectious Diseases* (497), *Journal of Immunology* (365), *Journal of Biological Chemistry* (335), *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (324) und *Journal of Clinical Microbiology* (303). Die verbleibenden zwei Zeitschriften haben unterschiedliche inhaltliche Ausrichtungen: *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (386), *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* (383).

Zusätzlich zum numerischen Wert der Publikationsanzahl ist in Abbildung 3.8-1 der jeweilige Impact-Faktor eines Journals dargestellt. Das Journal of Virology hat mit Abstand die meisten Publikationen zum Thema Herpes simplex, liegt jedoch mit einem Impact-Faktor von 5,34 nur 0,74 Punkte über dem mittleren Impact-Faktor (4,6) der 12 besten Zeitschriften. Der mit Abstand höchste Impact-Faktor der dargestellten Zeitschriften wurde für Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America berechnet. Mit 9,64 liegt er 5,04 Punkte über dem mittleren Impact-Faktor der 12 besten Zeitschriften.

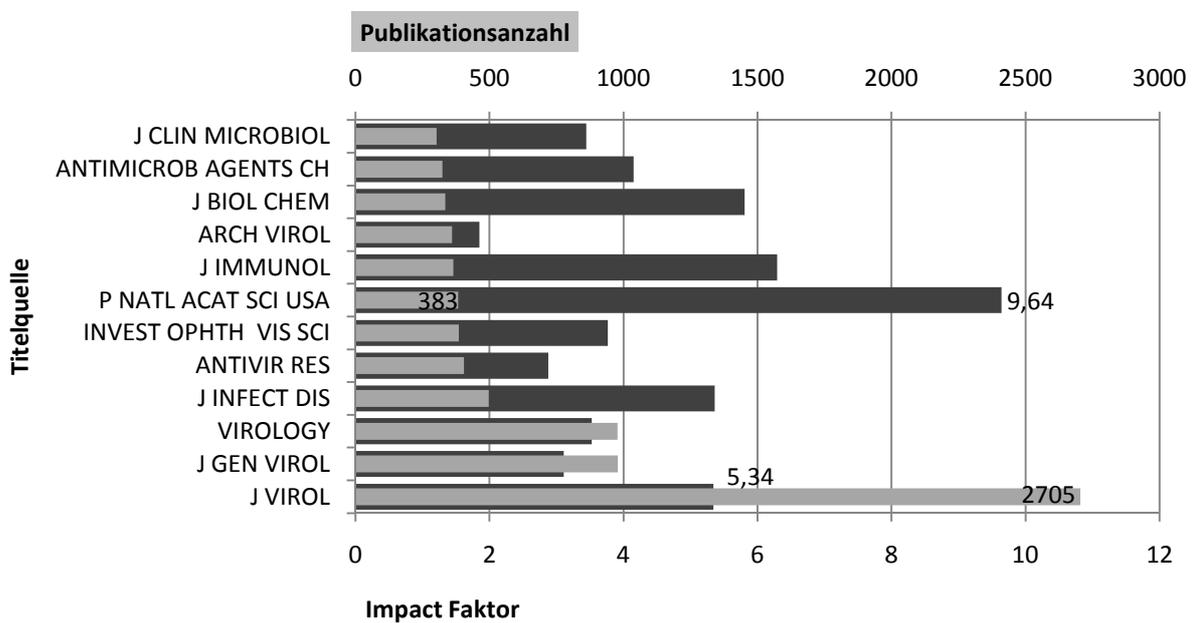


Abbildung 3.8-1 Zeitschriften mit den meisten Publikationen und ihre entsprechenden Impact-Faktoren

### 3.9 Zitationsanalysen

#### 3.9.1 Zitierungen nach Zitationsjahr

Diese Analyse beschäftigt sich mit Zitaten, die in einem bestimmten Jahr abgegeben wurden, zu Artikeln, die bis zu diesem Jahr erschienen sind.

Es wurde die Gesamtzahl der Zitierungen bis einschließlich 2007 untersucht. Da wie in Abbildung 3.2-1 gezeigt, die Aufzeichnung der Publikationen erst 1925 begann, konnten auch erst Zitierungen in dem Zeitraum ab 1925 (22 Zitationen) auftreten (Abbildung 3.9-1).

Ein Vierteljahrhundert später übersteigt die Zitierungssumme schon den Betrag von 100. Bis Ende der 60er Jahre erhöht sich die Anzahl der Zitierungen um mehr als 1.000% auf über 1.000. Bis zum Anfang der 80er Jahre steigt die Zitierungssumme kontinuierlich auf 9.575 (1984) an. Es folgt ein Plateau bei im Mittel 10.000 Zitierungen. Ab 1991 (12.165) verläuft der Anstieg nahezu linear bis er 2003 mit 41.426 Zitierungen seinen vorläufigen Höhepunkt erreicht. Nach einem Einbruch 2004 auf 38.712 Zitierungen erzielt das Jahr 2005 das Zitierungsmaximum (43.883). In den folgenden zwei Jahren geht die Zitationssumme leicht zurück.

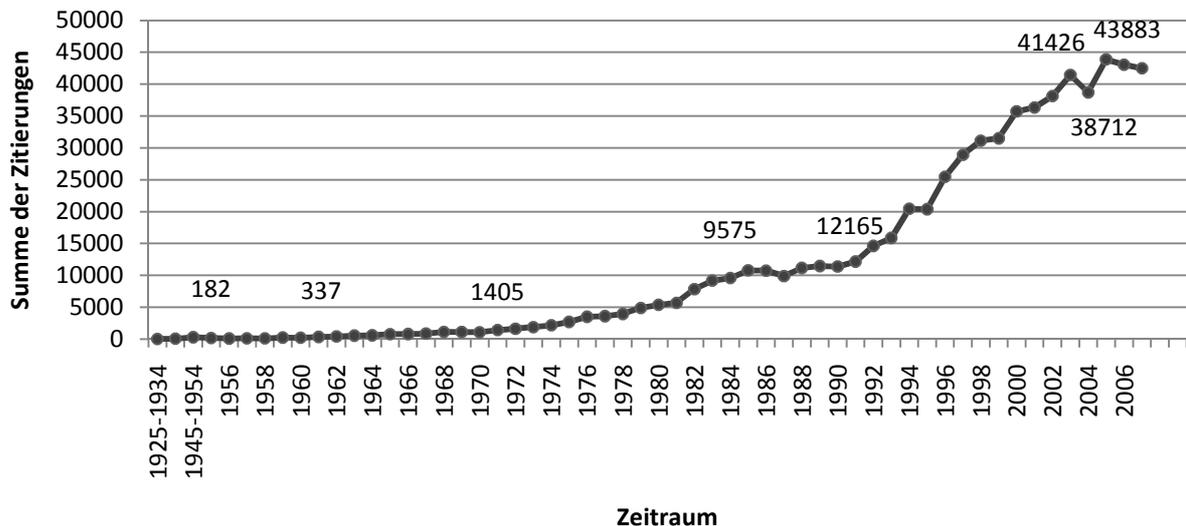


Abbildung 3.9-1 Anzahl der Zitierungen nach Zitationsjahr

Bei der Betrachtung der Entwicklung der Zitationszahlen fallen Jahre mit deutlicher Steigerung und Jahre mit deutlichem Rückgang auf. Abbildung 3.9-2 zeigt den Zitationstrend, einen Vergleich der Zitierungszahlen zum Vorjahr. Einen hohen Anstieg um 2.164 Zitierungen zeigt 1982. 1994 tritt ebenfalls ein auffälliger Zuwachs um 4.586 Zitierungen auf. Die höchste Zunahme (5.171) wird für 2005 berechnet. 2004 sticht durch den deutlichsten Rückgang an Zitierungen (2.714) hervor. Auch die Jahre 2006 und 2007 zeigen eine Abnahme der Zitierungen im Vergleich zum Vorjahr. In Abbildung 3.9-2 ist auch der gleitende Trend dargestellt, durch den starke Schwankungen optisch abgefedert werden. Aus ihm wird deutlich, dass Anfang der 80er Jahre und Mitte der 90er Jahre der größte Zuwachs an Zitierungen feststellbar ist.

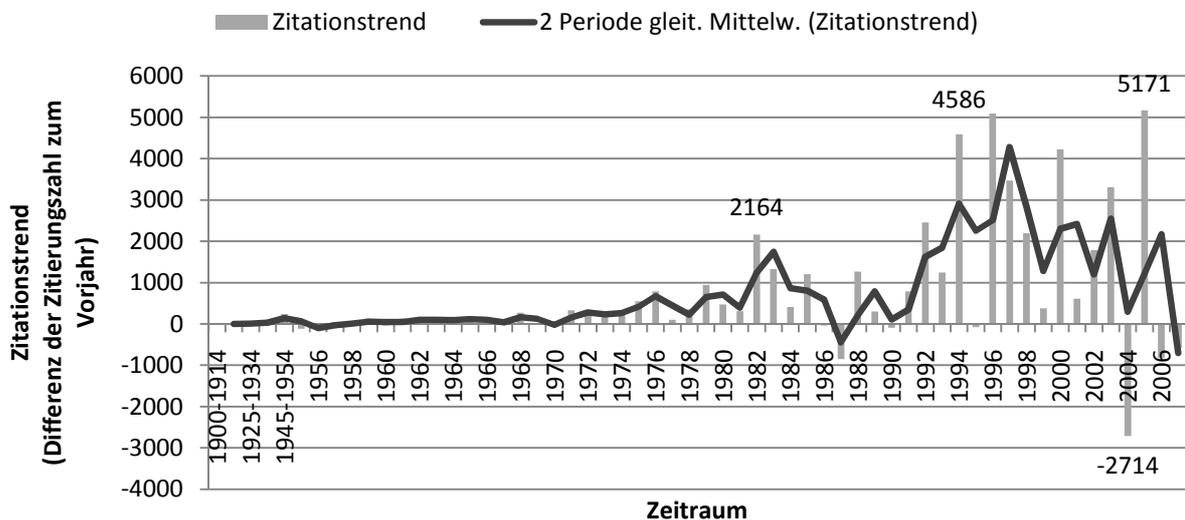


Abbildung 3.9-2 Zitationstrend und gleitender Zitationstrend (Mittelwert über 2 Jahre)

### 3.9.2 Zitationsrate der Publikationen pro Jahr

In Abbildung 3.9-3 ist abzulesen, dass die Zitationsrate im Beobachtungszeitraum schwankt. Die größte Zitationsrate wurde für 1959 (41,74) und 1973 (40,75) berechnet. Ein Wert von über 40 wird in den späteren Jahren nicht mehr erreicht. Von 1974 bis 1992 bewegt sich die Zitierungsrate zwischen 23,27 (1977) als tiefstem Wert und 35,26 (1992) als höchstem Wert. Seit 1993 (33,07) geht die Zitationsrate beinahe linear zurück und erreicht 2007 den tiefsten Wert (0,55).

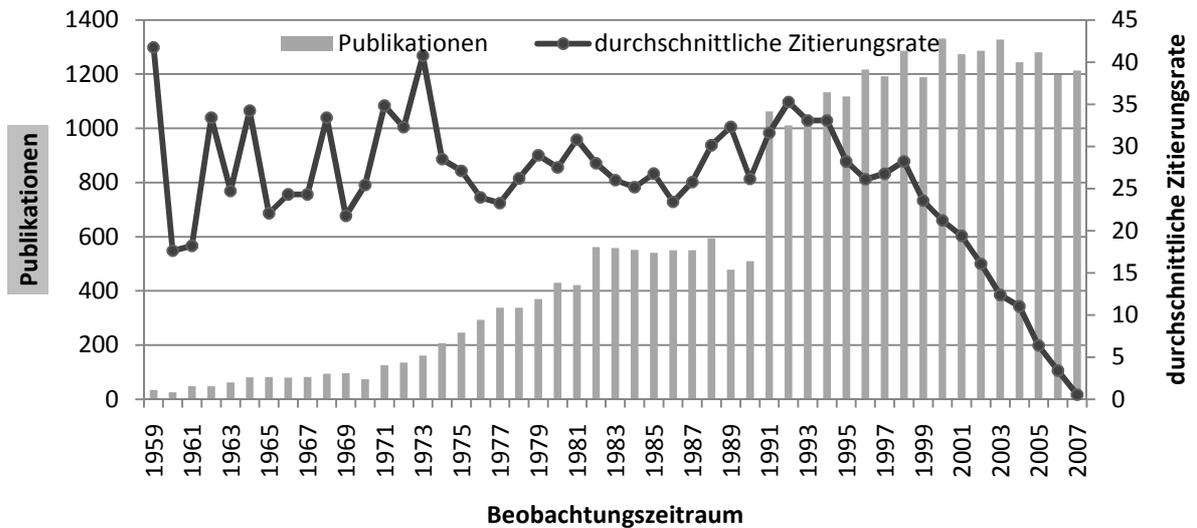


Abbildung 3.9-3 Durchschnittlichen Zitierungsrate und jährlichen Publikationsanzahl

### 3.9.3 Untersuchung der am häufigsten zitierten Veröffentlichungen

1992 schrieben *Gossen, M. und Bujard, H.* den Artikel *Tight control of gene-expression in mammalian-cells by tetracycline-responsive promoters*. Dieser Artikel wurde bis 2007 2.659-mal zitiert und ist damit der am häufigsten zitierte Artikel bei einer Suchanfrage zum Thema Herpes simplex. Ihm folgen drei Veröffentlichungen mit mehr als 1.000 Zitierungen, sowie weitere fünf Publikationen mit mehr als 700 Zitierungen. Der Jüngste der am häufigsten zitierten Artikel *Toll-like receptor control of adaptive immune responses* stammt von *Iwasaki, A. und Medzhitov, R.* datiert aus dem Jahr 2004 und wurde 747-mal zitiert. Von *Siegal, F.P.; Lopez, C.; Hammer, G.S.; et al.* stammt der älteste Artikel. *Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative Herpes simplex lesions* wurde 1981 veröffentlicht und insgesamt 1.002 zitiert. (siehe Tabelle 3.9-1)

Tabelle 3.9-1 Veröffentlichungen mit mehr als 700 Zitierungen

Rang	Autoren	Titel	Jahr	Zitierungs- anzahl	Zeitschrift	Impact- Faktor
1	Gossen, M.; Bujard, H.	Tight control of gene-expression in mammalian-cells by tetracycline-responsive promoters	1992	2.659	Proceedings of the National Academy of Science of the USA	9,64
2	Culver, K.W.; Wallbridge, S.; et al.	In vivo gene-transfer with retroviral vector producer cells for treatment of experimental brain-tumors	1992	1.302	Science	30,02
3	McGeoch, D.J.; Dalrymple, M.A.; Davison, A.J.; et al.	The complete DNA-sequence of the long unique region in the genome of Herpes simplex virus type 1	1988	1.292	Journal of General Virology	3,11
4	Siegal, F.P.; Lopez, C.; Hammer, G.S.; et al.	Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative Herpes simplex lesions	1981	1.002	New England Journal of Medicine	51,3
5	Freeman, S.M.; Abboud, C.N.; Whartenby, K.A.; et al.	The bystander effect – tumor regression when a fraction of the tumor mass is genetically modified	1993	844	Cancer Research	7,66
6	Siegal, F.P.; Kadowaki, N.; Shodell, M.; et al.	The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood	1999	803	Science	30,02
7	Ross, J.	Messenger-RNA stability in mammalian cells	1995	771	Microbiological Reviews	15,84
8	Iwasaki, A.; Medzhitov, R.	Toll-like receptor control of adaptive immune responses	2004	747	Nature Immunology	27,59
9	Wasserheit, J.N.	Epidemiologic synergy – interrelationships between HIV infection and other sexually transmitted diseases (reprinted from AIDS and womans Reproductive Health, Ch 5, 1992)	1992	741	Sexually Transmitted Diseases	2,58

### 3.9.4 Analyse der Zitierungen auf Länderebene

Die USA weist mit 418.234 Zitierungen den höchsten Wert auf. In großem Abstand folgen Großbritannien (88.813), Deutschland (36.867), Kanada (30.686), Japan (23.754), Frankreich (21.975), Schweden (15.322), Belgien (14.544), Italien (14.448) und Australien (11.470).

