

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

DISSERTATION

**Erythropoietin: Qualitative und quantitative Analyse  
nach szientometrischen Gesichtspunkten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Norman Schöffel  
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. David Groneberg

Gutachter: 2. Prof. Dr. med. Tobias Welte

Gutachter: 3. Prof. Dr. med. Christian Witt

Datum der Promotion: 09.09.2011

Meinen Eltern

# Inhaltsübersicht

## Inhaltsübersicht

Inhaltsübersicht.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	XI
Abkürzungsverzeichnis.....	XII
1 Einleitung.....	1
2 Material und Methoden .....	14
3 Ergebnisse.....	29
4 Diskussion .....	65
5 Zusammenfassung.....	77
6 Literaturverzeichnis .....	80
7 Veröffentlichungen.....	95
8 Lebenslauf .....	96
9 Danksagung.....	97
10 Selbstständigkeitserklärung .....	98

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Historisches	1
1.2	Biosynthese des Erythropoietins	2
1.3	Struktur und Eigenschaften des Erythropoietins	4
1.4	Signaltransduktionsweg des Erythropoietins	5
1.5	Erythropoietin als Therapeutikum	6
1.5.1	Indikation der medizinischen Applikation	6
1.5.2	Aussichten in der Therapie	7
1.5.3	EPO-Präparate der nächsten Generation	8
1.5.4	Applikationsformen	10
1.5.5	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	10
1.5.6	EPO-Doping	11
1.6	Ziel der Arbeit	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1	Datenbanken	14
2.1.1	Institute for Scientific Information - Datenbank	14
2.1.1.1	Überblick	14
2.1.1.2	Science Citation Index Expanded	15
2.1.1.3	H-Index	15
2.1.1.4	Impact-Faktor	15
2.1.2	PubMed - Datenbank	16
2.1.2.1	Überblick	16
2.1.2.2	MeSH-Database	16
2.2	Suchstrategie	17
2.2.1	Vergleich von Publikationen bei „PubMed“ und „ISI-Web of Science“	17
2.2.2	Vergleich der Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ und „Erythropoietin“ im zeitlichen Verlauf	18
2.2.3	Analyse der Publikationen zu Erythropoietin in ISI-Web	18
2.2.3.1	Analyse der Sprachen	18
2.2.3.2	Analyse der Publikationsformen	19
2.2.3.2.1	Analyse der drei häufigsten Publikationsformen in der zeitlichen Entwicklung	19
2.2.3.3	Analyse der Fachrichtungen	19
2.2.3.3.1	Analyse der Fachgebiete der zehn produktivsten Autoren	20
2.2.3.4	Analyse der Autoren	20

## Inhaltsverzeichnis

2.2.3.4.1 Analyse der 20 produktivsten Autoren und deren H-Indices.....	20
2.2.3.4.2 Analyse der 20 produktivsten Autoren im Zeitraum 1985 - 2006.....	20
2.2.3.5 Analyse der Zeitschriften.....	20
2.2.3.5.1 Analyse der zehn produktivsten Zeitschriften und deren Impact-Faktoren..	20
2.2.3.5.2 Entwicklung der produktivsten Zeitschriften im Zeitraum 1985 – 2006.....	21
2.2.3.6 Analyse der Institutionen.....	21
2.2.3.6.1 Analyse der 20 produktivsten Institutionen .....	21
2.2.3.6.2 Analyse der Institutionen in der zeitlichen Entwicklung .....	21
2.2.3.7 Analyse der Länder .....	22
2.2.3.7.1 Publikationen nach Erscheinungsländern .....	22
2.2.3.7.2 Vergleich von Gesundheitsausgaben der einzelnen Länder und Anzahl der Publikationen .....	23
2.2.3.7.3 Kooperation der Länder.....	24
2.2.3.8 Zitationsanalysen .....	24
2.2.3.8.1 Gesamtzahl der Zitationen .....	24
2.2.3.8.2 Tendenz der Zitationen in der zeitlichen Entwicklung.....	25
2.2.3.8.3 Entwicklung der Zitationen der zehn produktivsten Länder .....	25
2.2.3.8.4 Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen .....	25
2.2.3.8.5 Durchschnittliche Zitationsrate der Länder.....	25
2.2.3.8.6 Zitationsrate der Länder mit mehr als zehn Publikationen .....	26
2.2.4 Schlagworte zu Erythropoietin in Pubmed.....	26
2.2.4.1 Erythropoietin und Organsysteme .....	26
2.2.4.2 Analyse der Publikationen nach Altersgruppen .....	26
2.2.4.3 Analyse der Publikationen nach Blutwerten .....	27
2.2.4.4 Analyse der Publikationen nach herzspezifischen Themen .....	27
<b>2.3 Human Development Index .....</b>	<b>27</b>
<b>2.4 Statistische Verfahren.....</b>	<b>28</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Vergleich von Publikationen bei „PubMed“ und „ISI-Web of Science“ ....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 Vergleich von Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ und „Erythropoietin“ im zeitlichen Verlauf.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Analyse der Publikationen zu Erythropoietin in ISI-Web.....</b>	<b>32</b>
3.3.1 Analyse der Sprachen.....	32
3.3.2 Analyse der Publikationsformen .....	33
3.3.2.1 Analyse der drei häufigsten Publikationsformen in der zeitlichen Entwicklung .....	34
3.3.3 Analyse der produktivsten Fachrichtungen.....	36
3.3.3.1 Analyse der Fachgebiete der zehn produktivsten Autoren .....	37

## Inhaltsverzeichnis

3.3.4 Analyse der Autoren.....	38
3.3.4.1 Analyse der 20 produktivsten Autoren und deren H-Indices .....	38
3.3.4.2 Analyse der 20 produktivsten Autoren im Zeitraum von 1985 - 2006.....	39
3.3.5 Analyse der Zeitschriften.....	40
3.3.5.1 Analyse der zehn produktivsten Zeitschriften und deren Impact-Faktoren ..	40
3.3.5.2 Entwicklung der produktivsten Zeitschriften von 1985 - 2006 .....	42
3.3.6 Analyse der Institutionen.....	44
3.3.6.1 Analyse der 20 produktivsten Institutionen .....	44
3.3.6.2 Analyse der Institutionen in der zeitlichen Entwicklung .....	45
3.3.7 Analyse der Länder .....	47
3.3.7.1 Publikationen nach Erscheinungsländern.....	47
3.3.7.2 Vergleich von Gesundheitsausgaben der einzelnen Länder und Anzahl der Publikationen .....	49
3.3.7.3 Kooperation der Länder .....	51
3.3.8 Zitationsanalysen .....	52
3.3.8.1 Gesamtzahl der Zitationen .....	52
3.3.8.2 Tendenz der Zitationen in der zeitlichen Entwicklung.....	54
3.3.8.3 Entwicklung der Zitationen der zehn produktivsten Länder .....	55
3.3.8.4 Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen zu Erythropoietin.....	57
3.3.8.5 Durchschnittliche Zitationsrate der Länder .....	58
3.3.8.6 Zitationsrate der Länder mit mehr als zehn Publikationen.....	60
<b>3.4 Schlagworte zu Erythropoietin in Pubmed .....</b>	<b>61</b>
3.4.1 Erythropoietin und Organe/Organsysteme .....	61
3.4.2 Analyse der Anzahl der Publikationen nach Altersgruppen.....	62
3.4.3 Analyse der Publikationen nach Blutwerten.....	63
3.4.4 Analyse der Publikationen nach herzspezifischen Themen .....	64
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Diskussion der Methodik.....</b>	<b>65</b>
4.1.1 Bias der Datenbanken.....	65
4.1.2 Bias der Sprache.....	65
4.1.3 Bias durch Impact-Faktor, H-Index und Zitierverhalten .....	66
4.1.4 Peer-Review-Verfahren.....	68
4.1.5 Datenpool aus zwei verschiedenen Datenbanken.....	69
4.1.6 Bedeutung des Suchmoduls für die Analyse .....	70
4.1.7 Einschränkung des Suchzeitraumes.....	70
<b>4.2 Inhaltliche Diskussion.....</b>	<b>71</b>
4.2.1 Publikationen zu „Erythropoietin“ und „Bluttransfusion“ .....	71
4.2.2 Publikationsformen in der zeitlichen Entwicklung .....	72
4.2.3 Produktivste Fachgebiete.....	73

## Inhaltsverzeichnis

4.2.4 Produktivste Autoren.....	73
4.2.5 Zitierverhalten .....	73
4.2.6 Kartenanamorphote .....	74
4.2.7 Analyse bei Pubmed .....	75
4.2.7.1 Analyse der Altersgruppen.....	75
4.2.7.2 Erythropoietin und Herz .....	76
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>7 Veröffentlichungen.....</b>	<b>95</b>
<b>8 Lebenslauf .....</b>	<b>96</b>
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>97</b>
<b>10 Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>98</b>



## Abbildungsverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Vergleich der Anzahl der Publikationen bei „PubMed“ und „ISI-Web“ mit zeitlicher Eingrenzung (1985 - 2006) und ohne zeitliche Eingrenzung (1900 - 2007).....	29
<b>Abbildung 2:</b> Vergleich der Anzahl der Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ und „Erythropoietin“ im Zeitraum 1955 - 2006. ....	31
<b>Abbildung 3:</b> Analyse der Publikationen nach Sprachen. ....	32
<b>Abbildung 4:</b> Analyse der Publikationen nach Erscheinungsform.....	33
<b>Abbildung 5:</b> Analyse der häufigsten drei Publikationsformen mit der größten Anzahl an Veröffentlichungen in der zeitlichen Entwicklung 1985 - 2006. ....	35
<b>Abbildung 6:</b> Analyse der Publikationen nach Fachrichtungen mit der größten Anzahl an Publikationen.....	36
<b>Abbildung 7:</b> Analyse der zehn Autoren mit der größten Anzahl an Publikationen nach den zehn Fachgebieten mit der größten Anzahl an Publikationen.....	37
<b>Abbildung 8:</b> Analyse der 20 produktivsten Autoren nach Anzahl der Publikationen und deren H-Indices.....	38
<b>Abbildung 9:</b> Analyse der Anzahl der Publikationen der 20 produktivsten Autoren im Zeitraum 1985 - 2006.....	39
<b>Abbildung 10:</b> Analyse der zehn Zeitschriften mit den meisten Publikationen im Jahr 2006 und deren Impact-Faktoren.....	41
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich der Anzahl der Publikationen der zehn produktivsten Zeitschriften mit der Gesamtzahl der Publikationen im Zeitraum 1985 - 2006. ....	43
<b>Abbildung 12:</b> Analyse der 20 produktivsten Institutionen mit den meisten Publikationen.....	44
<b>Abbildung 13:</b> Analyse der drei Institutionen mit den meisten Publikationen für jedes Jahr im Zeitraum 1985 - 2006, untergliedert in Kategorien nach Anzahl der Top-Platzierungen. ....	46

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 14:</b> Kartenanamorphote mit der Darstellung des Verhältnisses zwischen der Anzahl der Publikationen des jeweiligen Landes und dessen Fläche.....	468
<b>Abbildung 15:</b> Kartenanamorphote mit der Darstellung des Verhältnisses zwischen den Ausgaben jedes Staates für das Gesundheitssystem und dessen Anzahl an Publikationen.....	50
<b>Abbildung 16:</b> Kooperationsanalyse der 15 Staaten mit der größten Anzahl an Veröffentlichungen.....	51
<b>Abbildung 17:</b> Gesamtanzahl der Zitierungen jedes Jahres im Zeitraum 1955 – 1984.....	52
<b>Abbildung 18:</b> Gesamtanzahl der Zitierungen jedes Jahres im Zeitraum 1985 – 2006.....	53
<b>Abbildung 19:</b> Tendenz der Zitationen im Zeitraum 1985 - 2006.....	54
<b>Abbildung 20:</b> Entwicklung der Anzahl der Zitationen der zehn Nationen mit der größten Anzahl an Publikationen im Zeitraum 1985 - 2006.....	56
<b>Abbildung 21:</b> Durchschnittliche Zitationsrate pro Artikel im Zeitraum 1955 - 2006 .....	57
<b>Abbildung 22:</b> Kartenanamorphote der durchschnittlichen Zitationsrate der Länder. ....	579
<b>Abbildung 23:</b> Durchschnittliche Zitationsrate der Länder mit mehr als zehn Publikationen. ....	60
<b>Abbildung 24:</b> Analyse der Publikationen nach Organsystemen. ....	61
<b>Abbildung 25:</b> Analyse der Publikationen nach Altersgruppen. ....	62
<b>Abbildung 26:</b> Analyse der Publikationen nach Blutwerten.....	63
<b>Abbildung 27:</b> Analyse der Publikationen nach herzspezifischen Unterbegriffen.....	64

## Tabellenverzeichnis

### Tabellenverzeichnis

**Tab. 1:** Abkürzungen der Aminosäuren.

**Tab. 2:** Abkürzungen der Nukleoside.

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BFU-E	Burst Forming Units-Erythroid
BHK	Baby Hamster Kidney
Bzw	Beziehungsweise
Bsp	Beispiel
CEPO	Carbamyliertes Erythropoietin
CERA	Continuous Erythropoesis Receptor Activator
CFU-E	Colony Forming Units-Erythroid
CHO	Chinese Hamster Ovary
CRPE	Cytokine Responsives Promotor Element
CREB	cAMP response element-binding protein
EPO	Erythropoietin
Epo-R	Erythropoietin-Rezeptor
ESA	Erythropoesis Stimulating Agens
E. coli	Escherichia coli
Etc	Et cetera
FIH	Factor Inhibiting HIF-1
Fc	Fragment crystallizable
FDA	Food and Drug Administration
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
Hb	Hämoglobin
HCP	Haematopoietic Cell Phosphatase
HDR	Human Development Report
HDI	Human Development Index
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HIF-1	Hypoxie-Induzierter-Faktor 1
HIF-1 $\alpha/\beta$	Hypoxie-Induzierter-Faktor 1 Alpha/Beta
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hk	Hämatokrit
HNF-4	Hepatic Nuclear Factor 4

## Abkürzungsverzeichnis

HRE	Hypoxia Response Element
IL	Interleukin
IGF-1	Insulin Growth Factor-1
JAK 2	Janus-Kinase 2
Kb	Kilobasen
KIE	Kidney Inducible Element
kDa	Kilodalton
LIE	Liver-Inducible Element
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Phosphorylase-Kinase
m-RNS	Messenger Ribonukleinsäure
PDH	Prolyl Hydroxylase Domain
pVHL	Von-Hippel-Lindau Protein
PI-3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PRC	Protein Kinase C
PRCA	Pure Red Cell Aplasia
p 300	300-Kilodalton Koaktivator Protein
p 66	66-Kilodalton Protein
RhEPO	Rekombinantes Erythropoietin
RhuEPO	Rekombiniertes humanes Erythropoietin
SCF	Stem Cell Factor
SCIE	Science Citation Index Expanded
SEP	Synthetisches Erythropoese Protein
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TIC	Transcription Initiation Complex
UNDP	United Nations Development Programme
U/l	Unit/liter
VO2 max	Maximale Sauerstofftransportkapazität
WADA	World Anti-Doping Agency

## Abkürzungsverzeichnis

Die Nucleoside werden in 1-Buchstaben-Abkürzungen dargestellt (Tab. 1).

Die Darstellung der Aminosäuren erfolgt als 3-Buchstaben- und 1-Buchstaben-Abkürzungen (Tab. 2).

**Tabelle 1:** Abkürzungen der Aminosäuren.

Aminosäure	3 – Buchstaben Abkürzung	1 - Buchstaben Abkürzung	Aminosäure	3 –Buchstaben- Abkürzung	1 - Buchstaben- Abkürzung
Alanin	Ala	A	Leucin	Leu	L
Arginin	Arg	R	Lysin	Lys	K
Asparagin	Asn	N	Methionin	Met	M
Asparaginsäure	Asp	D	Phenylalanin	Phe	F
Cystein	Cys	C	Prolin	Pro	P
Glutamin	Gln	Q	Serin	Ser	S
Glutaminsäure	Glu	E	Threonin	Thr	T
Glycin	Gly	G	Tryptophan	Trp	W
Histidin	His	H	Tyrosin	Tyr	Y
Isoleucin	Ile	I	Valin	Val	V