Die Zitationsraten der USA (28,77) und Großbritannien (28,54) sind nahezu identisch. Japan (12,97) weist den niedrigsten Wert auf. Italien (17,82) zeigt den nächsthöheren Wert. Ihm folgen in kurzen Abständen Frankreich (18,85) und Deutschland (19,66). Während Australien mit einer Zitationsrate von 21,32 im Mittelfeld liegt. Im oberen Bereich befinden sich Schweden mit einer Zitationsrate von 24,05, dicht gefolgt von Belgien (24,44) und am nächsten an den höchsten Werten liegt mit einer Zitationsrate von 25,17 Kanada (siehe Abbildung 3.9-4).

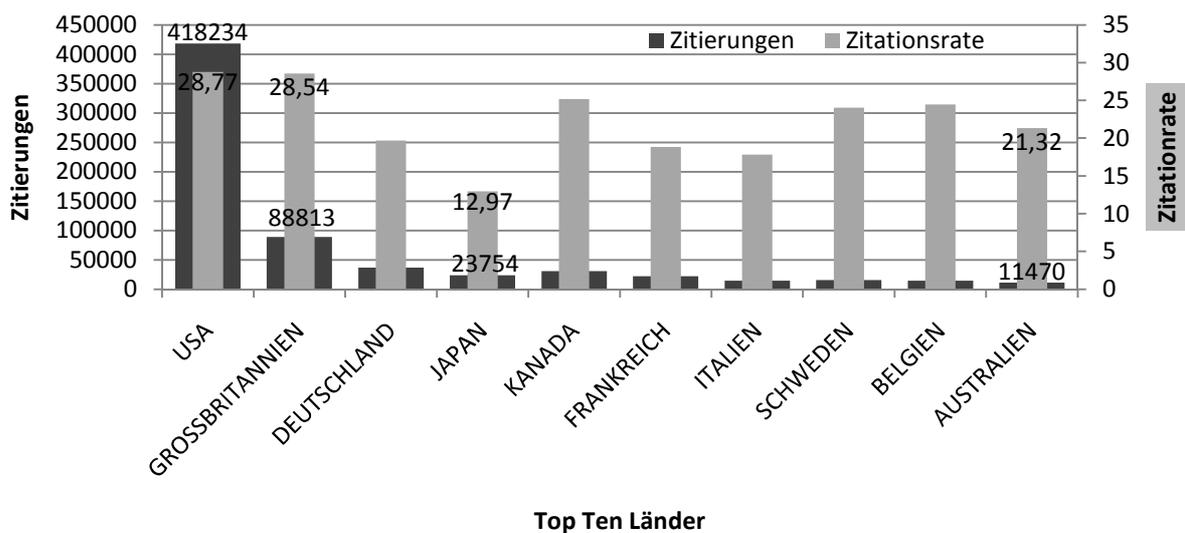


Abbildung 3.9-4 Zitierungsanzahl und Zitationsrate der 10 Länder mit den meisten Publikationen

### 3.9.4.1 Anamorphotische Darstellung der Zitationsrate der Staaten der Welt

In Abbildung 3.9-5 ist die Zitationsrate der einzelnen Staaten der Welt anamorphotisch dargestellt. Länder mit hoher durchschnittlicher Zitierung pro Publikation sind vergrößert abgebildet, während Staaten mit geringer Zitationsrate geschrumpft erscheinen.

Europa zeigt eine starke Ansammlung von Ländern mit hoher Zitationsrate und ist damit in weiten Teilen ausgedehnt dargestellt. Südamerika, Asien und Afrika sind verkleinert abgebildet, da sie nur wenige Länder mit nennenswerten Zitationsraten aufweisen.

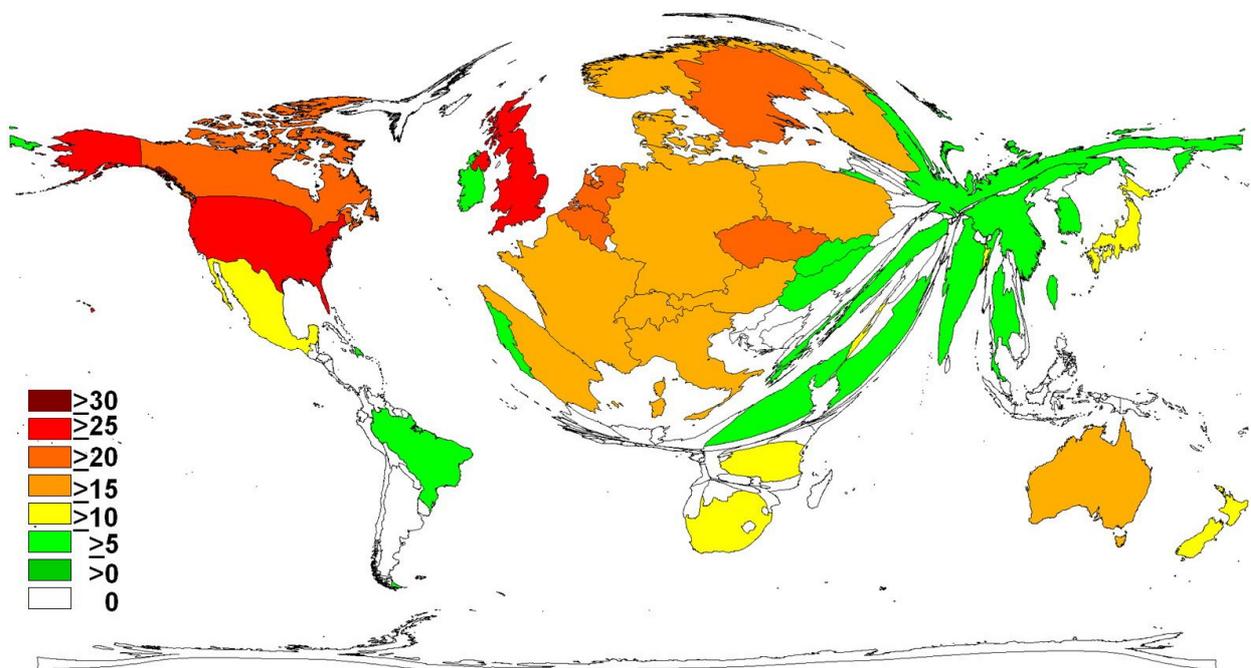


Abbildung 3.9-5 Anamorphotische Darstellung der Zitationsrate der Staaten der Welt

### 3.9.5 Analyse der Zitierungen und Zitationsrate der produktivsten Autoren

Die produktivsten Autoren, die in Abschnitt 3.7 ermittelt wurden, werden zusätzlich auf ihre Zitierungen und ihre Zitationsrate hin untersucht. Dabei wird deutlich, dass die zwei produktivsten Autoren *Roizman* und *Corey* auch die höchsten Summen der Zitierungen aufweisen (*Roizman*: 27.831, *Corey*: 13.472).

Ihnen folgen *Schaffer* (9.339), *Whitley* (7.410), *DeClercq* (6.948), *Cohen* (6.884), *Rouse* (5.291) und schließlich *Nishiyama* (1.989). Bei den Zitationsraten stechen *Schaffer* (68,67) und *Roizman* (66,26) deutlich hervor, gefolgt von den Autoren mit einem Wert über 45: *Whitley* (52,93), *Cohen* (50,25) und *Corey* (49,71). In größerem Abstand folgen *DeClercq* (36,76), *Rouse* (30,41), *Glorioso* (29,78) und schließlich *Nishiyama* (14,11) (siehe Abbildung 3.9-6).

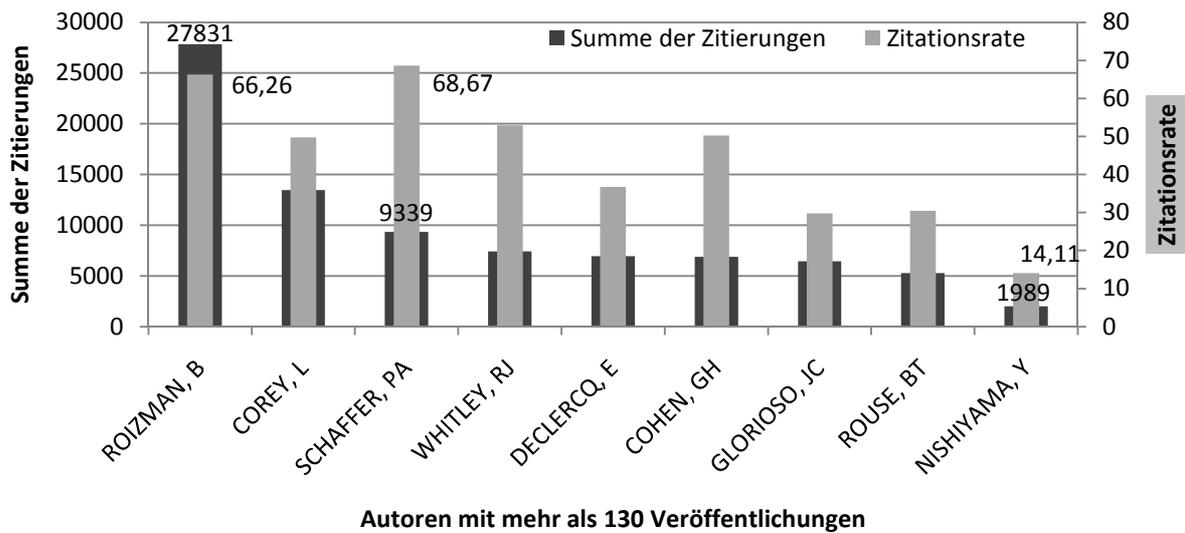


Abbildung 3.9-6 Zitierungssumme und Zitationsrate der produktivsten Autoren

In Abbildung 3.9-7 wird der Anteil der Selbstzitationen an der Gesamtzahl der Zitierungen, die die besten 9 Autoren auf sich vereinigen konnten, dargestellt. *Roizman* hat bei 27.831 Zitierungen einen Selbstzitationsanteil von 4,2%. Mit einer Quote von 5,7% an seinen insgesamt 5.522 Zitaten beteiligte sich *Corey* selbst und auch *Glorioso* zeigt bei einer Gesamtzitierungsanzahl von 3.716 diesen Selbstzitationsanteil. Nur etwas höher mit 5,8% bei insgesamt 3.074 Zitierungen liegt *Rouse*. Der zweithöchste Wert an Selbstzitationen wird für *DeClercq* (8,6%) ermittelt, welcher 4.154 Zitierungen auf sich vereinigen kann.

Die größte Anzahl an Selbstzitationen weist der japanische Forscher *Nishiyama* (11,9%) bei einem Zitationsgesamt volumen von 1.279 auf. *Cohen* zeigt bei 3.049 Zitierungen einen Selbstzitationsanteil von 4,6%. Während *Whitley* bei einer Gesamtzitationsanzahl von 4.406 ein Selbstzitationsvolumen von 3,7% aufweist und für *Schaffer* mit einer Gesamtzitationsanzahl von 4.565 die geringsten Quote (3%) an Selbstzitationen ermittelt wurde.

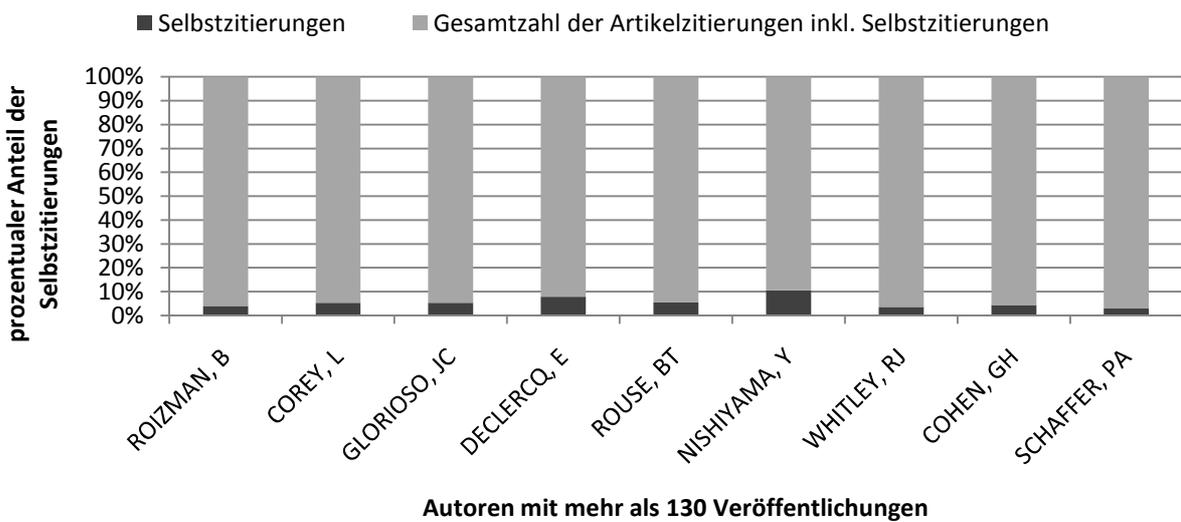


Abbildung 3.9-7 Prozentualer Anteil der Selbstzitationen

### 3.10 Untersuchung der Veröffentlichungen nach Themenbereichen

#### 3.10.1 Analyse nach Themenkategorien

Die Veröffentlichungen zum Thema Herpes simplex lassen sich in insgesamt 149 unterschiedliche Kategorien einsortieren. Die Kategorien, die jeweils mehr als 1.500 Publikationen aufweisen, sind in Abbildung 3.10-1 dargestellt. Die Kategorie *virology* vereint die meisten Publikationen (24,4%) auf sich. Weit abgeschlagen schließen sich *immunology* (9,8%), *biochemistry and molecular biology* (9,2%), *biotechnology and applied microbiology* (8,1%) und *infectious diseases* (7,5%) an. *Medicine, research and experimental* (6,7%), *microbiology* (6,4%), *pharmacology and pharmacy* (6,3%) und *medicine, general and internal* (5,7%) können weniger als 2000 Veröffentlichungen vorweisen. Mit 1626 Publikationen das Schlusslicht der häufigsten Kategorien ist *ophthalmology* (5,5%). Insgesamt sind 89,6% der Veröffentlichungen in mindestens eine dieser Kategorien einsortiert; Kategorienmehrfachnennungen pro Publikation sind möglich.