**Tabelle 2:** Abkürzungen der Nucleoside

Nucleosid	Abkürzung
Adenosin	A
Guanosin	G
Cytidin	C
Thymidin	T
Uridin	U

# Einleitung

## 1 Einleitung

### 1.1 Historisches

Die Entdeckung des Hämoglobins durch Felix Hoppe-Seyler und die Beschreibung des Knochenmarks als Ort der Blutbildung durch Ernst Neumann in der Mitte des 19. Jahrhunderts lieferten erste fundamentale Erkenntnisse über die Bildung und die Aufgaben des Blutes (Jelkmann, 2007). 1863 wurde der Zusammenhang zwischen erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck und Erhöhung der Erythrozytenzahl durch den französischen Arzt Denis Jourdanet erkannt. Er beobachtete dieses Phänomen bei hämatologischen Untersuchungen an Personen, die sich in alpinen Höhenlagen aufgehalten hatten (Jelkmann, 2007b). Den direkten Zusammenhang stellte Friedrich Miescher jedoch erst 1893 her. Miescher beschrieb die vermehrte Bildung von Erythrozyten als Ergebnis einer verminderten Sauerstoffversorgung des Knochenmarks (Eckardt und Kurtz, 2005). Der Franzose Paul Carnot postulierte 1906 erstmals die Hypothese, dass ein „humoraler Faktor“ die Blutbildung regeln müsse (Carnot, 1906). Die finnischen Nephrologinnen Eeva Jalavisto und Eva Bonsdorff gaben 1948 diesem Faktor den Namen Erythropoietin (Bonsdorff und Jalavisto, 1948). Der Name Erythropoietin setzt sich aus den altgriechischen Wörtern „erythros“ (ἐρυθρός) für „rot“ und „poiein“ (ποιεῖν) für „machen“ zusammen. Als synonyme Bezeichnungen werden allgemein die Begriffe Erythropoetin, Epoetin, historisch auch Hämatopoetin und die Abkürzung EPO verwandt (Akimoto et al., 2001; Benard et al., 1954). Allan Jacob Erslev gilt jedoch als der „eigentliche“ Entdecker des Erythropoietins. 1953 veröffentlichte er die ersten wissenschaftlichen Publikationen, in denen die Existenz von EPO indirekt bewiesen wurde. Er applizierte das Serum anämischer Kaninchen in das Blut „normaler“ Kaninchen und konnte als Folge einen Retikulozytenanstieg messen (Erslev, 1953). Die Isolation Erythropoietins gelang erstmals 1977 der Arbeitsgruppe um Goldwasser aus menschlichem Urin (Miyake et al., 1977). Einen weiteren wichtigen Schritt für die medizinische Verwendung von Erythropoietin machte 1984 Fu-Kuen Lin mit der Identifizierung des humanen Erythropoietin-Gens (Lin et al., 1984). 1984 erreichte Sylvia Lee-Huang erstmals durch Klonierung des Erythropoietin-Gens in *Escherichia coli* (*E. coli*) die Expression von rekombinantem Erythropoietin (rhEPO) (Lee-Huang, 1984). Die großtechnische Produktion von rekombinantem Erythropoietin für die medizinische Verwendung wurde jedoch erst mit der Verwendung von Ovarialzellen

## Einleitung

des Chinesischen Streifenhamsters (*Cricetulus griseus*) als Expressionsvehikel ab 1985 möglich (Lin et al., 1985). Fu-Kuen Lin, ein Mitarbeiter von „Amgen“, erhielt 1987 die patentrechtliche Anerkennung für diese Arbeit (Lin, 1985). 1989 erfolgte die Zulassung für rhEPO von der FDA (Food and Drug Administration), in deren Folge der US-amerikanische Biotechnologiekonzern „Amgen“ das erste rekombinante Erythropoietinpräparat (Epoetin  $\alpha$ ) auf den Markt brachte (Levin, 1989; Ogden, 1989). Für die Produktion der Varianten Epoetin  $\alpha$  und  $\beta$  werden jeweils genetisch modifizierte Subklone von Ovarialzelllinien des Chinesischen Streifenhamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) verwendet. Bei der Variante Epoetin  $\omega$  wird zur großtechnischen Herstellung eine genetisch modifizierte und subklonierte Zelllinie aus der Niere eines Jungtieres des Syrischen Goldhamsters (*Mesocricetus auratus auratus*) verwendet (Baby Hamster Ovary, BHK-Zellen) (Bren et al., 2002; Yoshimura et al., 1992).

### 1.2 Biosynthese des Erythropoietins

Die Freisetzung von nativem EPO wird über die Menge und die Aktivität von HIF-1 (Hypoxie-Induzierter-Faktor 1), einem Heterodimer bestehend aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit, reguliert. HIF-1 $\alpha$  ist ein permanent exprimierter, Sauerstoff-sensitiver Transkriptionsfaktor, der gleichzeitig eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt. Intrazellulär gibt es zwei Gruppen von Sauerstoff-sensitiven Hydroxylasen, die unter Normoxie bestimmte Prolin- und Asparagin-Domänen des HIF-1 $\alpha$  hydroxylieren und darüber die Menge und Aktivität des HIF-1 indirekt regulieren. Zur einen Gruppe gehören die Prolylhydroxylasen, welche die Bereiche PDH 1 - 3 (prolyl hydroxylases domain) hydroxylieren. Der anderen Gruppe gehören die Asparaginyhydroxylasen an, die auch als „Factor-Inhibiting HIF-1“ (FIH-1) bezeichnet werden. Diese hydroxylieren spezifische Asparagin-Domänen des HIF-1 $\alpha$ . Die Hydroxylierung führt zur Bindung des HIF-1 $\alpha$  an das von-Hippel-Landau Protein (pVHL). Dieser Komplex wird in der Folge mittels Ubiquitinierung über das Proteasom abgebaut (Marxsen et al., 2004; Stockmann und Fandrey, 2006).

Der adäquate Reiz für die Induktion der Synthese des nativen Erythropoietins ist folglich, der aus dem Abfall der Oxygenierung des Blutes (Hypoxie) resultierende, verringerte Sauerstoffpartialdruck des Gewebes (Sasaki et al., 2001; Yoshimura und Arai, 1996). Dieser führt zum Ausbleiben der adäquaten Hydroxylierung des HIF-1 $\alpha$ . In der Folge kumuliert dieser und tritt vom Zytoplasma in den Zellkern Erythropoietin-



## Einleitung

exprimierender Zellen über. Im Zellkern bindet der HIF-1 $\alpha$  an die zugehörige  $\beta$ -Untereinheit (HIF-1 $\beta$ ), wodurch das Heterodimer HIF-1 entsteht. Dieses bindet nachfolgend an das Hypoxie-sensible Bindeelement (HRE) mit der Erkennungssequenz „5'-RCGTG-3'“ und rekrutiert dabei weitere Koaktivatoren der Transkription wie p300 (300-Kilodalton Koaktivator Protein) und CREB (cAMP response element-binding protein). Dieser Komplex bildet dann den TIC (transcription initiation complex), welcher folgend die Transkription des EPO-Gens in die zugehörige mRNS (messenger Ribonukleinsäure) einleitet. Anschließend wird deren Matrize ribosomal in EPO translatiert.

Weitere Transkriptionsfaktoren, die Enhancer-Funktionen bei der Expression des EPO-Gens besitzen, sind beispielweise HNF-4 (Hepatic Nuclear Factor 4), KIE (Kidney Inducible Element) und LIE (Liver-Inducible Element). Für die vollständige Expression des EPO ist die gleichzeitige Aktivierung von Promotorregion und HRE essentiell (Beleslin-Cokic et al., 2004; Fisher, 2003; Semenza, 2007; Stockmann und Fandrey, 2006; Thorling und Erslev, 1968).

Das humane Erythropoietin-Gen ist auf dem Chromosom 7 (Position 7q21-7q22) lokalisiert (Watkins et al., 1986). Es besteht aus 5 Exons und 4 Introns und besitzt eine molekulare Masse von 5,4 Kilobasen (Kb). Es codiert ein Pro-Erythropoietin-Protein aus 193 Aminosäuren, welchem während der posttranslationalen Modifikation zunächst N-terminal ein Peptid mit 27 Aminosäureresten und nachfolgend der verbleibende C-terminale Asparaginrest durch eine intrazelluläre Carboxypeptidase abgespalten wird (Choi et al., 1996; Recny et al., 1987). Weiterhin wird dieses posttranslational über die Wege der Glykosilierung, Sulfatierung und Sialisierung modifiziert. Diese Prozesse unterliegen einer großen inter- und intraspezifischen Variabilität (Narhi et al., 1991).

Während der Fötalzeit findet die Produktion Erythropoietins hauptsächlich in den Hepatozyten statt (Dame et al., 1998). Im Zeitraum zwischen der Geburt und den ersten Lebenswochen (Peri- und Postnatalzeit) wechselt der Hauptsyntheseort. Das native EPO wird folgend zum Großteil in den peritubulären Fibroblasten der Niere gebildet (Bachmann et al., 1993). Ein geringer Anteil wird weiterhin in den Hepatozyten der Leber gebildet (Fisher, 2003). Des Weiteren konnte eine Syntheseaktivität in der Gebärmutter, in der Lunge, im Knochenmark, im Eileiter, im Hoden, im Gehirn und in der Milz nachgewiesen werden (Chikuma et al., 2000; Fandrey und Bunn, 1993; Marti et al., 1996; Tan et al., 1992). Die

## Einleitung

Serumkonzentration des Hormons im gesunden Menschen liegt zwischen 5-25 U/l (Unit/Liter) (Lappin et al., 2002).

### 1.3 Struktur und Eigenschaften des Erythropoietins

Phylogenetisch zählt Erythropoietin zur Familie der Zytokine. Zytokine sind Glykoproteine, die Wachstum und Differenzierung im Organismus steuern. Es werden 5 Hauptgruppen unterschieden. Erythropoietin gehört der Gruppe der „CSF“ (Colony Stimulating Factors) an (Bath und Sprigg, 2007; Suzuki et al., 2002).

Chemisch ist das native EPO definiert als ein saures, unverzweigtes Polypeptid aus 16 Aminosäuren und einer Molekülmasse von 30,4 kDa (Kilodalton). Seine Tertiärstruktur besteht aus vier antiparallelen  $\alpha$ -Helices mit benachbarten Schleifen (Boissel et al., 1993). Der Kohlenhydratanteil beträgt etwa 40 % der Molekülmasse und besteht aus einer O-glykosidisch (Ser 126) und drei N-glykosidisch (Asn 24, Asn 38 und Asn 83) gebundenen Zuckerseitenketten. Die Seitenketten setzen sich ihrerseits wiederum aus Galaktose, Fruktose, Mannose, N-Acetylglukosamin, N-Acetylgalaktosamin und N-Acetylneuraminsäure zusammen (Sasaki et al., 1987; Sasaki et al., 1988). Die N-glykosidischen Seitenketten besitzen Verzweigungen, die im Gegensatz zur konstanten Aminosäuresequenz des Erythropoietinmoleküls variabel sind. Diese Besonderheit wird als Mikroheterogenität des Erythropoietinmoleküls oder Polymorphismus des Erythropoietins bezeichnet. Diese kommt sowohl im nativen, als auch im rekombinanten EPO vor. Die Polymorphismen sind einerseits durch eine variable Abfolge der Monosaccharide in den Zuckerseitenketten („Antennen“) gekennzeichnet, andererseits durch die variable Anzahl der endständigen N-Acetylneuraminsäuren (Stubiger et al., 2005; Yang und Butler, 2000). Diese zur Gruppe der Sialinsäuren gehörenden Glykoproteine sind entscheidend für die biologische Aktivität des Glykoproteins (Egrie et al., 2003).

Hierbei gilt allgemein, je höher der Sialierungsgrad, umso länger ist die Serumhalbwertszeit und desto geringer ist die Affinität zum Erythropoietin-Rezeptor (EPO-R) (Dordal et al., 1985; Gross und Lodish, 2006; Wasley et al., 1991). Die Zuckerseitenketten beeinflussen daneben auch die Stabilität des Erythropoietins. Asialiertes EPO besitzt eine eminent höhere Empfindlichkeit gegenüber pH- und temperaturinduzierter Denaturierung als natürliches, glykosiliertes EPO (Narhi et al., 1991). Eine weitere Besonderheit des Erythropoietins ist die fakultative Sulfatierung N-glykosidischer Zuckerseitenketten, die sowohl im nativen als auch im

## Einleitung

rekombinanten Molekül nachweisbar ist. Deren Funktion ist bisher jedoch unbekannt geblieben (Kawasaki et al., 2001). Der Abbau Erythropoietins erfolgt über rezeptorvermittelte Endozytose in Lysosomen (Gross und Lodish, 2006).

### 1.4 Signaltransduktionsweg des Erythropoietins

Bei der Erythropoese bindet EPO im Knochenmark an den transmembranen EPO-R (Yoshimura und Arai, 1996). Der EPO-R gehört zur Familie der Zytokin-Rezeptoren, deren strukturelle Gemeinsamkeiten aus vier gleich angeordneten Cystein-Resten, der extrazellulären Sequenz „WSXWS“ (Trp-Ser-variable Aminosäure-Trp-Ser) und zwei oder mehr immunglobulin-ähnlichen Domänen bestehen (Schimmenti et al., 1995; Yoshimura et al., 1992). Die Bindung von EPO an den EPO-R führt im Folgenden zur Homodimerisierung des Rezeptors und der intrazellulär assoziierten p66-Ketten (66-Kilodalton Ketten). Über den Weg der Transphosphorylierung des rezeptorgekoppelten Enzyms JAK2 (Janus Kinase 2) werden dabei spezifische intrazelluläre, rezeptorassoziierte Tyrosin-Reste phosphoryliert und dienen hierdurch als Kopplung für die Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege. Dazu gehören der MAP-Kinase-Weg (Mitogen-aktivierte Phosphorylase-Kinase), der PI-3-K-Weg (Phosphatidylinositol-3-Kinase-Weg) und die Aktivierung von Proteinkinase C (PRC). Die Phosphorylierung der JAK2 führt daneben in der Folge zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren STAT 1, 3 und 5 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1, 3, 5) (Jelkmann, 2007b). Die Aktivierungen des MAP-Kinase- und des PI-3K-Weges vermitteln vor allem die Apoptosehemmung von erythrozytären Vorläuferzellen (Akimoto et al., 2000; Akimoto et al., 2001; Ammarguella et al., 2001). Die exakte Beeinflussung der Erythropoese durch die einzelnen Transduktionswege ist jedoch immer noch Gegenstand weiterer Forschung. Beispielhaft kann der Ablauf der Erythropoese am JAK2-STAT5-Weg beschrieben werden, der eine entscheidende Funktion einnimmt (Boer et al., 2003; Yoshimura und Arai, 1996).

Bei der Erythropoese erfolgt über die Aktivierung der JAK2 eine Phosphorylierung des STAT 5, welcher dimerisiert und an „Enhancer“-Strukturen der DNS bindet. Diese CRPE-Strukturen (Cytokine Responsive Promotor Element) induzieren und triggern die Transkription der DNS der erythrozytären Vorläuferzellen (Fisher, 2003; Yoshimura und Arai, 1996).

## Einleitung

Die Aktivierung des EPO-R wird in der Folge durch spezifische Phosphatasen (HCP; Haematopoietic Cell Phosphatase), welche an den EPO-R binden und diesen dephosphorilieren, wieder aufgehoben (Barbone et al., 1999). Bei der Erythropoese sind neben EPO zusätzliche Wachstumsfaktoren beteiligt. Dazu gehören „G-CSF“, „SCF“, „GM-CSF“, „IGF-1“, „IL-1“, „IL-3“, „IL-4“, „IL-6“, „IL-9“, und „IL-11“ (Fisher, 2003; Yoshimura und Arai, 1996).

Zusätzlich zur Erythropoese fördert EPO die Ausdifferenzierung der Vorläuferzellen der Erythrozyten und die Bildung und die Reifung der Megakaryozyten, den Vorläuferzellen der Thrombozyten. Bei der Erythropoese entstehen ausgehend von den Vorläuferzellen des Typs BFU-E (Burst Forming Units-Erythroid) zunächst die reiferen Vorläuferzellen des Typs CFU-E (Colony Forming Units-Erythroid), welche sich dann folgend über Retikulozyten zu „reifen“ Erythrozyten ausdifferenzieren. Pro Tag werden so circa 200 Milliarden Erythrozyten gebildet (Yoshimura und Arai, 1996). Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass EPO allgemein weniger als ein Induktor der Erythropoese verstanden werden sollte, sondern vor allem als Apoptosehemmer der hämatopoetischen Vorläuferzellen (Lacombe und Mayeux, 1999).

### 1.5 Erythropoietin als Therapeutikum

#### 1.5.1 Indikation der medizinischen Applikation

Von den derzeitig klinisch eingesetzten Wachstumsfaktoren besitzt EPO das größte Indikationsspektrum. Die renale Anämie stellt die Hauptindikation bei der medizinischen Anwendung von rhEPO dar. Es wird dadurch die akute und chronische Insuffizienz der Freisetzung des nativen Erythropoietins ausgeglichen, die auf degenerativen Veränderungen der Nieren basiert (Nangaku und Eckardt, 2006; Strippoli et al., 2006). Neben der Behandlung von Anämien bei dialysepflichtigen, niereninsuffizienten Patienten nutzt man EPO bei Blutarmut infolge aggressiver Zytostatikatherapie bei Malignombehandlung und HIV- (Humanes Immunschwäche Virus) Infizierten (Ferrario et al., 2004; Lucas et al., 2006). Weiterhin ist gesichert, dass der molekulare Pathomechanismus der hypoxischen Tumoranämie, welcher auf einer gestörten Eisenverwertung beruht, durch die Applikation von EPO durchbrochen werden kann. Durch die Zunahme der Tumoroxygenierung kann das

## Einleitung

therapeutische Ansprechverhalten von hypoxischen Tumoren auf eine Radio- oder Chemotherapie verbessert werden (Bokemeyer et al., 2007; Tarnig et al., 1999).

### 1.5.2 Aussichten in der Therapie

Neuere Forschungsergebnisse verdeutlichen, dass EPO im Organismus nicht nur der Hämatopoese dient. Bei immunhistochemischen Hybridisierungsnachweisen über die Verteilung des EPO-R im Organismus wurden Rezeptoren auf Neuronen, Astrozyten, Mikroglia- und Herzmuskelzellen detektiert (Sasaki et al., 2001). Auf diesen Geweben steht die Interaktion von EPO mit dem EPO-R mit verschiedensten nicht-blutbildenden Funktionen im Zusammenhang mit Zellteilungsvorgängen, Transmitterfreisetzung, Angiogenese, Aktivierung intrazellulären Kalziums, Chemotaxis und Apoptosehemmung (Anagnostou et al., 1990; Carlini et al., 1999; Sasaki et al., 2001; Vogel et al., 1997). Die höchste Dichte von EPO-Rezeptoren befindet sich nachweislich auf Neuronen im Hippocampus, der für eine Schädigung durch Sauerstoffmangel besonders empfindlich ist (Digicaylioglu et al., 1995; Morishita et al., 1997; Sasaki et al., 2001). Diese zellulären Mechanismen sind auch bei chronischen Autoimmunerkrankungen relevant (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), wo der Einsatz von EPO als therapeutisch unterstützende Maßnahme seit einigen Jahren in klinischen Studien untersucht wird. Ferner eröffnen die zytoprotektiven Eigenschaften, welche in Zellkultur- und Tiermodellen nachgewiesen werden konnten, neue potentielle Möglichkeiten bei der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen (Multipler Sklerose) und akuten neurologischen oder ischämischen Erkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt) (Coppi et al., 2007; Dohil et al., 1998; Ehrenreich et al., 2007; Joyeux-Faure, 2007).