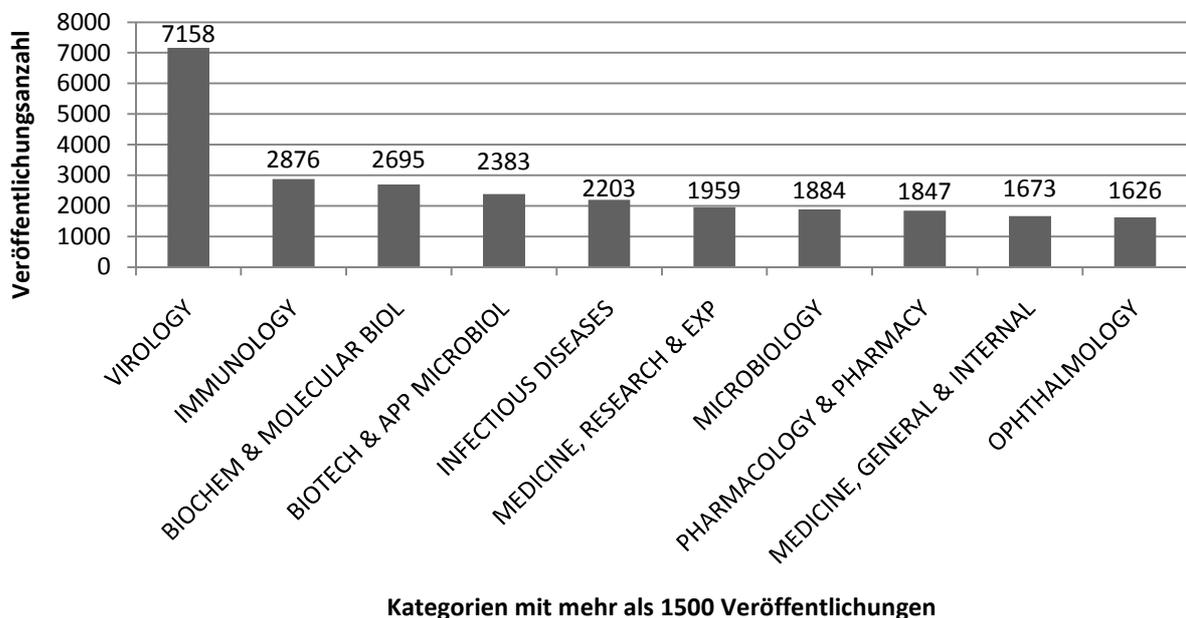


Abbildung 3.10-1 Am häufigsten genannte Kategorien

Kategorien sortieren eine Publikation thematisch ein. In Abbildung 3.10-2 wird dargestellt, wie häufig die Publikationen der Top Ten Länder in die Kategorien mit mehr als 1.500 Veröffentlichungen einsortiert wurden. Hieraus ist ersichtlich, welche thematischen Schwerpunkte die einzelnen Länder in ihrer Herpes simplex Forschung setzten. 100% beziehen sich hierbei auf die Summe der ausgewählten Kategorien. Die Kategorie *Virology* ist hier durchweg der Spitzenreiter. Mit 32,2% ist *Deutschland* in dieser Kategorie führend, dicht gefolgt von *Großbritannien* (31,5%). *Australien* (22,2%) hat mit Abstand die meisten Nennungen für die Kategorie *immunology*, ihm folgt *Schweden* (14,5%). Die geringste Anzahl an Publikationen in dieser Kategorie zeigt *Belgien* (4,7%). In den Kategorien *biochemistry and molecular biology* (15,4%) und *pharmacology and pharmacy* (23,3%) hat *Belgien* dafür jedoch die meisten Nennungen, während *Australien* hier Schlusslicht ist mit 3,8% und 5,1%. In der Kategorie *biotechnology and applied microbiology* ist *Großbritannien* (17,4%) führend, gefolgt von *Frankreich* (12,5%), während *Belgien* hier die geringste Anzahl an Nennungen (5,1%) aufzeigt. *Schweden* vereinigt die meisten Nennungen (14%) in der Kategorie *infectious diseases* auf sich, die Wenigsten werden bei *Japan* (2,9%) aufgelistet.

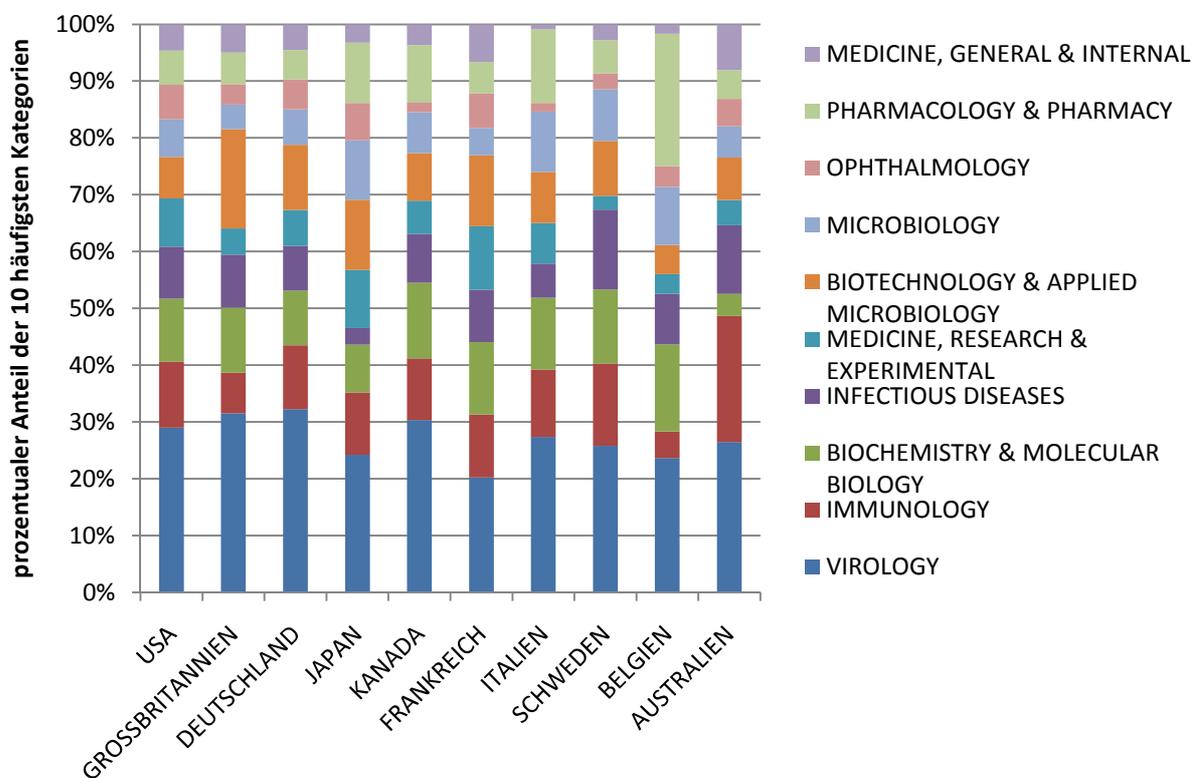


Abbildung 3.10-2 Prozentualer Anteil der 10 häufigsten Kategorien in Abhängigkeit von der Landesherkunft

### 3.10.2 Ermittlung von Subheadings

Auch in der PubMed Online Datenbank werden zur verbesserten Suche alle Veröffentlichungen innerhalb der MEDLINE Datenbank verschiedenen Kategorien, sogenannten Subheadings, zugeordnet. Für Publikationen mit dem Thema Herpes simplex wurden 38 unterschiedliche Subheadings identifiziert. In Abbildung 3.10-3 sind die Subheadings dargestellt, denen jeweils mehr als 1.500 Veröffentlichungen zugewiesen wurden. 9.738 Publikationen wurden dem subheading *etiology* zugeordnet. Danach folgen *therapy* (6.988), *diagnosis* (5.234), *drug therapy* (4.492), *immunology* (3.082), *microbiology* (3.073), *complications* (2.698), *pathology* (2.122), *virology* (1.621), *epidemiology* (1.550) und *prevention and control* (1.507). Eine Veröffentlichung kann bis zu acht Subheadings zugewiesen werden, sodass die Gesamtpublikationsanzahl überschritten wird.

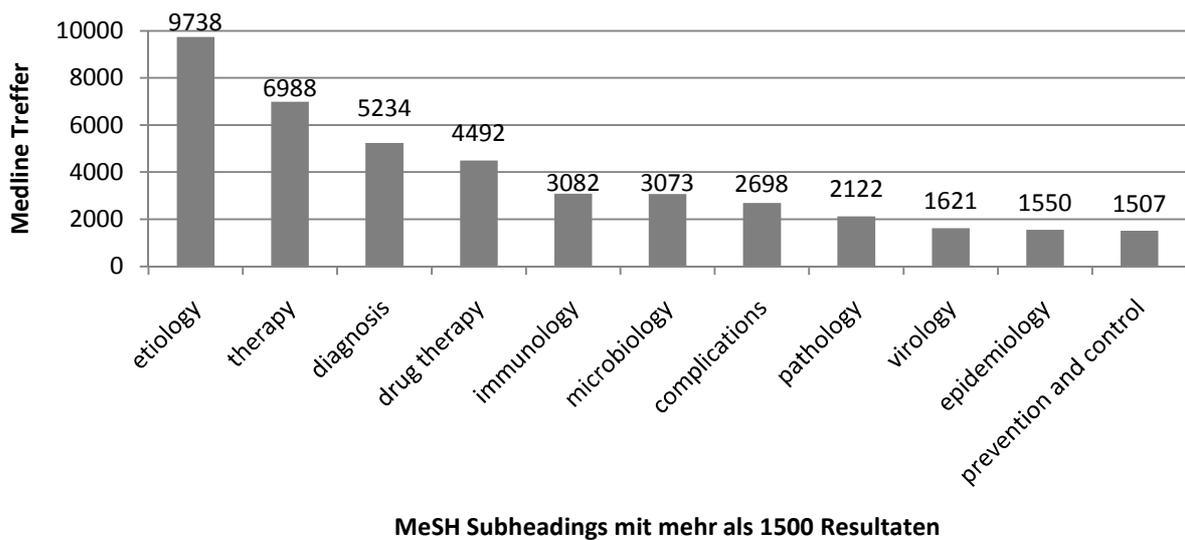


Abbildung 3.10-3 Häufigste MeSH Subheadings

Abbildung 3.10-4 zeigt den Anteil der einzelnen MeSH Subheadings innerhalb der Jahrzehnte. 100% beziehen sich auf die Summe der ausgewählten Subheadings. Im Zeitraum 1950 bis 1960 dominiert die Kategorie *etiology* (31,6%). Ihr folgen zu gleichen Teilen (21,1%) die Subheadings *complications* und *therapy*. Weitere Zuordnungen erfolgten zu den Kategorien *diagnosis*, *microbiology*, *pathology* und *virology*.

In den Jahren 1961 bis 1970 nimmt die Zuordnungsanzahl zu *etiology* (20,8%) und *complications* (9%) zugunsten von *therapy* (22,8%) und neuen Kategorien wie *drug therapy* (15,8%), *immunology* (4,9%), *epidemiology* (3,4%) und *prevention and control* (0,9%) ab. Leichte Zunahmen verzeichnen *pathology* und *diagnosis*. In den folgenden zwei Jahrzehnten verändert sich die Zusammensetzung nur geringfügig.

Im Zeitraum 1991 bis 2000 nehmen Zuordnungen zu den Subheadings *virology* (5,5%), *microbiology* (8,9%) und *prevention and control* (3,9%) zu, während *drug therapy* (8,9%), *immunology* (6,7%), *etiology* (23%) und *therapy* (14,5%) abnehmen. Die Trefferanzahl für *diagnosis* (13,3%) stagniert. Dieser Trend setzt sich in den Jahren 2001 bis 2007 fort.

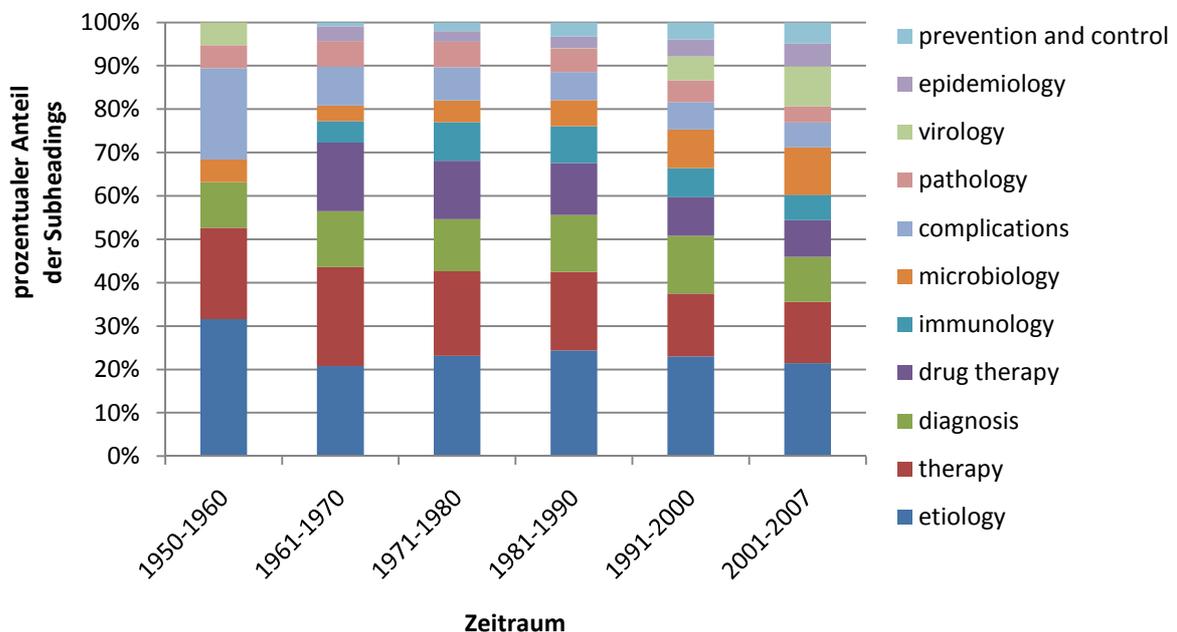


Abbildung 3.10-4 Anteil der häufigsten MeSH Subheadings innerhalb der Jahrzehnte

### 3.10.3 HSV und klinische Erkrankungen

In Abbildung 3.10-5 wird dargestellt, zu welchen herpestypischen klinischen Erkrankungen publiziert wird. Hierbei soll die Relevanz, die eine klinische Erkrankung in der Forschung hat, gezeigt werden.

Die deutlichsten Trefferzahlen zeigen die klinischen Erkrankungen *Herpes genitalis* und *(HSV) Enzephalitis*. Mit großem Abstand folgen die *(HSV) Meningitis*, der *Herpes neonatorum* und der *Herpes labialis*. Die *Gingivostomatitis herpetica* und der *okuläre Herpes* zeigen die geringsten Trefferzahlen.

In beiden Datenbanken zeigt sich die gleiche Tendenz der Publikationsverteilung, obwohl die absoluten Zahlen von einander differieren.

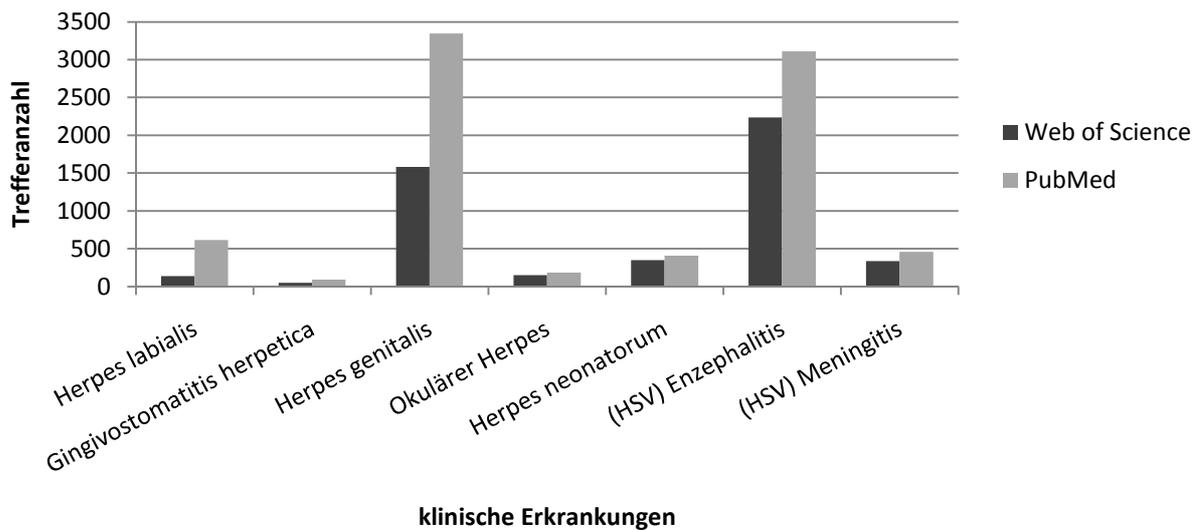


Abbildung 3.10-5 Kombinationsanalyse des Suchterminus Herpes simplex mit den Begriffen klinischer Erkrankungen

### 3.10.4 HSV und Diagnoseoptionen

Die Diagnose der verschiedenen herpesassoziierten Erkrankungen ist eine wichtige Aufgabe in der täglichen klinischen Praxis. Die Analyse untersucht, inwieweit sich diese Anforderungen in der Forschung widerspiegeln. Es wurden verschiedene Verfahren zur Diagnosefindung mit dem Suchterminus kombiniert (Abbildung 3.10-6).