In einem Rattenmodell förderte EPO die axonale Regeneration durchtrennter Nervenfasern. Im Mausmodell führte EPO zur Verzögerung der Progression der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) (Grinfeld et al., 2007). Herzmuskelzellen sind nach einer Behandlung mit Erythropoietin deutlich unempfindlicher gegenüber Stressfaktoren, wie sie als Folge der ischämischen Hypoxie bei einem Herzinfarkt während und nach der Reperfusion auftreten (Bogoyevitch, 2004). EPO weist somit ein großes präventives, interventionelles und zytoprotektives Indikationspotential bei der Behandlung von entsprechenden Risikogruppen auf.

## Einleitung

### 1.5.3 EPO-Präparate der nächsten Generation

In den letzten Jahren sind zahlreiche EPO-Präparate entwickelt worden, die das Ziel verfolgen, die Anwendung zu erleichtern und die biologische Aktivität und Verfügbarkeit zu erhöhen. Ein Schwerpunkt der Forschung liegt dabei auf Strukturmodifikationen der Zuckerseitenketten des Ausgangsmoleküls (Proteindesign) (Grasso et al., 2007). Seit 2001 ist Aranesp (Darbepoetin  $\alpha$ ) als erstes gentechnisch verändertes EPO auf dem Markt. Dieses verfügt durch den Austausch von fünf Aminosäuren über weitere Zuckerseitenketten, wodurch sich der Anteil endständiger Sialinsäuren erhöht. Hierdurch verlängern sich die Serumhalbwertszeit und die Bioverfügbarkeit (Egrie et al., 2003; Piascik, 2002).

In der jüngsten Zeit richtet sich die Entwicklung vor allem auf Erythropoietinanaloga („Mimetics“), auf alternative Applikationsformen, auf gentherapeutische Ansätze und Kombinationspräparate zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen (Jelkmann, 2007a; Long et al., 2006). Im Zusammenhang mit diesen neuen Präparaten spricht man auch nicht mehr nur von „EPO“, sondern übergreifend von ESA (Erythropoiesis Stimulating Agents).

Das Erythropoietinderivat CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), bei dem EPO mit einem Methoxypolyethylenglycolpolymer verknüpft ist, erreicht nach intravenöser Gabe eine fünffach längere Serumhalbwertszeit als Aranesp (Darbepoetin  $\alpha$ ). Seine Affinität zum EPO-R ist dafür im Vergleich signifikant geringer (Jarsch et al., 2008; Wiecek et al., 2007). Die Firma „Syntonix“ beschäftigt sich mit alternativen Formen der Applikation und hat hierbei ein Inhalationspräparat entwickelt. Bei diesem ist das Erythropoietinmolekül an das kristalline Fragment (Fragment crystallizable bzw. Fc) eines Antikörpers gebunden. Epo wird so als Fusionsprotein (Epo-Fc) über das Lungenepithel, welches eine hohe Dichte an Rezeptoren aufweist, die mit dem Fc-Fragment interagieren, resorbiert (Dumont et al., 2006).

Weiterhin wird mit EPO im Rahmen seiner zytoprotektiven, antiapoptotischen Wirkungen bei myokardialer und neuronaler Ischämie geforscht. Dabei wird versucht, die Affinität zu Rezeptoren auf neuronalem Gewebe zu erhöhen, ohne dabei die Hämatopoese zu beeinflussen. Dies gelang mittels Carbamylierung aller Lysinmonomere des Erythropoietins mit dem Präparat CEPO (Carbamyliertes EPO) bereits erfolgreich im Maus- und Rattenmodell (Fiordaliso et al., 2005; Leist et al., 2004).

## Einleitung

Seit März 2007 ist erstmals ein in humanen Zellen rekombiniertes „natürliches“ EPO-Präparat der Firmen „Sanofi-Aventis“ und „Transkaryotic Therapies“ auf dem Markt, welches aus transformierten, humanen Zellen eines acetabulären Fibrosarkoms durch Genaktivierung gewonnen wird (Martin, 2007). Die biopharmazeutische Firma „Gryphon Therapeutics“ hat mit SEP (Synthetisches Erythropoese Protein) das erste vollständig synthetische Erythropoietin hergestellt. Es handelt sich um ein EPO-Mimetikum, welches eine große Homologie zum nativen EPO besitzt (Pascual et al., 2004). Die Firma „Abbott Laboratories“ entwickelte einen humanisierten Antikörper, der durch Bindung an den EPO-R die Reifung von Vorläuferzellen zu Erythrozyten fördert. Zudem ist aufgrund seiner Bindungseigenschaften, im Vergleich zu verwandten Standardpräparaten (Aranesp, Procrit, NeoRecormon), eine geringere Anzahl von Applikationen erforderlich, um die gleichen Wirkungen zu induzieren (Liu et al., 2007). Das Unternehmen „Oxford BioMedica“ verfolgte mit seinem Präparat Repoxygen, bis zur Einstellung der Produktion im Januar 2006, einen gentherapeutischen Ansatz, bei dem das EPO-Gen mittels adenoviralen Genshuttles intramuskulär transferiert werden sollte (Jelkmann, 2007a).

Einen anderen Angriffspunkt in der Erythropoese verfolgt das Medikament „FG-2216“. Es inhibiert den Abbau des HIF-1 $\alpha$  über eine Hemmung der Funktion des Enzyms Prolylhydroxylase, wodurch eine Stabilisierung des HIF 1 erreicht wird und in der Folge das EPO-Gen überexprimiert wird (Hsieh et al., 2007).

Ein weiterer alternativer Weg der Beeinflussung der Erythropoese wird mit der Hemmung der EPO-R spezifischen Phosphatasen (HCP) verfolgt, welche die Aktivierung des EPO-R mittels Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulieren (Barbone et al., 1999).

1999 patentierte der Pharmakonzern „Menarini“ die Produktion eines Fusionsproteins aus CHO-Zellen, das sich aus EPO und GM-CSF zusammensetzt. Das Fusionsprotein „MEN 11303“ erzielte in In-vitro-Untersuchungen eine im Vergleich signifikante Verbesserung beim Wachstum von erythrozytären Vorläuferzellen als die äquimolaren Dosen der Einzelfaktoren (Battaglia et al., 2000).

Weitere Erfolge konnte das Unternehmen „Stem Cell Therapeutics“ durch die Kombination der Applikation von EPO und humanem Choriongonadotropin (hCG) im Tiermodell bei der Behandlung von Schlaganfällen erzielen (Lee et al., 2006).

## Einleitung

### 1.5.4 Applikationsformen

Die Injektionslösung ist die allgemein verwandte Form der Applikation von EPO-Präparaten. Die Injektion erfolgt intravenös oder subkutan und in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration, der Wirkungsdauer und der Indikation mehrfach wöchentlich bis einmal monatlich. Es werden dazu zwischen 500 bis 30.000 Internationale Einheiten (IE) appliziert. Die Injektionslösung enthält daneben verschiedene Hilfsstoffe wie Aminosäuren, Harnstoff und Polysorbat 20 zur Wirkstoffstabilisierung (Hochreiter et al., 1992; Richardson et al., 2001; Tsutsui et al., 1993; Weiss, 2002). Die alternativen Applikationsformen stehen im engen Zusammenhang mit der Erforschung und Entwicklung neuer ESA (Dumont et al., 2006).

### 1.5.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Der Gebrauch und Missbrauch von EPO und seinen Analoga kann zu einer starken Erhöhung des Hämatokrits (HK) durch Polyglobulie führen. Daraus können sich lebensbedrohliche Komplikationen für das Herz-Kreislauf-System entwickeln. So steigt das Thromboserisiko bei Hämokonzentration durch Polyglobulie. Besonders gefährdet durch diesen Pathomechanismus sind Hypertoniker, da diese häufig Endothelveränderungen im fortgeschrittenen Stadium assoziiert mit hämodynamischen Strömungsveränderungen aufweisen (Cohen, 2007; Luft, 2000; Scheen, 1998).

Weiterhin können EPO und seine Analoga, durch die Expression des EPO-R auf der Oberfläche von Tumorzellen, das maligne Wachstum forcieren (Henke et al., 2003; Leyland-Jones et al., 2005; Sytkowski, 2007). Bei der Anämiebehandlung mit rhEPO im Rahmen des Non-Hodgkin-Lymphoms, des Multiplen Myeloms und der chronisch lymphatischen Leukämie hat man im Gegensatz dazu gegenteilige Resultate erzielt (Baz et al., 2007; San Miguel und Garcia-Sanz, 1998).

Bei der Behandlung mit rhEPO kann es ferner zu einem Anstieg der Inzidenz der erythrozytären Aplasie (PRCA) kommen. Die PRCA ist in diesem Zusammenhang kausal durch die Bildung von Anti-Erythropoietin-Antikörpern gegen rhEPO bedingt. Hierdurch entsteht eine Anämie durch die Zerstörung der Erythrozyten oder die fehlende Neubildung der erythrozytären Vorläuferzellen im Knochenmark (Casadevall, 2005; Macdougall, 2005).



## Einleitung

### 1.5.6 EPO-Doping

Das Ziel des EPO-Dopings besteht in der Vermehrung der roten Blutkörperchen im Blutkreislauf, wodurch sich die Sauerstofftransportkapazität erhöht. Die maximale Sauerstofftransportkapazität ( $VO_2 \max.$ ) ist einer der aussagekräftigsten Parameter zur Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit eines Athleten. Allgemein gilt, dass hohe Maximalwerte (hohe  $VO_2 \max.$ ) für eine große Leistungsfähigkeit stehen (Gaudard et al., 2003). Seit der Markteinführung Ende der 1980-er Jahre wird EPO zum Zweck der Leistungssteigerung, mit dem Ziel einer Erhöhung der  $VO_2 \max.$ , missbraucht. Der Missbrauch fand und findet vor allem in den klassischen Ausdauersportarten statt. Obgleich das Internationale Olympische Komitee (IOC) 1989 mit den Peptidhormonen und ihren Analoga eine neue Gruppe von Dopingmitteln klassifizierte, welcher das EPO angehört, gibt es ein praktikables Nachweisverfahren von rhEPO erst seit dem Jahr 2000 (Kicman und Cowan, 1992; Parisotto et al., 2000). Das Problem beim Nachweis des EPO-Abusus besteht in der relativ kurzen Halbwertszeit des Hormons im Blut im Vergleich zur Dauer der künstlichen Leistungssteigerung. EPO ist nach wenigen Tagen nicht mehr nachweisbar, während die Wirkung über Tage bis Wochen anhält (Minuto et al., 2003).

In Anbetracht der aktuellen Forschung und Entwicklung immer neuerer Präparate, viel mehr aber der Entwicklung von alternativen Applikationsformen und Wirkorten bei gleichzeitig fehlenden Nachweisverfahren, machen das Doping mit dem Ziel der künstlich induzierten Erythropoese weiterhin möglich (Gaudard et al., 2003; Pascual et al., 2004; Segura et al., 2007). Den Missbrauch von ESA kann man jedoch indirekt anhand von Verlaufsprotokollen von bestimmten Blutparametern bestimmen. So sprechen allgemein hohe Hk-Werte und hohe Hb-Konzentrationen, eine hohe Konzentration des löslichen Transferrin-Rezeptors im Blut, hohe Konzentrationen von einzelnen Blutzelltypen (Retikulozyten und Makrophagen) im Gesamtblut, sowie eine hohe Gesamtserumkonzentration von EPO im Organismus, für einen Missbrauch. Diese indirekten Nachweise des ESA-Missbrauchs sind jedoch noch nicht von der WADA (World Anti-Doping Agency) entsprechend akkreditiert, so dass man davon ausgehen muss, dass im Sport weiterhin ein starker Missbrauch stattfindet (Pascual et al., 2004).

# Einleitung

## 1.6 Ziel der Arbeit

EPO ist derzeit das Glykoprotein mit dem größten therapeutischen Indikationsspektrum. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es jedoch keine exakte szientometrische Analyse der vorhandenen wissenschaftlichen Arbeiten zur Thematik EPO.

Die vorliegende Arbeit nutzt die bibliografischen Daten unterschiedlicher Datenbanken unter Betrachtung quantitativer und qualitativer Faktoren, um diese in ihrer Gesamtheit zu analysieren und zu evaluieren.

Ziel der Arbeit ist es deshalb:

1. Die Publikationen zur Thematik ihren jeweiligen Erscheinungsländern zuzuordnen, um eine geographische Verteilung der Forschung zu erhalten.
  - Es erfolgt eine kartografische Darstellung nach dem Prinzip des „Density Equalizing Mapping“ mit variablen Maßstäben. Bei diesem Verfahren werden verschiedene variable Parameter (zum Beispiel staatliche Gesundheitsausgaben oder Anzahl der Publikationen jedes Landes) in Bezug zur Fläche der einzelnen Nationen veranschaulicht.
  - Mit der Darstellung der quantitativen Zitationen der verschiedenen Länder soll eine qualitative Auswertung des Zitationsverhaltens vorgenommen werden.
  - Für die Darstellung der internationalen Kollaboration soll eine Analyse der Kooperationen der einzelnen Publikationsländer untereinander erfolgen.
2. Die Publikationen in Hinsicht auf ihren Erscheinungszeitpunkt zu analysieren.
  - Die Publikationen der jeweiligen Jahre zur Thematik Erythropoietin sollen in Relation zur zeitlichen Analyse der Publikation eines mit dem Thema EPO assoziierten Fachgebietes erfolgen, um eine mögliche Beeinflussung der Gebiete untereinander darzustellen.
  - Es soll eine Analyse der Publikationsformen in der zeitlichen Entwicklung erfolgen.
  - Die veröffentlichenden Zeitschriften sollen analysiert und nach ihren Impact-Faktoren untersucht werden.
3. Eine Analyse der produktivsten Autoren zum Thema Erythropoietin vorzunehmen.
  - Es soll eine vergleichende Darstellung der Autoren mit der größten Anzahl an Publikationen in Bezug auf die Gesamtzahl der Publikationen in der zeitlichen Entwicklung erfolgen.

## **Einleitung**

- Für die qualitative Beurteilung der Veröffentlichungen soll der H-Index der Autoren bestimmt werden.
4. Die Erscheinungen zum Thema Erythropoietin thematisch einzugrenzen.
- Die Publikationen zu Erythropoietin werden nach Fachgebieten und Institutionen analysiert, wobei deren Entwicklung hervorgehoben werden soll.
  - Es werden verschiedene Unterbegriffe in Form von Organen und Organsystemen, Blutwerten, Herzparametern und Altersgruppen in die Recherche mit einbezogen.

## 2 Material und Methoden

Als Datenquelle dienen die Online-Datenbanken „Web of Science“ des „Institute for Scientific Information“ und „PubMed“ der „National Library of Medicine“.

### 2.1 Datenbanken

#### 2.1.1 Institute for Scientific Information - Datenbank

##### 2.1.1.1 Überblick

Eugene Garfield gründete 1960 in den USA das Unternehmen „Institute for Scientific Information“, welches seit 1992 ein Teil der „Thomson Corporation“ ist. Dieses Unternehmen ist mit einem Jahresumsatz von acht Milliarden Dollar eines der weltweit führenden Unternehmen der Informationsbranche für Betriebe und Fachleute verschiedenster wissenschaftlicher Bereiche. ISI-Web arbeitet mit 8500 Zeitschriften, von denen circa 5700 dem naturwissenschaftlichen Bereich entstammen. Es verwaltet damit eine der größten wissenschaftlichen Datenbanken. Das Unternehmen bemüht sich dabei die Zeitschriften zu katalogisieren, welche über die größte wissenschaftliche Bedeutung verfügen. Die wissenschaftliche Bedeutung wird dabei anhand von objektiven Standardkriterien bestimmt. Hierbei sind die Anzahl der Zitationen und das Einhalten gewisser Konventionen (Anschriften aller Autoren, aussagekräftiger Zeitschriftentitel, vollständige bibliographische Angaben bei den Fuß- und Endnoten, das Vorhandensein englischer Artikeltitel, Abstracts und Keywords, das regelmäßige und termingerechte Erscheinen der Zeitschriften, sowie ein Peer-Review-Verfahren) vor der Annahme angebotener Artikel von Relevanz. Ein weiteres Kriterium ist der Inhalt einer Zeitschrift. Liegt dieser in einem Bereich, der bereits gut evaluiert und analysiert ist, ist die Zeitschrift weniger prädestiniert von ISI-Web aufgenommen zu werden. Um die Kernzeitschriften aktuell zu kennzeichnen werden jährlich, neben den bereits verwandten Zeitschriften, 2000 neue Zeitschriften analysiert, von denen 10 - 12 % neu von ISI-Web aufgenommen werden (Ball, 2005; Falagas und Kavvadia, 2006).