Die meisten Publikationen finden sich zum Thema *PCR*. Etwas weniger Treffer weist der Nachweis in *Zellkultur* auf. Deutlich weniger publiziert wurde zum Thema der *Immunfluoreszenz und ELISA* und der klassischen *klinischen Diagnose*. Da der *Tzanck-Test* und die *Serologie* eine sehr geringe Anzahl an Treffern vorweisen können, spielen sie in der wissenschaftlichen Forschung eine eher untergeordnete Rolle.

Beide Datenbanken weisen eine ähnliche Verteilung der Veröffentlichungen in Kombination mit den Schlagwörtern der Diagnosefindung auf, trotzdem sie auf einen unterschiedlichen Datenpool zurückgreifen.

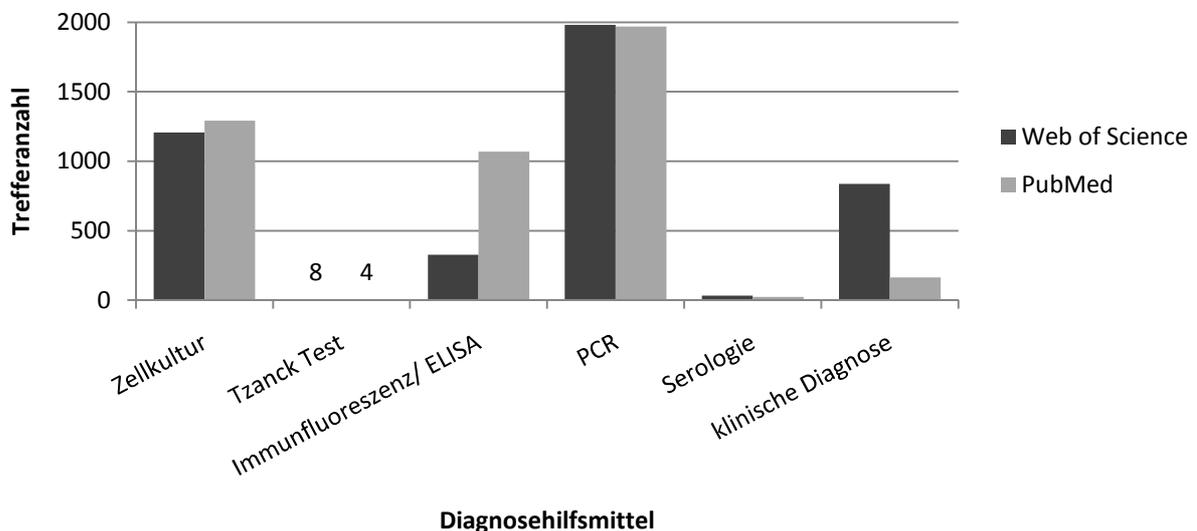


Abbildung 3.10-6 Kombinationsanalyse des Suchterminus Herpes simplex mit Begriffen gängiger Diagnoseverfahren

### 3.10.5 HSV und Therapieansätze

Die medikamentöse Therapie ist ein Haupttherapiebestandteil bei der Bekämpfung herpesassoziiierter Erkrankungsbilder. In Abbildung 3.10-7 ist dargestellt, welche der möglichen Therapeutika in der wissenschaftlichen Forschung am meisten Erwähnung finden.

Der Wirkstoff *Aciclovir* zeigt mit großem Vorsprung die höchste Trefferzahl. Die weiteren Wirkstoffe *Foscarnet*, *Valaciclovir*, *Penciclovir* und *Famciclovir* sind mit deutlich weniger als 500 Treffern weit abgeschlagen.

In beiden Datenbanken zeigt sich die deutliche Verteilung der Publikationen zugunsten des Wirkstoffes Aciclovir. Auch die anderen untersuchten Wirkstoffe erreichen in den unabhängigen Datenpools eine analoge Aufteilung.

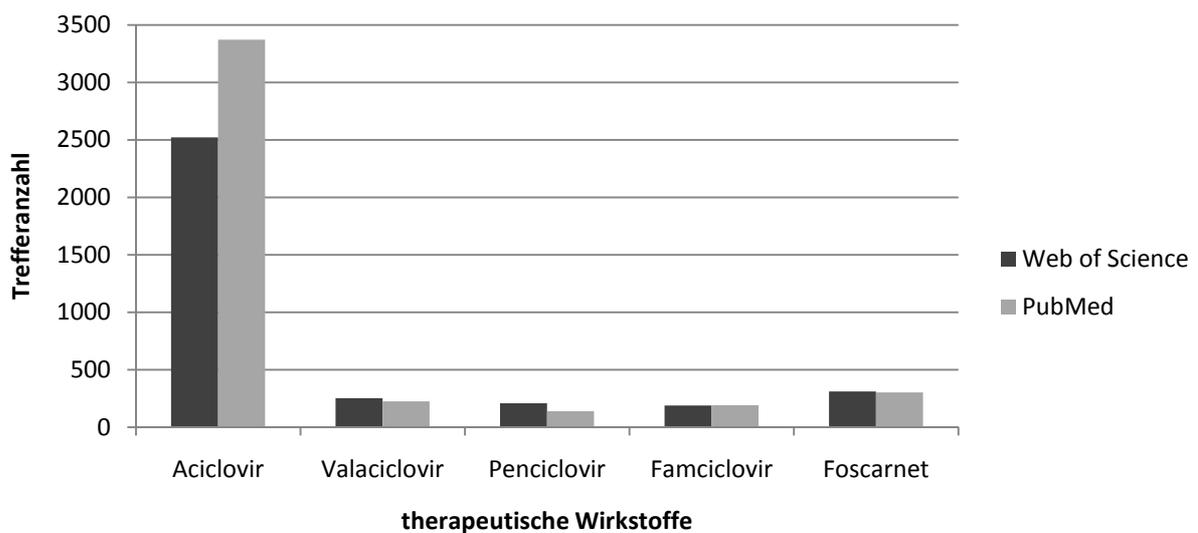


Abbildung 3.10-7 Kombinationsanalyse des Suchterminus Herpes simplex und den antiviralen Wirkstoffen

## **4. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit soll die wissenschaftliche Forschung zum Thema Herpes simplex unter szientometrischen Gesichtspunkten darstellen. Die Entwicklung dieses Forschungsgebietes soll gezeigt werden. Das Ziel dieser Arbeit ist die Schaffung eines Überblickes über die Zusammenhänge innerhalb der wissenschaftlichen Landschaft und die inhaltliche Schwerpunktsetzung bezüglich des Themas Herpes simplex.

### **4.1 Diskussion der Methodik**

#### **4.1.1 Beurteilung der Datenbanken und der Datenquellen**

Als Datenquellen für die durchgeführten Untersuchungen werden die Online Datenbank Web of Science von Thomson Reuters und die Online Datenbank PubMed der United States National Library of Medicine verwendet. Beide Datenbanken gehören zu den größten und bekanntesten wissenschaftlichen Datenbanken der Welt. Durch sie stehen gewaltige Datenmengen dem Nutzer zur Verfügung. Jedoch sind die Daten nicht identisch und durch die sich deutlich unterscheidenden Auswahlkriterien der Quellen auch nicht vergleichbar. Die Auswahlkriterien der jeweiligen Datenbank führen zu einer Vorauswahl der für den Nutzer zur Verfügung gestellten Daten. Dies führt dazu, dass eine Literaturrecherche in der jeweiligen Datenbank nur ein kleines Spektrum der tatsächlichen weltweiten Publikationsleistung berücksichtigt. Von weltweit über 120.000 Fachzeitschriften aller Disziplinen [86] befinden sich momentan 15.825 Journale in der Master Journal List des Web of Science [87], dies entspricht einem Anteil von 13,2%. In der Online Datenbank PubMed der United States National Library of Medicine werden annähernd 5.200 Zeitschriften erfasst, das sind 4,3% der weltweiten Fachzeitschriften. Jedoch ist es für die Handhabung einer Datenbank unerlässlich eine Begrenzung der Datenmenge vorzunehmen, da ansonsten durch die Datenflut relevante Suchergebnisse verdeckt, verdrängt und nicht zeitnah verfügbar wären [88]. Datenbanken versuchen durch gezielte Filterung der existierenden Zeitschriften der wirklichen Publikationsverteilung in der Welt der Wissenschaft nahe zu kommen. Daraus folgt, dass einzelne Fachbereiche unterschiedlich stark

gewichtet werden und nicht in jeden Bereich die gleiche Anzahl an Fachzeitschriften aufgenommen wird [1].

Die Auswahl der Zeitschriften wird zusätzlich durch den Matthäuseffekt beeinflusst. Im standardisierten Aufnahmeverfahren beider Datenbanken ist die Summe der Zitierungen, die eine Zeitschrift auf sich vereinigen kann, ein ausschlaggebendes Qualitätskriterium. Bekannte, thematisch breit gefächerte Zeitschriften mit guter Reputation werden häufiger zitiert als neue, unbekannte oder stark spezialisierte Zeitschriften. Dieser positive Rückkopplungseffekt (Erfolg bringt Erfolg) nutzt den Autoren und der Zeitschrift gleichermaßen. Eine etablierte und angesehene Zeitschrift hat eine große Leserschaft und wird dementsprechend auch häufiger zitiert [89]. Diese selbstverstärkte Akkumulation von Ansehen führt dazu, dass bekannte Zeitschriften und ihre publizierenden Autoren verstärkt beachtet werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit, in eine Datenbank aufgenommen zu werden, steigt. Wenig zitierte Autoren und Magazine haben deutlich geringere Chancen, in eine Datenbank aufgenommen zu werden. Sie werden somit auch keinem breiten Publikum zugänglich gemacht und eine hohe Zitationsanzahl bleibt weiterhin aus. Die Aufnahme in eine Datenbank und das damit verbundene Zugänglichmachen einer breiten Öffentlichkeit ist somit ein starker Selektionsvorteil renommierter wissenschaftlicher Magazinen gegenüber neuen und unbekannteren Fachzeitschriften.

#### **4.1.2 Einfluss des Suchterminus und der Suchstrategien**

Beide verwendeten Datenbanken bieten Möglichkeiten der Suchmethodik an. Verschiedene Parameter sind wählbar. Anhand von Suchkriterien kann der Nutzer seine Suchergebnisse beeinflussen. Diese Limitierungen definieren sensibel die Anzahl der Treffer und identifizierten Veröffentlichungen. Ein Suchterminus sollte einer umfassenden Schlagwortsuche entsprechen und das gewünschte Thema möglichst präzise umreißen. Unterschiedliche Schreibweisen müssen ebenso berücksichtigt werden wie Synonyme. In der vorliegenden Arbeit wird als Suchbegriff die lateinische Bezeichnung „Herpes simplex“ ohne weiteren Zusatz benutzt, um beide Herpes simplex Typen mit in die Suche einzubeziehen, unabhängig von der gewählten Schreibweise der Typisierung. Der Anhang „simplex“ bedingt hierbei einen Ausschluss der Herpes Viren Typ 3 bis Typ 8.

Bei der Online Datenbank Web of Science von Thomson Reuters wird mittels Worterkennung festgestellt, bei welchen Artikeln der eingegebene Suchterminus im Titel, Abstract oder in den angegebenen Schlagwörtern vorkommt. Stellt die Datenbank eine Übereinstimmung in einer der Suchkriterien fest, so wird der Autorenbeitrag in die Ergebnisliste aufgenommen. Eine inhaltliche Relevanzprüfung findet hierbei nicht statt. Dieses Verfahren bedingt, dass auch Publikationen, die sich mit Herpes simplex nicht als ausschließlichem Hauptthema beschäftigen, in die Analyse miteinbezogen werden. Da der Suchbegriff bei jedem Artikel der Ergebnisliste auftaucht, wird bei der Untersuchung angenommen, dass das Thema Herpes simplex hierin eine gewisse Relevanz besitzt. Jedoch ist es bei der Fülle der Ergebnisse nicht möglich alle Publikationen auf einen inhaltlichen Zusammenhang zu prüfen. Einzelne Veröffentlichungen ohne inhaltliche Korrelation werden aufgrund der Menge an Ergebnissen zu keiner relevanten Verfälschung der Analyse führen. Durch die fehlende Restriktion auf nur einen Suchparameter (Titel, Abstract oder Schlagwort) wird bei den Analysen im Web of Science ein artifizieller Anstieg für 1991 erreicht, da ab diesem Jahr alle Autoren verpflichtet wurden, ihrem Artikel einen Abstract anzufügen. Hiermit wird eine erhöhte Trefferwahrscheinlichkeit gegenüber älteren Veröffentlichungen erreicht. Die erhobene Trefferanzahl bezieht sich ausschließlich auf den Suchterminus „Herpes simplex“, das heißt, dass weitere Artikel zum Thema denkbar sind, sie jedoch aufgrund von Abkürzungen und anderen Schreibweisen im Suchergebnis nicht erfasst sind.

Bei der Online Datenbank PubMed der United States National Library of Medicine werden dem Suchterminus über die automatic term mapping Funktion (automatische interne Übersetzung und Erweiterung der Suchbegriffe) Synonyme angefügt, die ihrerseits auch als Suchbegriff in die Recherche einbezogen werden. Dieser Suchvorgang ist vorteilhaft, da ungenaue Suchtermini dadurch präzisiert werden können.

Beide Datenbanken haben einen unterschiedlichen Zeitschriftenpool, verfügen über eigene Auswahlkriterien und abweichende Suchstrategien. Daraus folgt, dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse bei gleicher Fragestellung nicht sinnvoll ist. Alternative Analysen sind hingegen möglich.

### 4.1.3 Bedeutung des Suchzeitraumes

Der Beobachtungszeitraum sollte so gewählt sein, dass er die Schnell- oder Langlebigkeit eines Themas widerspiegelt. Themen wie zum Beispiel die Biotechnologie oder die Informations- und Computertechnologie verändern sich rasend schnell. Ein langer Beobachtungszeitraum würde zu einer Verzerrung des Gesamtergebnisses führen, da Daten ohne aktuellen Bezug und ohne aktuelle wissenschaftliche Beachtung weiter in die Analyse eingehen und Resonanz hervorrufen würden. Des Weiteren führt ein zu klein gewählter Zeitraum dazu, dass wichtige Artikel unberücksichtigt bleiben und für die Analyse verloren gehen [1].

Für beide Datenbanken wurde ein Suchzeitraum von 1900 bis Ende des Jahres 2007 festgelegt. Publikationen nach dem 31.12.2007 wurden in der Datenanalyse nicht mehr berücksichtigt. Im Zuge der Auswertung wurde deutlich, dass die Online Datenbank PubMed der United States National Library of Medicine Daten erst ab 1950 kontinuierlich einpflegt. Nur wenige Artikel aus früheren Jahren erscheinen in den Archiven der Datenbank. Für das Thema Herpes simplex handelt es sich um 20 Veröffentlichungen, die zwischen 1943 und 1949 publiziert wurden. In Relation zur Gesamtanzahl an Artikeln zum Thema Herpes simplex sind diese unerheblich.

Die Online Datenbank Web of Science von Thomson Reuters bietet Daten ab dem Jahr 1900 an. Die erste zum Thema Herpes simplex verzeichnete Arbeit erschien 1925. Zwischen 1925 und 1949 wurden insgesamt 79 Publikationen in die Datenbank aufgenommen. Verglichen mit der Gesamtpublikationsanzahl ist diese Anzahl gering und vernachlässigbar.