## **Material und Methoden**

### **2.1.1.2 Science Citation Index Expanded**

„ISI-Web of Science“ ist eine Suchplattform mit mehreren Online-Zitationsdatenbanken des „Institute of Scientific Information“, die 1997 eingeführt wurde. Sie unterteilt sich in den „Science Citation Index Expanded“ (SCIE), den „Social Science Citation Index“ und den „Arts and Humanities Citation Index“. Bei der aktuellen Recherche wurde der „Science Citation Index“ benutzt. Sein Wettbewerbsvorteil liegt weniger im Umfang, sondern mehr in der Verfügbarkeit der Referenzen und in der durchgehenden Verlinkung der Datensätze untereinander. Mit der „General Search“-Option kann nach Thema, Autor, Gruppenautor, Quelle, Publikationsjahr, Adresse, Sprache und Dokumentenart gesucht werden. Die „Cited Ref Search“ eröffnet die Möglichkeit nach zitierten Autoren und Arbeiten bestimmter Jahrgänge zu suchen. Die „Advanced Search“ ermöglicht es dem erfahrenen Anwender, unter Verwendung von Abkürzungen, indexspezifische Einträge aller Dokumente zu durchsuchen. Dabei lassen sich verschiedene Suchterme mit „Booleschen Operatoren“ verknüpfen, um die Suche zu verfeinern. ISI-Web stellt damit die einzige multidisziplinäre Datenbank dar (Ball, 2005; Falagas und Kavvadia, 2006).

### **2.1.1.3 H-Index**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Autoren in Hinsicht auf ihren H-Index untersucht. Der H-Index versucht den Wissenschaftler bezüglich der Quantität und der Qualität seiner Publikationen zu bewerten. Er berechnet sich aus der Anzahl der Veröffentlichungen und der Summe der Zitationen dieser. Ein Wissenschaftler hat einen Index  $h$ , wenn  $h$  von seinen insgesamt  $N$  Veröffentlichungen mindestens jeweils  $h$  Zitierungen haben und die anderen  $(N-h)$  Publikationen weniger als  $h$  Zitierungen. (Ball, 2005; Hirsch, 2005; Wendl, 2007).

### **2.1.1.4 Impact-Faktor**

Erstmals in den 1960er Jahren vom „Institute for Scientific Information“ berechnet, dient der „Impact-Faktor“ zur Beurteilung von Zeitschriften, um deren Einfluss auf das jeweilige spezifische Fachgebiet zu quantifizieren. In der vorliegenden Arbeit wurde der Impact-Faktor zur qualitativen Einordnung der Zeitschriften benutzt.

## Material und Methoden

Er wird mit folgender Formel errechnet:

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

Die jährliche aktualisierte Auflistung findet man im „Journal Citation Report“ bis in das Jahr 1999 zurückreichend (Ball, 2005; GARFIELD, 2006a).

### 2.1.2 PubMed - Datenbank

#### 2.1.2.1 Überblick

Die medizinische Datenbank „Medline“ ist ein Service der „National Library of Medicine“ (NLM), der weltweit größten medizinischen Bibliothek. Seit 1879 gibt die NLM den „Index Medicus“ heraus, eine Fachbibliografie, die medizinische Artikel und Bücher katalogisiert. Seit 1966 gibt es eine elektronische Fassung des „Index Medicus“ unter der Bezeichnung „Medline“. Die letzte gedruckte Ausgabe erschien im Dezember 2004 (Cummings, 1979; Horwitz, 2002).

In PubMed sind etwa 3800 medizinische Zeitschriften verzeichnet. Jährlich wächst die Datenbank von PubMed um rund 500.000 Dokumente. PubMed verfügt über 16 Millionen biomedizinische Zitationen und über die entsprechenden bibliographischen Daten der Publikationen. Der Großteil dieser Artikel ist über Links frei oder gegen ein Entgelt im Volltext verfügbar (Cummings, 1979; Horwitz, 2002).

#### 2.1.2.2 MeSH-Database

Die Abkürzung „MeSH“ steht für „Medical Subject Headings“ und bezeichnet einen Thesaurus, den die NLM erstellt und kontinuierlich aktualisiert. Die Erstellung dient der Katalogisierung der Buch- und Medienbestände und der Indexierung von Artikeln in PubMed. Die „MeSH-Database“ beinhaltet mehr als 23000 Begriffe, die alphabetisch oder hierarchisch geordnet sind. Jedem neuen Artikel werden von Mitarbeitern der NLM, welche über die nötige fachliche Kompetenz verfügen, zehn bis zwölf MeSH-Begriffe zugeordnet, um die Thematik weiter einzugrenzen. Die Hauptthematik („major-topic“) wird durch einen Asterisk gekennzeichnet. Um die speziellen Aspekte eines Artikels besser eingrenzen zu können, verfügt die „MeSH-Database“ außerdem über die Möglichkeit nach Unterthemen („Subheadings“) zu

## Material und Methoden

suchen. Jedem MeSH-Term werden logische Unterbegriffe zugeordnet, die in der Suche kombiniert werden können (Cummings, 1979; Horwitz, 2002).

Die „Mesh-Database“ wurde in der Analyse genutzt, um einen thematischen, qualitativen und quantitativen Überblick über die Thematik „Erythropoietin“ und die damit verbundenen „Subheadings“ zu bekommen.

### 2.2 Suchstrategie

Bei PubMed wurde der Suchbegriff „Erythropoietin“ eingegeben.

Die Datenbank PubMed entwickelt daraus über die „Automatic Term Mapping“-Funktion ein Suchmodul. Dieses konnte über die „Detail“-Funktion ermittelt werden:

*("recombinant erythropoietin"[Text Word] OR "erythropoietin, recombinant"[MeSH Terms] OR "erythropoietin"[MeSH Terms] OR erythropoietin [Text Word]).*

Es wurden somit alle Artikel berücksichtigt, die den „Mesh-Terms“ „erythropoietin“ und „erythropoietin, recombinant“ zugeordnet wurden. Daneben wurde nach „recombinant erythropoietin“ und „erythropoietin“ im gesamten Text gesucht. Die PubMed-Recherche fand im Zeitraum vom 04. Oktober 2007 bis zum 23. Oktober 2007 statt.

Bei ISI-Web wurde der Suchterm „Erythropoietin“ eingegeben. Im Folgenden fand eine Analyse der Publikationen nach definierten Aspekten statt. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom 04. Oktober 2007 bis zum 22. November 2007, wobei die früheren Eingaben in beiden Datenbanken nochmals überprüft und aktualisiert wurden.

#### 2.2.1 Vergleich von Publikationen bei „PubMed“ und „ISI-Web of Science“

Es wurde zunächst in beiden Datenbanken der in 2.2 definierte Suchbegriff ohne zeitliche Limitierung eingegeben. Bei PubMed erfolgte dann eine Einschränkung des Suchzeitraums über die Funktion „Limits“. Es wurde die Zeitspanne vom 01.11.1985 bis 04.10.2007 gewählt. Bei ISI-Web wurde der Zeitraum von 1985 - 2007 gewählt, eine genauere Eingrenzung ist bei ISI-Web nicht möglich. Die Recherche erfolgte am 04.10.2007. Die Ergebnisse sind in Form eines Balkendiagramms dargestellt (siehe Abb. 1).

## Material und Methoden

### 2.2.2 Vergleich der Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ und „Erythropoietin“ im zeitlichen Verlauf

Es wurden jeweils die Suchbegriffe „blood transfusion“ und „erythropoietin“ bei „ISI-Web“ am 04.10.2007 eingegeben und über die Funktion „Analyze Results“ nach Jahren analysiert. Die Suche wurde dabei auf den Zeitraum von 1955 - 2006 eingeschränkt. Die Ergebnisse der Analyse wurden in Form einem Säulendiagramm dargestellt (siehe Abb. 2).

### 2.2.3 Analyse der Publikationen zu Erythropoietin in ISI-Web

Die in den nun folgenden Unterpunkten beschriebenen Analysen wurden auf der Basis des in 2.2 für ISI-Web definierten Suchbegriffes in der Datenbank ISI-Web durchgeführt.

#### 2.2.3.1 Analyse der Sprachen

Es wurde eine Analyse der Publikationen nach Erscheinungssprache über die Funktion „Analyze Results“ vorgenommen. Die Analyse erfolgte am 04.10.2007. Die Resultate sind in der Form eines Kreisdiagrammes dargestellt (siehe Abb. 3). Trefferzahlen unter 100 wurden unter „Andere“ zusammengefasst. „Andere“ beinhaltet:

Sprache	Publikationen
Russisch	68
Italienisch	32
Chinesisch	22
Polnisch	3
Portugiesisch	2
Kroatisch	1
Rumänisch	1



## Material und Methoden

### 2.2.3.2 Analyse der Publikationsformen

Es erfolgte eine Analyse der Publikationen nach den Erscheinungsformen. Die Recherche erfolgte am 04.10.2007 über die Funktion „Analyze Results“. Die Ergebnisse wurden in ein Kreisdiagramm übertragen (siehe Abb. 4). Kategorien, die weniger als 100 Treffer ergaben, wurden unter „Others“ zusammengefasst. „Others“ steht für:

Publikationsform	Publikationen
News Item	34
Correction	26
Correction, Additon	12
Reprint	11
Discussion	9

#### 2.2.3.2.1 Analyse der drei häufigsten Publikationsformen in der zeitlichen Entwicklung

Über die Funktion „Analyze Results“ erfolgte eine Aufschlüsselung der Publikationen nach Jahren. Die Resultate wurden weiter analysiert nach Publikationsformen, wobei die drei Publikationsformen mit der größten Publikationsanzahl für jedes Jahr bestimmt wurden. Es erfolgte bei der Recherche eine Einschränkung auf den Suchzeitraum 1985 - 2006. Die Analyse erfolgte am 30.10.2007. Die Ergebnisse wurden in einem Säulendiagramm veranschaulicht (siehe Abb. 5).