Rückblickend wäre es ohne Ergebnisverlust sinnvoll gewesen, als Beginn des Suchzeitraumes das Jahr 1950 zu wählen (siehe Abbildung 4.1-1). Jedoch ist bei der geringen Artikelanzahl vor dem Jahr 1950 nicht davon auszugehen, dass es durch den großen Suchzeitraum zu einer Verzerrung der Daten aufgrund von deutlich zu alten Veröffentlichungen kommt.

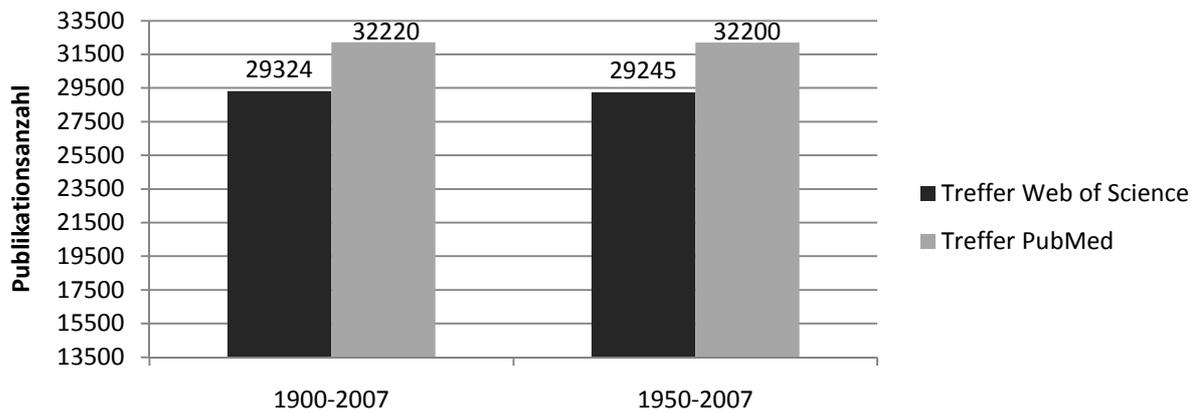


Abbildung 4.1-1 Vergleich der Trefferzahlen in beiden Datenbanken mit und ohne zeitliches Limit

#### 4.1.4 Auswahl der Zitationsindizes

Eine Zitationsanalyse bietet von den beiden gewählten Datenbanken nur die Online Datenbank Web of Science von Thomson Reuters. Deshalb werden Zitationsanalysen nur in dieser Datenbank durchgeführt. Sie bietet drei unterschiedliche Indizes. Zwei der Indizes befassen sich direkt mit der medizinischen Wissenschaft; der Science Citation Index Expanded und der Social Science Citation Index. Der dritte Index, der Arts and Humanities Citation Index, umfasst auch Artikel ohne direkten medizinischen Bezug. Um eine möglichst umfassende Zitationsanalyse zu erhalten, fließen alle drei Indizes in die Analyse ein.

## 4.2 Inhaltliche Diskussion

### 4.2.1 Herpes simplex Forschung im Wandel der Zeit

Die Herpes simplex Virusforschung begann 1912, als erste erfolgreiche Virusübertragungsversuche von Mensch auf Tier gemäß der Koch'schen Postulate beschrieben wurden. Zu dieser Zeit existierten noch keine einheitlichen Krankheitsbezeichnungen, aber hiermit wurde der Beweis für ein übertragbares Agens gefunden. Aus dieser Zeit sind keine Artikel in der Datenbank zu finden. Bis 1931 blieb die Technik des Überimpfens die einzige Methode den Virus nachzuweisen. Ab 1931 führte man die Virusübertragung auf befruchtete und bebrütete Hühnereier ein, was einen entscheidenden Fortschritt in der experimentellen Bearbeitung des Virus darstellte. Aber erst die Entdeckung des zytopathischen Effekts und der Synzytienbildung in der Zellkulturtechnik 1950 und die daraus folgende quantitative Bestimmungsmethode von 1963, brachte die Herpesforschung ins Rollen [10].

Aufgrund der schleppenden Anfänge in der experimentellen Erforschung des Virus überschreitet die Publikationsanzahl bis 1946 nie 10 Artikel pro Jahr (siehe Abbildung 3.2-1). In den 50er Jahren schwankt die Veröffentlichungsanzahl zwischen 20 und 30 Artikeln jährlich. Erst ab 1960 steigt die Publikationsleistung kontinuierlich an. Die wissenschaftliche Anzuchtbarkeit, die elektronenmikroskopische Darstellung und die sich weiter verbessernden biochemischen Methoden erleichterten den Forschern ihre Arbeit und führen zu einem höheren Forschungsoutput. Deswegen sind im Jahr 1982 fast 9 Mal so viele Treffer zum Suchterminus zu finden wie 1962.

Wie unter 4.1.2 beschrieben kommt es 1991 wegen der Einführung des Abstracts als Aufnahmekriterium zu einer überdurchschnittlichen Erhöhung der Trefferanzahl auf 1063 Artikel. Des Weiteren führt die fortschreitende Digitalisierung der Datenverbreitungsnetzwerke und der Kommunikationsnetzwerke zu einem Anstieg der Veröffentlichungszahlen. In einem erheblichen Maße spielt hierbei die Veränderung der Kommunikationsstruktur über das Internet als weltweites Netzwerk eine Rolle. Dies erzeugt eine erhöhte Konnektivität der Fachkollegen und erleichtert den Austausch untereinander in rasantem Tempo [90]. Durch diese vereinfachten Bedingungen kommt es zu einem Anstieg in der Publikationsanzahl (Abbildung 3.2-1 und Abbildung 3.2-2).

#### 4.2.2 Der Einfluss der Sprache

Die Sprache ist ein wichtiger Teil in der zwischenmenschlichen Kommunikation. Über das Verstehen der gewählten Sprache filtert der Sprecher aus der Masse möglicher Zuhörer sein Zielpublikum heraus. Spricht ein potentieller Zuhörer die Sprache nicht oder nur schlecht, so entsteht eine Verständigungsbarriere, die häufig unüberwindbar ist. Im heutigen vernetzten Zeitalter wird eine gemeinsame, von nahezu allen verstandene Sprache immer notwendiger. Die Forschung der Industrienationen weltweit führt zur Verdrängung der lokalen Muttersprache zugunsten der englischen Sprache. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelt sich Englisch zur allgemein anerkannten Verständigungssprache in der Wissenschaft [91]. Die Recherchen zum Thema Herpes simplex bestätigen dies. 96,7% der gefundenen Veröffentlichungen erschienen in Englisch. Nur der geringe Restprozentsatz von 3,3% wurde in einer anderen Sprache verfasst. Deutsch und Französisch, zwei am Anfang des 20. Jahrhundert noch gleichberechtigte Wissenschaftssprachen [92], haben an den Publikationen zum Thema Herpes simplex nur noch einen geringen Anteil (siehe Abbildung 3.3-1).

Die Verdrängung der Muttersprachen aus der wissenschaftlichen Publikationslandschaft hat ganz praktische Gründe. Wissenschaftliche Arbeiten, die nicht in Englisch publiziert werden, finden international weniger Resonanz, da nur ein kleiner selektiver Teil der Wissenschaftler Zugang zu den Forschungsergebnissen hat. Einem breiteren Interessentenkreis steht eine Veröffentlichung offen, wenn sie in Englisch verfasst wurde. Dies führt automatisch auch zu einer Zunahme der Zitierungsanzahl. Die Zitierungsanzahl ist heute ein wichtiges Kriterium, um das Renommee einer Zeitschrift, aber auch eines Autors zu messen [93]. Internationale Anerkennung eines Wissenschaftlers ist ohne Kenntnisse der englischen Sprache heute undenkbar [94]. Die Zugänglichkeit zu Forschungsergebnissen hängt auch stark von ihrer Aufnahme in eine Datenbank ab. Die Aufnahme wird wesentlich erleichtert, wenn Englisch die Publikationssprache ist. Deutschsprachige Zeitschriften finden international wenig Aufmerksamkeit, egal wie qualifiziert ihre Beiträge sind. Folgerichtig erschließen sie auch nur wenige Zitierungen [95]. Wissenschaftliche Beiträge, die sich nicht der Dominanz der englischen Sprache unterwerfen, sind unabhängig von ihrer fachlichen Qualität an den Ergebnissen von englischsprachigen Datenbanken nur in sehr geringem Maße beteiligt und ihr Einfluss auf scientometrische und bibliometrische Studien ist als gering einzuschätzen [94].

Im Gegensatz dazu spielt die Muttersprache auf lokaler Ebene eine große Rolle. Die Lehre an den Universitäten, die Kommunikation mit den Patienten und der traditionelle wissenschaftliche Austausch untereinander finden nahezu ausschließlich in der jeweiligen Landessprache statt. Praktisch tätige Ärzte legen Wert auf Fortbildungsveranstaltungen in ihrer Muttersprache. Der sprachliche Ausdruck gewinnt durch die Benutzung der Muttersprache und die Präzisierung der Informationsübermittlung nimmt dadurch zu. Auch Dissertationen erscheinen überwiegend in der Landessprache.

Der erleichterte Internetzugang in weiten Teilen der Welt führt zu einer steigenden Bedeutung der regionalen Sprachen, zum Beispiel Chinesisch, Russisch, Indisch und weiteren Sprachen. Um sowohl internationales Ansehen zu erringen als auch nationale Interessen zu befriedigen, etabliert eine ständig steigende Anzahl regionaler traditioneller Fachzeitschriften die duallinguale Publikation. Mit der Zweisprachigkeit dieser Periodika (die Muttersprache und Englisch) gelingt ihnen somit der Spagat zwischen den Ansprüchen ihres nationalen Publikums und der internationalen Anerkennung in der wissenschaftlichen Forschungsgesellschaft [91, 94]. Beiträge von Autoren dieser Zeitschriften erreichen somit sowohl international als auch lokal ihr Publikum.

### **4.2.3 Wissenschaftliche Qualitätskriterien: Impact-Faktor und Zitationsrate**

In jeder Wissenschaft wird gemessen und bewertet. Auch die Szientometrie – die Wissenschaft der Wissenschaft - sucht nach einem allgemein gültigen Qualitätssiegel. Wissenschaft wird immer deutlicher ein hart umkämpfter Markt. Forschungsgelder und Fördergelder werden nur an denjenigen vergeben, der nachweisen kann, dass seine Arbeit zielgerichtet, erfolgsversprechend und effizient ist. Transparenz in der Forschung ist also von Nöten. Jedoch ist der Überblick durch den explosionsartigen Anstieg an Publikationen in dem Meer aus wissenschaftlichen Forschungsjournalen verloren gegangen. Daher wird ein Instrument zur qualitativen Einschätzung benötigt. Als ein solches Gütesiegel zur Evaluation hat sich der Impact-Faktor etabliert [96]. Der Impact-Faktor soll die qualitative Vergleichbarkeit von Zeitschriften eines Fachgebietes ermöglichen. Eine einfache Formel beschreibt den Impact-Faktor: Er ist der Quotient aus der Zahl der Zitationen innerhalb eines Zeitfensters von zwei Jahren und der Anzahl an publizierten Artikeln innerhalb desselben Zeitraumes (siehe unter 2.3.8.1). Als publizierte Artikel gelten hauptsächlich Originalarbeiten und Reviews. Es gibt jedoch auch

Ausnahmen. Der Impact-Faktor soll das Renommee einer Zeitschrift bemessen. Es werden auch häufig Rückschlüsse auf den Artikel und den Verfasser daraus abgeleitet.

In der Wissenschaft ist der Impact-Faktor auch umstritten, da Zweifel an seiner Objektivität bestehen: Mitarbeiter des ISI bestimmen, welche Veröffentlichung zum Impact-Faktor zählt, Zeitschriften, die selten erscheinen oder wenig Artikel veröffentlichen, haben einen deutlich höheren Impact-Faktor, Zeitschriften mit Eigenzitationen sind im Vorteil, Selbstzitationen, Fachkollegenzitationen und Falschzitationen verzerren die Einschätzung der Wissenschaft. Der Zeitraum berücksichtigt nicht die Langlebigkeit einer Veröffentlichung und begünstigt somit kurzlebige Artikel. Spezialisierte Fachjournale mit kleiner Leserschaft werden ebenso vernachlässigt [93, 97, 98].

Der Impact-Faktor der 12 besten Zeitschriften zum Thema Herpes simplex schwankt zwischen 1,85 als niedrigstem Wert und 9,64 als höchstem Wert (siehe Abbildung 3.8-1). Der mittlere Impact-Faktor liegt bei 4,6. Jedoch liegt er deutlich entfernt von Spitzenzeitschriften wie Lancet (25,8), Nature (26,7), Science (30) und New England Journal of Medicine (51,3). Es handelt sich hierbei jedoch nur um einen numerischen Parameter, dem keinerlei inhaltliche Relevanzprüfung unterliegt. Als vergleichendes Qualitätskriterium ist er eher kritisch zu betrachten. Er sollte nach Möglichkeit als Hinweis auf den Stellenwert einer Zeitschrift innerhalb einer begrenzten Gruppe gelten.

Die wissenschaftliche Resonanz einer Arbeit zeigt, wie viel Aufmerksamkeit eine Veröffentlichung in der wissenschaftlichen Gemeinschaft nach sich zieht. Die durchschnittliche Anzahl der Zitationen wird hierfür als qualitatives Bewertungskriterium herangezogen. Einfluss, Stellenwert und Nutzen sollen hierdurch messbar werden. Jedoch gelten auch hier die Einschränkungen, denen auch der Impact-Faktor unterliegt. Die inhaltliche Relevanz einzelner Artikel wird nicht oder nur gering berücksichtigt. Wie auch unter 4.2.2 schon beschrieben, ist die Zitierungsanzahl maßgeblich abhängig von der Sprache, in der eine Veröffentlichung publiziert wird. Diese sprachliche Barriere führt gleichzeitig zu einer Zitierungsbarriere. Die Qualität eines Artikels ist somit durch die Zitationsrate nur eingeschränkt beurteilbar. Tendenzen und Trends bezüglich der Relevanz eines Themas sind jedoch gut ablesbar.

#### 4.2.4 Die Vielfalt der Veröffentlichungen

Die Wissenschaft ist vielgestaltig. Ihre Ergebnisse werden je nach Notwendigkeit in unterschiedlicher Art und Weise publiziert. Für das Thema Herpes simplex findet das Web of Science 15 verschiedene Erscheinungsarten (siehe Abbildung 3.4-1). Den größten Anteil (76%) nehmen die Originalartikel ein. Ihnen folgen die Konferenzbeiträge (8,1%) und die Reviews (6,8%). Diese drei Veröffentlichungsarten sind die für einen Wissenschaftler und sein Ansehen Bedeutendsten. Seine Forschungstätigkeit und deren Ergebnisse werden hierdurch den Fachkollegen zugänglich gemacht und wissenschaftlicher Fortschritt dokumentiert. Dies ist die Grundlage für angeregte Diskussionsbeiträge (0,1%), kurze wissenschaftliche Stellungnahmen (4,8%), Pressemitteilungen (<0,1%), Editorialbeiträge (1%) und Briefzuschriften (2,8%). Ergebnisse werden wissenschaftlich hinterfragt und gegebenenfalls korrigiert (Korrekturen 0,2%). Des Weiteren können biographische Artikel, Buchreviews, Teilauszüge von Artikeln, Nachdrucke bis hin zur Poesie dem Thema Herpes simplex zugeordnet werden (zusammen <0,1%).

Beobachtet man die Erscheinungsformate über einen Zeitraum hinweg, so fällt auf, dass 1950 erst drei von 15 Veröffentlichungsarten indexiert werden: Originalartikel, Konferenzbeiträge und Briefzuschriften. 1961 werden zusätzlich noch Editorialbeiträge und kurze wissenschaftliche Stellungnahmen erfasst. Erstmals 1967, ab 1971 kontinuierlich, sind Reviews vertreten. Ihre Anzahl nimmt stetig zu. Dies lässt sich mit der Einführung des Science Citation Index durch E. Garfield erklären.

Durch den Science Citation Index wird die Grundlage für den Impact-Faktor geschaffen, der erst intern, später auch extern, für die Qualitätsbeurteilung einer Zeitschrift herangezogen wird. Obwohl ohne inhaltliche Korrelation zum Artikel, wird der Impact-Faktor auch zur Bewertung eines Wissenschaftlers und seiner Arbeit benutzt (vergleiche auch 4.2.3). Da hauptsächlich Originalartikel und Reviews den Impact-Faktor beeinflussen und ein guter Impact-Faktor Prestige und Gelder nach sich zieht, beginnt ab diesem Zeitpunkt ein vermehrtes Publizieren von Impact-Faktor-sensiblen Veröffentlichungen (siehe Abbildung 3.4-2).

#### 4.2.5 Der Stellenwert der Herkunftsländer

Da Englisch zur allgemein anerkannten Wissenschaftssprache geworden ist, verwundert es nicht, dass an der Spitze der Länder mit den meisten Veröffentlichungen zum Thema Herpes simplex zwei englisch muttersprachliche Länder erscheinen (siehe Abbildung 3.5-1). Allein 14.544 Publikationen stammen aus den USA. Dies entspricht mit 49,5% knapp der Hälfte an der Gesamtveröffentlichungsanzahl. Weitere 11,2% der Publikationen werden Großbritannien zugeschrieben. Mit Kanada (4,2%) und Australien (1,9%) sind insgesamt 66,8% der Gesamtveröffentlichungen in englisch sprachigen Ländern erschienen. Diese Zweidrittelmehrheit unterstreicht nochmals deutlich die Vorherrschaft der englischen Sprache in der Wissenschaft und in englischen Datenbanken.

Auch die westeuropäischen Staaten tragen maßgeblich zum Gesamtpublikationsvolumen bei. Deutschland erreicht Platz 3 im Publikationsranking, Frankreich Platz 6, Italien Platz 7, Schweden Platz 8, Belgien Platz 9 und den Abschluss bilden die Niederlande auf Platz 11. Daraus folgt, dass 4 von den 11 besten Ländern einen englisch sprachigen Hintergrund haben und 7 Länder aus Europa dabei sind. Betrachtet man das Weltkartogramm so wird auch hier sichtbar, dass drei Kontinente die Herpes simplex Forschung federführend beherrschen (Abbildung 3.5-3).

Die Ergebnisse der Kooperationsanalyse betätigen die Dominanz der USA (Abbildung 3.5-4), diese sind auch Hauptpartner bei der wissenschaftlichen Zusammenarbeit weltweit. Die USA stellen den häufigsten Ausgangspunkt für wissenschaftliche Forschungsk Kooperationen dar. Die weltweite Globalisierung begünstigt den Prozess der Kooperationsbildung. Informationsaustausch via Internetkonferenz, e-Mail-Transfer und schnelle Reisemöglichkeiten rund um die Welt führen dazu, dass die wissenschaftliche Welt näher zusammenrückt und der Wohnort eines Spezialisten nur noch ein Kriterium von geringer Tragweite ist.

Auch bei der Auswahl der Kooperationspartner offenbart sich wiederum eine elementare Vorrangstellung der englischsprachigen Länder. So zeigt Großbritannien ähnlich seinem größtem Partner USA ein Strahlennetz aus Kooperationen. Interessant dabei ist, dass anders als bei der USA, Großbritanniens Kooperationspartner hauptsächlich in Europa liegen. Ausnahmen bilden die englischsprachigen Länder Australien und Kanada.

Deutschland bildet in geringerem Maße auch ein Kooperationsstrahlennetz aus. Neben denen zur USA existieren intensive europäische Kooperationen. Eine rege Zusammenarbeit zeigt Deutschland mit den deutschsprachigen europäischen Staaten Österreich und Schweiz. Die gemeinsame Muttersprache erleichtert die wissenschaftliche Auseinandersetzung [92].

Kooperationsanalysen sollen die internationale wissenschaftliche Zusammenarbeit darstellen. Wissenschaftliche Strömungen werden graphisch aufgeführt und das Verhaltensmuster der Forschungskommunikation sichtbar gemacht. Nahezu jedes Land hat heute einen Kooperationspartner zur Bündelung von menschlichem, technischem und finanziellem Potential.

Die Länder mit mehr als 500 Veröffentlichungen zeigen eine Ähnlichkeit in der Verteilung der Zitierungsanzahl und der Verteilung der Publikationsanzahl. Die USA hat die meisten Veröffentlichungen und auch die meisten Zitierungen. Ihr folgen Großbritannien, Deutschland, Kanada und Japan. Der Quotient aus Zitierungsanzahl und Publikationsanzahl ergibt die Zitationsrate. Die Vormachstellung der USA wird durch die Analyse der Zitationsrate abgeschwächt. Die durchschnittliche Zitierungsanzahl der USA (28,77) ist nahezu identisch mit der von Großbritannien (28,54). Die USA produzieren zwar deutlich mehr Veröffentlichungen, jedoch zeigen die einzelnen Veröffentlichungen die gleiche Resonanz in der wissenschaftlichen Welt wie die zahlenmäßig unterlegenden Publikationen Großbritanniens (Abbildung 3.9-4 ). Noch deutlicher lassen die Zitationsratenwerte von Kanada (25,17), Schweden (24,05) und Belgien (24,44) diesen Effekt erkennen. Graphisch anschaulich ist die Verschiebung der Hegemonie zugunsten der europäischen Staaten in Abbildung 3.9-5 zu sehen.

#### **4.2.6 Autoren der Herpes simplex Publikationen**

Wissenschaftliche Ergebnisse werden von Forschern in verschiedenen Formen veröffentlicht (vergleiche auch 4.2.4). Doch wer darf sich Verfasser eines wissenschaftlichen Beitrages nennen? Ein Grundgerüst an Richtlinien zu dieser Frage hat das International Committee of Medical Journal Editors herausgegeben. Einen Autor zeichnen der substanzielle Beitrag zu Konzept und Design der Studie, zur Akquisition der Daten und die volle Verantwortung für den Inhalt aus [99]. Mittlerweile dominieren Publikationen mit mehreren Koautoren die wissenschaftliche Landschaft. Der Trend zu multiplen Autoren in der Verfasserzeile ist ungebrochen. 2006 führte ein Paper sogar 2.512 Koautoren auf [100]. Dahinter verbirgt sich die

Förderung von persönlichen, sozialen, akademischen und politischen Zielen, denn als Merkmal für Forschungsaktivität wird die wissenschaftliche Produktivität angesehen. Aber auch wissenschaftliche Kooperationen führen zur erhöhten Koautoranzahl. Institutionen forschen heutzutage international. Die enge Zusammenarbeit von länderübergreifenden Forschergruppen ist die Regel. Damit erhöhen sich die Chancen der Nennung in der Verfasserzeile und die Anzahl der veröffentlichten Arbeiten des Einzelnen steigt.

Autoren, die mehr als 130 Publikationen veröffentlichten, gehören zu den produktivsten Forschern zum Thema Herpes simplex. Nur 1,8% der untersuchten Autoren (insgesamt 9) haben mehr als 130 Veröffentlichungen publiziert (siehe Abbildung 3.7-1 und Abbildung 3.7-2). Sieben dieser produktivsten Autoren stammen aus den USA, ein Autor kommt aus Japan und einer aus Belgien. Auch hier wird der deutliche Publikationsvorsprung der USA zu anderen Ländern der Welt deutlich.

Die Veröffentlichungsleistung der Autoren wird unterteilt in Erstautor, Seniorautor und Koautor. Alle drei Teile weisen einen unterschiedlichen Beitrag zum publizierten Endprodukt aus. Der Erstautor ist allgemein der Forschungsausführende, der Seniorautor ist der Studienverantwortliche [101]. Koautoren tragen zum Gelingen des Projekts in unterschiedlichem Maße bei. Ein einheitlicher Parameter zur Bestimmung des jeweiligen Beitrages zur Publikation fehlt jedoch häufig [101]. Ansätze eines standardisierten Koautorrankings werden rege diskutiert [100].

Die Detailuntersuchung (Abbildung 3.7-3) der Publikationsleistung der Autoren ergibt für Rouse den höchsten Anteil an Erst- und Seniorautorenschaften (89,7%). Roizman erlangt mit 85,9% einen ähnlich hohen Anteil, während Cohen nur in insgesamt 39,1% seiner Veröffentlichungen an erster oder letzter Stelle in der Verfasserzeile geführt wird und damit von den produktivsten Autoren den geringsten Prozentsatz aufweist. In der Einzeluntersuchung fällt auch auf, dass mit Ausnahme von Whitley bei den untersuchten Autoren eine Konzentration als Seniorautor zu finden ist. Bei vier Autoren liegt der Anteil an Erstautorenschaften weit unter 10%, drei zeigen eine Beteiligung als Erstautor bei etwa 10% und nur zwei Autoren liegen deutlich darüber (DeClercq mit 15,4% und Whitley mit 36,4%). Dazu korrelierend haben Rouse (10,3%) und Roizman (14,1%) nur zu geringen Teilen als Koautoren mitgewirkt, während die restlichen sechs Autoren Werte um die 30 - 40% aufweisen. Einzige Ausnahme bildet Cohen mit 60,9% Koautorenteil.

Die dieser Analyse zu Grunde liegenden Daten wurden durch manuelle Auswertung der Verfasserzeilen der einzelnen Publikationen erhoben, denn Datenbanken unterscheiden diese Details nicht. Ist ein Autor in der Verfasserzeile aufgeführt, wird ihm diese Publikation zugeschrieben unabhängig von seinem Beitrag zur Veröffentlichung. Die damit verbundene Verbesserung des ausgewiesenen Produktivitätslevels ist für den Autor erstrebenswert, obwohl es das Ergebnis eigentlich verfälscht.

Ein Merkmal wissenschaftlichen Interesses ist die Zitierungsanzahl und die Zitationsrate. Diese Kriterien sollten jedoch immer im Kontext betrachtet werden. Hohe Zitationsraten können gut einen Trend erkennen lassen, sollten jedoch immer in einem größeren Zusammenhang betrachtet werden, da sie sonst zu irrtümlich positiven Schlussfolgerungen führen können (vergleiche auch 4.2.3). So ist die Zitierungsanzahl durch Absprachen beeinflussbar und ein überdurchschnittlicher Eigenanteil an Zitationen lässt die Reputation eines Autors möglicherweise ungerechtfertigt steigen. Selbstzitate sind ein probates Mittel das Ansehen zu steigern, dienen jedoch gleichzeitig dazu, die Kompetenz eines Autors in seinem Spezialgebiet zu betonen. Durch Selbstzitationen können dem Leser auch fortlaufende Themenabhandlungen zugänglich gemacht werden [96, 102]. Der Mittelwert der Selbstzitationen der besten 9 Autoren liegt bei 5,9% (Abbildung 3.9-7), das heißt nahezu jede siebzehnte Zitierung bezieht sich auf ein eigenes Paper. Die amerikanischen Autoren liegen unter dem genannten Mittelwert. Bei dem japanischen Autor Nishiyama hingegen ist jede achte Zitierung eine Selbstzitation (11,9%).

In dieser Arbeit wird zusätzlich untersucht, welche Institutionen sich maßgeblich an der Publikation von Herpes simplex relevanten Zeitschriftenbeiträgen beteiligen. Ähnlich der Aufteilung der Herkunftsländer der besten Autoren dominieren amerikanische Universitäten. Die Institutionen mit mehr als 300 Veröffentlichungen zählen zu den Besten. Insgesamt erfüllen zwölf Institutionen dieses Kriterium. Elf davon stammen aus den USA, nur eine Institution aus Großbritannien schafft es unter die ersten Zwölf. Die durch Kooperationen erzielte Vormachtstellung der USA zeigt sich auch in dieser Analyse (siehe Abbildung 3.6-1).

#### 4.2.7 Verteilung der Themenkategorien und der PubMed Subheadings

Die Herpes simplex Publikationen können in insgesamt 149 Themenkategorien einsortiert werden. Es gibt insgesamt 10 Kategorien, die mehr als 1.500 Zuordnungen enthalten. Virologie vereint fast ein Viertel (24,4%) der Gesamtpublikationen auf sich und ist damit die trefferstärkste Kategorie. Da es sich bei dem untersuchten Thema um ein Virus handelt, ist dies nicht verwunderlich. Des Weiteren werden Veröffentlichungen Kategorien zugeordnet, die sich mit der Bestimmung, Anzuchtung und Erforschung des Virus befassen. Dazu zählen Immunologie, Mikrobiologie, Biochemie und Molekularbiologie, Biotechnologie und anwendungsbezogene Mikrobiologie. Arbeiten mit klinischen, praktischen und therapeutischen Bezügen werden in die Kategorien infektiöse Erkrankungen, experimentelle Medizin, Innere und Allgemeinmedizin und Pharmakologie einsortiert. Aufgrund der vielfältigen klinischen Erscheinungsbilder werden sogar auf den ersten Blick artfremde Kategorien zugeordnet. Unter den besten zehn ist daher die Augenheilkunde vertreten (siehe Abbildung 3.10-1).

Wie sich schon in der Kategorienanalyse in der Online Datenbank Web of Science von Thomson Reuters zeigt, kann eine Dominanz der Forschungsbereichen festgestellt werden, die sich mit den klinischen Erscheinungen von Viruserkrankungen und ihrer Erforschung beschäftigen (siehe Abbildung 3.10-3). In der Online Datenbank PubMed der United States National Library of Medicine zählen dazu Therapie, Diagnostik, medikamentöse Therapie, Ätiologie und Pathologie. Bedingt durch den fortschreitenden Zuwachs an Basiswissen treten im Laufe der Zeit spezialisierte Themenbereiche wie Immunologie und Mikrobiologie in den wissenschaftlichen Fokus. Die technische Erweiterung der Möglichkeiten dieser Gebiete führt zu immer genaueren Kenntnissen über die spezifischen Mechanismen auf molekularer und immunologischer Ebene. Dies hat einen Fortschritt in der Diagnostik, der Behandlung und dem Erregerverständnis zur Folge.

Waren in den 60er Jahren noch klinisch relevante Themen wie Diagnostik, Therapie und medikamentöse Therapie im Mittelpunkt der Wissenschaft, so ist ihre Zuordnung heute rückläufig zugunsten epidemiologischer Untersuchungen und präventiver Maßnahmen zum Infektionsschutz. Nach wie vor sind differenzierte Kenntnisse über die Ätiologie essentiell, um Übertragungswege zu ermitteln und Präventivmaßnahmen zur Infektionseindämmung in der Bevölkerung zu etablieren (siehe Abbildung 3.10-4).

#### 4.2.8 Forschungsschwerpunkte der Herpes simplex Veröffentlichungen

Herpetische Erkrankungen sind vielfältig. Nahezu jedes Organsystem kann infiziert werden. Aber die Verteilung der klinischen Bilder ist ungleichmäßig. Während die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Herpes Virus hoch sein kann, sind die klinisch sichtbaren Infektionen deutlich seltener [34]. Der orofaziale Herpes ist eine meist harmlos verlaufende rezidivierende Erkrankung, die im klinischen Alltag eine eher untergeordnete Rolle spielt. Dies zeigt sich auch in der Analyse bezüglich der wissenschaftlichen Relevanz der herpetischen Erkrankungen (siehe Abbildung 3.10-5). Sowohl zu Herpes labialis als auch zur Gingivostomatitis herpetica wird relativ wenig geforscht. Dem gegenüber fokussiert sich das Forscherinteresse auf den Herpes genitalis und die herpetische Enzephalitis. Letztere ist eine vital gefährdende Erkrankung [45] und das Engagement zur Erforschung sowohl bei Praktikern als auch Wissenschaftlern dementsprechend hoch. Der genitale Herpes stellt eine häufige Ursache für die herpetische Virusverschleppung zum Herpes neonatorum, zur HSV-Enzephalitis, zur HSV-Meningitis und als Eintrittspforte für eine Koinfektion mit dem HI-Virus dar [6, 25]. Dies rückt den Herpes genitalis und seine Folgeerkrankungen in den wissenschaftlichen Brennpunkt der Forscher. Aufgrund der Erblindungsgefahr und dem damit verbundenen Verlust eines wichtigen Sinnes, sind auch okuläre herpetische Läsionen medizinisch interessant.

Die Diagnostik ist ein wesentlicher Schritt in der klinischen Praxis. Eine zeitnahe und präzise Untersuchungsmethode erleichtert zusätzlich zu den Symptomen die Diagnosefindung. Jedoch spielen nicht nur die klinische Praktikabilität und Sensibilität, sondern auch wirtschaftliche Zwänge in der Methodenwahl eine Rolle. Die Analyse untersucht, inwieweit sich diese Anforderungen in der Forschung widerspiegeln (siehe Abbildung 3.10-6). Ein ausgeprägtes wissenschaftliches Interesse lässt sich für die Erforschung des Virusnachweises mittels PCR feststellen. Diese Methode ist eine der sichersten, jedoch auch teuer [72]. Klinische Relevanz besitzt sie nur bei schweren herpetischen Erkrankungen wie zum Beispiel der HSV-Enzephalitis. Der in der Praxis häufig gebrauchte Tzanck-Test zeigt im Forschungsalltag nur wenig Resonanz, während symptombezogenes Diagnostizieren sowohl in Wissenschaft als auch klinischer Untersuchung weiterhin etabliert ist [16]. Die klinisch bewährte Viruskultur hat in der wissenschaftlichen Forschung Bedeutung, da sie häufig als Vergleichsmethode herangezogen wird.

Die medikamentöse virustatische Therapie ist die einzige ursachenorientierte Therapie. Die Zielstellung der antiviralen Therapie ist eine Hemmung der Virusreplikation, die Verkürzung der Schmerzdauer und die Unterbindung von schweren systemischen Komplikationen. Anfang der 80er Jahre kam mit Aciclovir ein effektives, breit anwendbares Virustatikum auf den deutschen Markt [103], welches bis heute gut erforscht ist und klinisch häufig zum Einsatz kommt. Um die therapeutisch wirksame zelluläre Konzentration zu erhöhen, wurde Ende der 90er Jahre Penciclovir eingeführt [104]. Penciclovir als klinische Neuerungsschicht ist jedoch an keiner bedeutenden wissenschaftlichen Resonanz beteiligt (siehe Abbildung 3.10-7). Antivirale Therapieansätze können keine Heilung der HSV-Erkrankung erreichen, jedoch die Krankheitsdauer und den Schweregrad positiv beeinflussen.

## 5. Zusammenfassung

Das Herpes simplex Virus ist eines der ältesten Viren der Welt. Schon Hippokrates beschäftigte sich mit den HSV-induzierten Erkrankungen. Herpes simplex Viren treten ubiquitär auf.

Durch Wechselwirkungen mit anderen, neueren Bürden der Menschheit wie zum Beispiel HIV erhält das Thema neue Aktualität. Die wissenschaftliche Forschung unterliegt einer ständigen Anpassung und Entwicklung. Ergebnisse und Fortschritte werden heute vermehrt elektronisch zugänglich gemacht und stehen einer wachsenden Anzahl von Wissenschaftlern in Internetdatenbanken zur Verfügung. Im medizinischen Bereich haben sich vor allem das Web of Science von Thomson Reuters und die PubMed-Online Datenbank der United States National Library of Medicine etabliert. Die Publikationen zum Thema Herpes simplex werden in dieser Arbeit unter bibliometrischen und szientometrischen Gesichtspunkten untersucht.

Es wird das gesamte Spektrum der Forschungsaktivität zum Thema Herpes simplex im Zeitraum von 1900 bis 2007 betrachtet. Im Web of Science ergibt die Suchanfrage 29.324 Treffer, während in der PubMed-Online Datenbank 32.220 Treffer mit dem Suchbegriff „Herpes simplex“ verknüpft werden. Die erste Publikation wurde 1925 ins Web of Science aufgenommen. Im folgenden Jahrhundert erfolgt ein Anstieg der wissenschaftlichen Veröffentlichungsanzahl. Neuerungen und Verbesserungen in der Wissenschaft erleichterten den Forschern ihre Arbeit und führen zu einem höheren Gesamtforschungoutput.

Die Publikationen werden bezüglich ihres geographischen Ursprungs analysiert und die Ergebnisse in einer Kartenanamorphote dargestellt. Die gewichtete Verzerrung der Weltkarte, die dieser Darstellung zu Grunde liegt, zeigt deutlich, dass die meisten Veröffentlichungen aus den USA (14.544) stammen, mit Abstand gefolgt von der Publikationsleistung der europäischen Staaten. Außerhalb von Europa (8.897 Publikationen in führenden europäischen Ländern) und den USA sind Japan (1.886), Kanada (1.229) und Australien (545) in der Herpes simplex Forschung führend.

Die Überlegenheit der USA auf diesem Gebiet bestätigt sich auch in der Kooperationsanalyse. Hier tritt die USA als Hauptkooperationspartner weltweit auf. Europäische Staaten zeigen untereinander ebenfalls eine rege Kooperationsbereitschaft.

Für diese Zusammenarbeit ist eine gemeinsame Wissenschaftssprache von besonderer Bedeutung. Englisch hat sich international als Hauptwissenschaftssprache etabliert. 96,7% der Publikationen zum Thema Herpes simplex im Web of Science erschienen in englischer Sprache und in englischen Journalen. Englischsprachige Länder sind führend in der Herpes simplex Forschung weltweit. Jedoch bleibt die Muttersprache weiterhin auf lokaler Ebene relevant. So werden zum Beispiel Fortbildungen und Patientenkontakte weiterhin in der jeweiligen Landessprache durchgeführt.

Die erwartungsgemäße inhaltliche Ausrichtung der besten Zeitschriften in Richtung Virologie, Mikrobiologie, Immunologie und Infektologie wird durch die Analyse bestätigt. Auch die Schwerpunktkategorien sind thematisch in diese Bereiche unterteilbar. So zeigt die Kategorie Virologie im Web of Science von Thomson Reuters mit Abstand die meisten Trefferzahlen (7.158). In der Online Datenbank PubMed liegt die Gewichtung zusätzlich noch auf den Themenbereichen Therapie (6.988), Diagnostik (5.234), medikamentöse Therapie (4.492), Ätiologie (9.738) und Pathologie (2.122).

Insgesamt führt das Web of Science zum Thema Herpes simplex 15 verschiedene Veröffentlichungsarten auf. Der Originalartikel ist die häufigste Erscheinungsart (22.412). Ihm folgen Konferenzbeiträge (2.375) und Reviews (2.007). Die Anzahl der Reviews nimmt seit 1971 kontinuierlich zu (1971:1; 2006:164).

Dies lässt sich auch auf den von E. Garfield eingeführten Science Citation Index zurückführen. Mit ihm wurde der Impact Faktor eingeführt, der, erst intern später auch extern, das Renommee einer Zeitschrift messen soll. Als wissenschaftliches Qualitätskriterium ist er jedoch umstritten, da er ein reiner numerischer Faktor ist und ihm keine inhaltliche Prüfung der wissenschaftlichen Publikationen zu Grunde liegt. Mangels anderer Systeme zur Qualitätsbestimmung und auf Grund seiner einfachen Berechenbarkeit wird er jedoch weiterhin zur qualitativen Einschätzung herangezogen.

Mit mehr 400 Publikationen ist Bernard Roizman von der University of Chicago der produktivste Autor zum Thema Herpes simplex. Ihm konnte auch die höchste Zitierungsanzahl zugeordnet werden. Priscilla A. Schaffer von der Bostoner Harvard Medical School hat die höchste Zitationsrate, dicht gefolgt von B. Roizman. Die Untersuchung bezüglich der Selbstzitierungsrate der besten neun Autoren ergab einen durchschnittlichen Wert von 5,9%. Die Berücksichtigung der Erst- und Seniorautorenschaft macht deutlich, dass es mit Ausnahme von

Richard J. Whitley von der University of Alabama bei den besten Autoren üblich ist, den Hauptteil ihrer Forschungsaktivität als Seniorautor zu veröffentlichen.

Die thematische Analyse ergibt einen wissenschaftlichen Fokus auf die Erforschung des Herpes genitalis und der HSV-Enzephalitis. Aciclovir ist das Therapeutikum der ersten Wahl und wird auch rege untersucht. In der Diagnostik sind alte, etablierte Methoden gängig, während die thematische Analyse zeigt, dass dementsgegen ein erhöhtes wissenschaftliches Interesse an der PCR als Diagnosehilfsmittel vorhanden ist.

## 6. Summary

The herpes simplex virus is one of the oldest known viruses of the world. Even Hippokrates dealt with HSV-induced diseases. Herpes simplex viruses occur ubiquitously.

Because of interaction with other scourges of humanity, e.g. HIV, the topic remains relevant. Scientific research is subject to constant adaption and development. Results and progresses are increasingly made accessible electronically and are available online for a growing number of scientists. Above all, the *Web of Science* by Thomson Reuters and the *PubMed* online database by the United States National Library of Medicine have established themselves in the medical sector. The publications to the topic herpes simplex are analysed under bibliometric and scientometric aspects.

The whole spectrum of research to the topic herpes simplex in the time from 1900 to 2007 is examined. The query in the *Web of Science* offers 29,324 hits whereas it results in 32,220 hits in the *PubMed*. The first publications were recorded in 1925 in the Web of Science. Since then, there has been a rise in the number of publications. Innovation and improvement of science facilitate the scientists' work and result in higher research activity.

The publications are analysed with regard to their geographic source and the results are illustrated in an anamorphic map. The weighted distortion of the world map, which form the basis of this illustration, clearly shows that most of the publications originate from the USA (14,544); they are followed by the publications from the European states (8,897 publications in leading European countries). Beyond Europe and the USA, publications from Japan (1,886), Canada (1,229) and Australia (545) are relevant for the research of herpes simplex.

The predominance of the USA has been proven true by the analysis of the cooperations. The USA acts as the main partner of cooperations worldwide. European countries show a high willingness to cooperate with each other, too.

A common scientific language is of special importance for this kind of liaison. That is why English has developed itself as the main scientific language. 96.7% of the publications to the topic herpes simplex in the *Web of Science* have appeared in the English language and in English journals. English speaking countries are at the forefront of herpes simplex research, though the

native language remains relevant at a regional level. Further education and the contact with patients are commonly held in the particular native language.

As expected, the focus of the best journals with regard to virology, microbiology, immunology and infectology is confirmed by the analysis. The main categories can be subdivided into those sections. The category virology offers by far the most hits on the *Web of Science* (7,158). In the *PubMed* the focus also lies on topics such as therapy (6,988), diagnosis (5,234), medicinal therapy (4,492), etiology (9,738) and pathology (2,122).

The *Web of Science* cites a total of 15 different forms of publication on herpes simplex. The original article is the most common form of publication (22,412), followed by conference contribution (2,375) and reviews (2,007). The number of reviews has been rising continuously since 1971 (1971: 1, 2006: 164).

This can be traced back to the science citation index introduced by E. Garfield. The impact factor which shall quantify the reputation of a journal was implemented by it. Yet it is disputed as a scientific quality criterion since it is a mere numeric factor without any verification with regard to the content of the scientific publication. Due to the lack of alternative options and because of its simple calculability it is still used to rate the quality.

With more than 400 publications Bernard Roizman of the University of Chicago is the most active author for the topic of herpes simplex. He also has the highest number of citations. Priscilla A. Schaffer has the citation rate, closely followed by B. Roizman. The analysis concerning the self citation rate of the nine most active authors resulted in an average of 5.9%. Taking first and senior author into consideration it becomes clear that it is common among the most active authors to publish a main part of their research as senior authors, Richard J. Whitley of the University of Alabama being the only exception.

The topical analysis shows a scientific focus on investigating herpes genitalis and HSV-encephalitis. Aciclovir is first-line therapy and actively examined. Established and current methods are used in diagnostics whereas the topical analysis reveals that there is an increasing scientific interest in PCR as supportive resource for diagnostics.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ball, R. and D. Tunger. *Bibliometrische Analysen - Daten, Fakten und Methoden - Grundwissen Bibliometrie für Wissenschaftler, Wissenschaftsmanager, Forschungseinrichtungen und Hochschulen*. 2005; <http://hdl.handle.net/2128/381>.
2. Gorraiz, J. *Szientometrie: Zitatenganalyse*. Österreichische Zentralbibliothek für Physik 2004; <http://www.zbp.univie.ac.at/gj/citation/skriptum2neu.htm>.
3. Yeung-Yue, K.A., M.H. Brentjens, P.C. Lee, *et al.*, *The management of herpes simplex virus infections*. *Curr Opin Infect Dis*, 2002. **15**(2): p. 115-22.
4. Corey, L., *Harrisons Innere Medizin*, ed. M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz, *et al.* Vol. 16. 2005, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. 1114-1120.
5. Adam, C.J., M. Staehler, W. Khoder, *et al.*, *Herpes genitalis*. *Urologe A*, 2006. **45**(12): p. 1509-13.
6. Gupta, R., T. Warren, and A. Wald, *Genital herpes*. *Lancet*, 2007. **370**(9605): p. 2127-37.
7. Gross, G., *Herpes-simplex-Virusinfektionen*. *Hautarzt*, 2004. **55**(9): p. 818-30.
8. Kleymann, G., *Novel agents and strategies to treat herpes simplex virus infections*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003. **12**(2): p. 165-83.
9. Roizman, B., H. Gu, and G. Mandel, *The first 30 minutes in the life of a virus: unREST in the nucleus*. *Cell Cycle*, 2005. **4**(8): p. 1019-21.
10. Braun, R.W., H. Kirchner, K. Munk, *et al.*, *Herpes-simplex-Virus*. 1987, Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz: Verlag Kohlhammer GmbH.
11. Rerick, H.C., S. Kamann, and A. Wollenberg, *Eczema herpeticum: Pathogenese and Therapie*. *Hautarzt*, 2006. **57**(7): p. 586-91.
12. Whitley, R.J. and B. Roizman, *Herpes simplex viruses: is a vaccine tenable?* *J Clin Invest*, 2002. **110**(2): p. 145-51.

13. Advani, S.J., R.R. Weichselbaum, R.J. Whitley, *et al.*, *Friendly fire: redirecting herpes simplex virus-1 for therapeutic applications*. Clin Microbiol Infect, 2002. **8**(9): p. 551-63.
14. Garweg, J.G. and M. Halberstadt, *Zur Pathogenese der herpetischen Keratitis*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2002. **219**(7): p. 477-86.
15. Raizman, M.B., *What triggers recurrences of herpes simplex keratitis*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(12): p. 1682.
16. Fatahzadeh, M. and R.A. Schwartz, *Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(5): p. 737-66.
17. Siegel, M.A., *Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections*. J Am Dent Assoc, 2002. **133**(9): p. 1245-9.
18. Rosenthal, S.L., G.D. Zimet, J.S. Leichter, *et al.*, *The psychosocial impact of serological diagnosis of asymptomatic herpes simplex virus type 2 infection*. Sex Transm Infect, 2006. **82**(2): p. 154-8.
19. Mims, C., H.M. Dockrell, R.V. Goering, *et al.*, *Medizinische Mikrobiologie Infektologie*. Vol. 2. 2006, München; Jena: Elsevier Urban & Fischer. 39-40; 142; 160-162; 186; 188-190; 208-210; 216-224; 248-248; 281; 334-340; 354-355; 392-397; 467; 536-538; 569; 572.
20. Modrow, S. and D. Falke, *Molekulare Virologie*. 1997, Heidelberg; Berlin; Oxford: Spektrum Akademischer Verlag GmbH. 411-463.
21. Gill, N., E.J. Davies, and A.A. Ashkar, *The role of toll-like receptor ligands/agonists in protection against genital HSV-2 infection*. Am J Reprod Immunol, 2008. **59**(1): p. 35-43.
22. Beauman, J.G., *Genital herpes: a review*. Am Fam Physician, 2005. **72**(8): p. 1527-34.
23. Looker, K.J. and G.P. Garnett, *A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2*. Sex Transm Infect, 2005. **81**(2): p. 103-7.

24. Pepose, J.S., T.L. Keadle, and L.A. Morrison, *Ocular herpes simplex: changing epidemiology, emerging disease patterns, and the potential of vaccine prevention and therapy*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(3): p. 547-557.
25. Sauerbrei, A. and P. Wutzler, *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections*. Med Microbiol Immunol, 2007. **196**(2): p. 89-94.
26. Rabenau, H.F., S. Buxbaum, W. Preiser, *et al.*, *Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany*. Med Microbiol Immunol, 2002. **190**(4): p. 153-60.
27. Fleming, D.T., G.M. McQuillan, R.E. Johnson, *et al.*, *Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994*. N Engl J Med, 1997. **337**(16): p. 1105-11.
28. Eskild, A., S. Jeansson, J.A. Hagen, *et al.*, *Herpes simplex virus type-2 antibodies in pregnant women: the impact of the stage of pregnancy*. Epidemiol Infect, 2000. **125**(3): p. 685-92.
29. Laubereau, B., M. Zwahlen, B. Neuenschwander, *et al.*, *Herpes simplex virus type 1 and 2 in Switzerland*. Schweiz Med Wochenschr, 2000. **130**(5): p. 143-50.
30. Langeland, N., L. Haarr, and F. Mhalu, *Prevalence of HSV-2 antibodies among STD clinic patients in Tanzania*. Int J STD AIDS, 1998. **9**(2): p. 104-7.
31. Buxbaum, S., M. Geers, G. Gross, *et al.*, *Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed?* Med Microbiol Immunol, 2003. **192**(3): p. 177-81.
32. Brady, R.C. and D.I. Bernstein, *Treatment of herpes simplex virus infections*. Antiviral Res, 2004. **61**(2): p. 73-81.
33. Miller, C.S. and R.J. Danaher, *Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008. **105**(1): p. 43-50.
34. Whitley, R.J. and B. Roizman, *Herpes simplex virus infections*. Lancet, 2001. **357**(9267): p. 1513-8.

35. Lafferty, W.E., R.W. Coombs, J. Benedetti, *et al.*, *Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type.* N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1444-9.
36. Simmons, A., *Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection.* J Infect Dis, 2002. **186 Suppl 1**: p. S71-7.
37. Arduino, P.G. and S.R. Porter, *Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features.* J Oral Pathol Med, 2008. **37**(2): p. 107-21.
38. Marculescu, R., L. Richter, and K. Rappersberger, *Infektionen mit Herpes-simplex- und Varicella-zoster-Viren in der Schwangerschaft.* Hautarzt, 2006. **57**(3): p. 207-12, 214-6.
39. Benedetti, J., L. Corey, and R. Ashley, *Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection.* Ann Intern Med, 1994. **121**(11): p. 847-54.
40. Wetzel, S. and A. Wollenberg, *Eczema herpeticatum.* Hautarzt, 2004. **55**(7): p. 646-52.
41. Koelle, D.M. and H. Ghiasi, *Prospects for developing an effective vaccine against ocular herpes simplex virus infection.* Curr Eye Res, 2005. **30**(11): p. 929-42.
42. Steiner, I., P.G. Kennedy, and A.R. Pachner, *The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster.* Lancet Neurol, 2007. **6**(11): p. 1015-28.
43. Sauerbrei, A. and P. Wutzler, *Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses.* J Clin Virol, 2002. **25 Suppl 1**: p. S45-51.
44. Struffert, T. and W. Reith, *Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis: neuroradiologische Differentialdiagnose.* Radiologe, 2000. **40**(11): p. 1011-6.
45. Berger, J.R. and S. Houff, *Neurological complications of herpes simplex virus type 2 infection.* Arch Neurol, 2008. **65**(5): p. 596-600.
46. Whitley, R.J., *Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults.* Antiviral Res, 2006. **71**(2-3): p. 141-8.
47. Tyler, K.L., *Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's.* Herpes, 2004. **11 Suppl 2**: p. 57A-64A.

48. Schmutzhard, E., *Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections*. J Neurol, 2001. **248**(6): p. 469-77.
49. Shoji, H., K. Azuma, Y. Nishimura, *et al.*, *Acute viral encephalitis: the recent progress*. Intern Med, 2002. **41**(6): p. 420-8.
50. Krishnan, C., A.I. Kaplin, C.A. Pardo, *et al.*, *Demyelinating disorders: update on transverse myelitis*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2006. **6**(3): p. 236-43.
51. Bonfioli, A.A. and A.W. Eller, *Acute retinal necrosis*. Semin Ophthalmol, 2005. **20**(3): p. 155-60.
52. Wigg, A.J. and I.C. Roberts-Thomson, *Gastrointestinal: herpes simplex oesophagitis*. J Gastroenterol Hepatol, 1998. **13**(12): p. 1285.
53. Van Ongeval, J., L. Rutgeerts, and G. Ghillebert, *Herpetic esophagitis in 5 immunocompetent patients*. Ned Tijdschr Geneeskd, 1996. **140**(26): p. 1367-71.
54. Linssen, C.F., J.A. Jacobs, F.F. Stelma, *et al.*, *Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2008. **34**(12): p. 2202-9.
55. Cunha, B.A., L.E. Eisenstein, T. Dillard, *et al.*, *Herpes simplex virus (HSV) pneumonia in a heart transplant: diagnosis and therapy*. Heart Lung, 2007. **36**(1): p. 72-8.
56. Norvell, J.P., A.T. Blei, B.D. Jovanovic, *et al.*, *Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases*. Liver Transpl, 2007. **13**(10): p. 1428-34.
57. Ichai, P., A.M. Roque Afonso, M. Sebah, *et al.*, *Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis*. Liver Transpl, 2005. **11**(12): p. 1550-5.
58. Kimberlin, D.W., *Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood*. Semin Pediatr Infect Dis, 2005. **16**(4): p. 271-81.
59. Kimberlin, D.W. and R.J. Whitley, *Neonatal herpes: what have we learned*. Semin Pediatr Infect Dis, 2005. **16**(1): p. 7-16.

60. Goldman, B.D., *Herpes serology for dermatologists*. Arch Dermatol, 2000. **136**(9): p. 1158-61.
61. Whitley, R.J., *Herpes simplex virus infection*. Semin Pediatr Infect Dis, 2002. **13**(1): p. 6-11.
62. Brown, T.S. and J.P. Callen, *Atypical presentation of herpes simplex virus in a patient with chronic lymphocytic leukemia*. Cutis, 1999. **64**(2): p. 123-5.
63. Herget, G.W., U.N. Riede, A. Schmitt-Graff, *et al.*, *Generalized herpes simplex virus infection in an immunocompromised patient--report of a case and review of the literature*. Pathol Res Pract, 2005. **201**(2): p. 123-9.
64. Van de Perre, P., M. Segondy, V. Foulongne, *et al.*, *Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(8): p. 490-7.
65. Lingappa, J.R. and C. Celum, *Clinical and therapeutic issues for herpes simplex virus-2 and HIV co-infection*. Drugs, 2007. **67**(2): p. 155-74.
66. Nagot, N., A. Ouedraogo, V. Foulongne, *et al.*, *Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus*. N Engl J Med, 2007. **356**(8): p. 790-9.
67. Corey, L., A. Wald, C.L. Celum, *et al.*, *The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. **35**(5): p. 435-45.
68. Corey, L., *Herpes simplex virus type 2 and HIV-1: the dialogue between the 2 organisms continues*. J Infect Dis, 2007. **195**(9): p. 1242-4.
69. Wald, A. and K. Link, *Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis*. J Infect Dis, 2002. **185**(1): p. 45-52.
70. Ustacelebi, S., *Diagnosis of herpes simplex virus infections*. J Clin Virol, 2001. **21**(3): p. 255-9.
71. Subhan, S., R.J. Jose, A. Duggirala, *et al.*, *Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis: comparison of Giemsa stain, immunofluorescence assay and polymerase chain reaction*. Curr Eye Res, 2004. **29**(2-3): p. 209-13.

72. Farhatullah, S., S. Kaza, S. Athmanathan, *et al.*, *Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis using Giemsa stain, immunofluorescence assay, and polymerase chain reaction assay on corneal scrapings*. Br J Ophthalmol, 2004. **88**(1): p. 142-4.
73. Lode, H. *Aciclovir - ein neues Virustatikum*. Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie ZCT 1983; <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/aciclovir.html>.
74. Lode, H. *Penciclovir - ein neues Virustatikum zur lokalen Therapie des Herpes labialis*. Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie ZCT 1997; <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/penciclovir.html>.
75. Lode, H. *Famciclovir - ein neues Virustatikum zur Behandlung von Herpes-Infektionen*. Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie ZCT 1995; <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/famciclovir.html>.
76. Arduino, P.G. and S.R. Porter, *Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management*. Oral Dis, 2006. **12**(3): p. 254-70.
77. Corey, L., *Challenges in genital herpes simplex virus management*. J Infect Dis, 2002. **186 Suppl 1**: p. S29-33.
78. Hutfield, D.C., *History of herpes genitalis*. Br J Vener Dis, 1966. **42**(4): p. 263-8.
79. ThomsonReuters. *ISI*. 2008; [http://www.thomsonreuters.com/products\\_services/scientific/ISI](http://www.thomsonreuters.com/products_services/scientific/ISI).
80. ThomsonReuters. *Company history*. 2008; [http://www.thomsonreuters.com/about/company\\_history/](http://www.thomsonreuters.com/about/company_history/).
81. ThomsonReuters. *Product Specs*. 2008; [http://isiwebofknowledge.com/currentuser\\_wokhome/cu\\_productspecs/](http://isiwebofknowledge.com/currentuser_wokhome/cu_productspecs/).
82. PubMed. *MEDLINE Factsheet*. 2008; <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>.
83. Dong, P., M. Loh, and A. Mondry. *The "impact factor" revisited*. Biomedical Digital Libraries 2005; <http://www.bio-diglib.com/content/pdf/1742-5581-2-7.pdf>.

84. Nelson, D.M. and G. Desoye, *What is an Impact Factor? Should I care?* Placenta, 2008. **29**(10): p. 839.
85. Gastner, M.T. and M.E. Newman, *From The Cover: Diffusion-based method for producing density-equalizing maps.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(20): p. 7499-504.
86. Bonitz, M. and A. Scharnhorst. *Nicht alle Zeitschriften haben das gleiche Gewicht — Der harte Kern der Wissenschaftskommunikation (discussion paper FS II).* 2001; <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2001/ii01-307.pdf>.
87. ThomsonReuters. *Master Journal List.* 2008; <http://scientific.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi?PC=MASTER>.
88. De Groote, S.L. and J.L. Dorsch, *Measuring unse of online journals and databases.* J Med Libr Assoc, 2003. **91**: p. 231-240.
89. Merton, R.K., *The Matthew effect in science. The reward and communication systems of science are considered.* Science, 1968. **159**(810): p. 56-63.
90. Hepp, A., F. Krotz, and C. Winter, *Globalisierung der Medienkommunikation: Eine Einführung.* 2005: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
91. Meneghini, R. and A.L. Packer, *Is there science beyond English? Initiatives to increase the quality and visibility of non-English publications might help to break down language barriers in scientific communication.* EMBO Rep, 2007. **8**(2): p. 112-6.
92. Ammon, U., *Ist Deutsch noch internationale Wissenschaftssprache?* 1998: de Gruyter.
93. Oehm, V. and U.K. Lindner. *Wissenschaftliches Publizieren: Umstritten, aber etabliert – der Impact Factor Oder: Wie vermessen ist die Vermessung der Wissenschaft?* Dtsch Arztebl 2002; <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=31829>.
94. Baethge, C. *Die Sprachen der Medizin.* Dtsch Arztebl 2008; <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=58621>.

95. Navarro, F.A., *English or German? The language of medicine based on the bibliographic data appearing in the Deutsche Medizinische Wochenschrift (1920 to 1995)*. Dtsch Med Wochenschr, 1996. **121**(50): p. 1561-6.
96. Foo, J.Y., *A Study on Journal Self-Citations and Intra-Citing within the Subject Category of Multidisciplinary Sciences*. Sci Eng Ethics, 2009.
97. Labanaris, A.P., D. Krot, G.E. Schott, *et al.*, *Impact Factors und Publikationszeitspannen in urologischen Fachzeitschriften*. Urologe A, 2007. **46**(3): p. 297-300, 302.
98. Seglen, P.O., *Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research*. Bmj, 1997. **314**(7079): p. 498-502.
99. Davidoff, F., *News from the International Committee of Medical Journal Editors*. Ann Intern Med, 2000. **133**(3): p. 229-31.
100. Sekercioglu, C.H., *Quantifying coauthor contributions*. Science, 2008. **322**(5900): p. 371.
101. Jokic, M. and R. Ball. *Qualität und Quantität wissenschaftlicher Veröffentlichungen*. Schriften des Forschungszentrums Jülich. Reihe Bibliothek/Library 15 2006; <http://hdl.handle.net/2128/558>.
102. Falagas, M.E. and P. Kavvadia, *"Eigenlob": self-citation in biomedical journals*. Faseb J, 2006. **20**(8): p. 1039-42.
103. ZCT. *Aciclovir - ein neues Virustatikum*. Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie ZCT 1983; <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/aciclovir.html>.
104. ZCT. *Penciclovir - ein neues Virustatikum zur lokalen Therapie des Herpes labialis*. Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie ZCT 1997; <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/penciclovir.html>.

## **Erklärung**

Ich, Anne Szerwinski, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Szientometrische Analyse der Bedeutung des Herpes simplex Virus“ 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.

## **Lebenslauf**

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

## Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. David Groneberg bedanken für die Bereitstellung und Überlassung dieses interessanten Themas. Sein Elan und seine Überzeugungskraft haben mich immer wieder darin bestärkt, dass man auch neben einer beruflichen Tätigkeit das Projekt Dissertation bewältigen kann.

Dr. David Quarcoo danke ich für das Gegenlesen der Endfassung und die freundlichen Hinweise auf mögliche Stolpersteine.

Cristian Scutaru danke ich für seine Geduld beim Erläutern meiner vielen großen und kleinen Fragen und für seinen zeitintensiven Einsatz bei der Erstellung der Kooperationsgrafik und den Kartenanamorphoten. Des Weiteren bedanke ich mich für sein Entgegenkommen bei Terminabsprachen, die mein Dienstplan manchmal verkomplizierte.

Meinem Bruder Robert Szerwinski danke ich für seine nächtlichen Einsätze, wenn es Kommunikationsschwierigkeiten zwischen der Technik und mir gab.

Ann Lau danke ich für den unermüdlichen Einsatz beim Korrekturlesen und den freundlichen Zuspruch, wenn die Doppelbelastung mich zum Aufgeben drängte.

Für die besonders liebevolle Unterstützung während der Anfertigung der Dissertationsarbeit und auch der Jahre des Studiums danke ich meinen Eltern.

Zum Schluss möchte ich meiner Frau und besten Freundin Susanne Szerwinski-Schäfer danken, die alle Höhen und Tiefen mit mir gemeistert hat und sich um weltliche Kleinigkeiten wie Einkaufen und Essen kochen kümmerte. Ohne sie wäre ich schon so manches Mal verloren gewesen.