### 2.2.3.3 Analyse der Fachrichtungen

Es wurde eine Analyse der Publikationen nach Fachgebieten über die Funktion „Analyze Results“ am 04.10.2007 vorgenommen. Die Analyse wurde dabei auf die 20 Fachrichtungen mit den meisten Veröffentlichungen beschränkt. Die Ergebnisse wurden in Form eines Säulendiagramms dargestellt (siehe Abb. 6).

## **Material und Methoden**

### **2.2.3.3.1 Analyse der Fachgebiete der zehn produktivsten Autoren**

Es wurden die zehn Autoren mit der größten Anzahl an Publikationen über die Funktion „Analyze Results“ bestimmt. Die Autoren wurden über die gleiche Funktion nach Fachrichtungen analysiert und die zehn Fachbiere mit den meisten Publikationen bestimmt. Die Darstellung der Resultate vom 31.10.2007 fand in einem Säulendiagramm statt (siehe Abb. 7).

### **2.2.3.4 Analyse der Autoren**

#### **2.2.3.4.1 Analyse der 20 produktivsten Autoren und deren H-Indices**

Es fand eine Analyse der Publikationen nach Autoren über die Funktion „Analyze Results“ statt. Es wurden die 20 Autoren mit den meisten Publikationen bestimmt und der H-Index des jeweiligen Autors über den „Citation Report“ ermittelt. Die Ergebnisdarstellung der Recherche am 17.10.2007 erfolgte in einem Säulendiagramm (siehe Abb. 8).

#### **2.2.3.4.2 Analyse der 20 produktivsten Autoren im Zeitraum 1985 - 2006**

Es wurden erneut die 20 Autoren mit der größten Anzahl an Publikationen über die Funktion „Analyze Results“ bestimmt. Die Publikationen wurden folgend mit der gleichen Funktion nach Jahren aufgeschlüsselt. Die Recherche wurde dabei auf den Zeitraum 1985 - 2006 beschränkt. Die Darstellung der Ergebnisse vom 24.11.2007 erfolgte in einem Säulendiagramm (siehe Abb. 9).

### **2.2.3.5 Analyse der Zeitschriften**

#### **2.2.3.5.1 Analyse der zehn produktivsten Zeitschriften und deren Impact-Faktoren**

Die zehn Zeitschriften mit den meisten Publikationen zum Suchterm wurden über die Funktion „Analyze Results“ ermittelt. Der Impact-Faktor der jeweiligen Zeitschrift wurde über den „Journal Citation Report“ bestimmt. Dabei wurde der aktuelle Impact-Faktor aus dem Jahre 2006 gewählt. Bei der Zeitschrift „Nephron“ wurde der Impact-Faktor aus dem Jahr 2004 verwandt, da diese aktuell nicht mehr verlegt wird und

## **Material und Methoden**

dies der letzte ermittelbare Impact-Faktor war. Die Ergebnisse der Recherche vom 04.10.2007 wurden in einem Balkendiagramm dargestellt (siehe Abb. 10).

### **2.2.3.5.2 Entwicklung der produktivsten Zeitschriften im Zeitraum 1985 – 2006**

Es wurden die zehn Zeitschriften mit der größten Anzahl an Publikationen über die Funktion „Analyze Results“ nach Jahren aufgegliedert. Zusätzlich wurde die Gesamtzahl der Publikationen zum Suchbegriff nach Jahren bestimmt. Die Recherche wurde dabei auf den Zeitraum 1985 - 2006 eingeschränkt. Die Ergebnisse der Recherche vom 04.10.2007 wurden in einem Säulendiagramm dargestellt (siehe Abb. 11).

### **2.2.3.6 Analyse der Institutionen**

#### **2.2.3.6.1 Analyse der 20 produktivsten Institutionen**

Es erfolgte eine Analyse der Institutionen mit den meisten Publikationen zum Suchbegriff mit der Funktion „Analyze Results“. Die Resultate wurden dabei auf die 20 Institutionen mit den meisten Veröffentlichungen beschränkt. Die Darstellung der Ergebnisse vom 17.10.2007 erfolgte in einen Säulendiagramm (siehe Abb. 12).

#### **2.2.3.6.2 Analyse der Institutionen in der zeitlichen Entwicklung**

Es erfolgte eine Analyse der Publikationen nach Institutionen über die Funktion „Analyze Results“ am 31.10.2007. Die Analyse wurde auf den Zeitraum 1985 - 2006 eingeschränkt, wobei für jedes Jahr die drei Institutionen mit den meisten Publikationen ermittelt wurden. Die Anzahl der Platzierungen unter den drei produktivsten Institutionen in der zeitlichen Entwicklung von 1985 bis 2006 wurde für jede Institution summiert und die Ergebnisse nach Anzahl der Top-Platzierungen in Kategorien untergliedert in einem Säulendiagramm dargestellt (siehe Abb. 13).

## Material und Methoden

### 2.2.3.7 Analyse der Länder

#### 2.2.3.7.1 Publikationen nach Erscheinungsländern

Die Publikationen wurden in Bezug auf ihr Herkunftsland über die Funktion „Analyze Results“ bestimmt. Die Ergebnisse wurden dann einer Länderliste zugeordnet, die zur Erstellung einer Kartenanamorphote diente (siehe Abb. 14). Die Recherche fand am 04.10.2007 statt.

Bei der Zuordnung der Länder zeigte sich, dass die Staatenbezeichnungen nicht immer eindeutig übertragbar waren, da aktuelle und historische Bezeichnungen von Staaten differierten. So könnten Deutschland die getrennt aufgeführten Begriffe „GERMANY“, „WEST GERMANY“, „FED REP GER“, „GER DEM REP“ und „BUNDES REPUBLIK“ zugeordnet werden. Die Ergebnisse der einzelnen Angaben wurden zu „GERMANY“ subsummiert. Für „CZECH REPUBLIC“ und „SLOVAKIA“ wurde zusätzlich der Begriff „CZECHOSLOVAKIA“ geführt. Die Publikationen der Tschechoslowakei wurden aufgeteilt und die Publikationen jeweils dem Land zugeordnet, in dem sich der Publikationsort (Institutionen) nach aktueller Staatenbezeichnung befindet. Veröffentlichungen der „USSR“ und „YUGOSLAVIA“ wurden nach dem gleichen Prinzip zugeordnet. „SCOTLAND“, „WALES“, „ENGLAND“ und „NORTH IRELAND“ wurden einzeln verzeichnet und im Kartogramm unter „UNITED KINGDOM“ subsummiert. Publikationen aus „HONGKONG“ wurden „CHINA“ zugeordnet.

Das Prinzip der Kartenanamorphote besteht in der Errechnung eines Durchschnittswertes in Abhängigkeit von variablen Werten. Abweichungen von diesem Durchschnitt führen zu einer modifizierten Darstellung der Länderflächen. In dem vorliegenden Unterpunkt wurden die Flächen der jeweiligen Länder mit der Anzahl der Publikationen der einzelnen Länder in Relation gesetzt. Die berechneten Werte führen zu einem „verzerrten“ Bild der Weltkarte.

In abgewandelter Form existiert dieses Verfahren schon seit Anfang des letzten Jahrhunderts. Mit Einführung des Computers versuchte man eine Optimierung des Prozesses. Ende der 1960-er Jahre wurde ein Programm entwickelt, mit dem die Länderflächen in kleine Vier- oder Sechsecke eingeteilt wurden. Diese wurden unabhängig voneinander skaliert. Die Iteration wurde solange wiederholt bis die angrenzenden Zellen in die Fläche passend eingefügt werden konnten. Dieser Prozess ist teilweise langwierig und mitunter konnten Überlappungen nicht

## Material und Methoden

vermieden werden. Nach der erneuten Zusammensetzung der Karte war es oftmals schwierig, die Länder durch die starke Verformung der ursprünglichen Fläche der Karte zuzuordnen. Die Weiterentwicklung dieser Methode versuchte diese Einschränkungen zu beheben. Das klassische Lösungsmodell des „Density Equalizing Mapping“ zur Erstellung einer Kartenanamorphote beruht auf der Transformation einer Ebene zu einer anderen Ebene ( $\mathbf{r} \rightarrow T(\mathbf{r})$ ), sodass die Funktionaldeterminante (Jacobi-Determinante)  $\partial(T_x, T_y) / \partial(x, y)$  der transformierten Ebene proportional zu einer spezifischen Populations- Dichte  $\rho(\mathbf{r})$  wird:

$$\frac{\partial(T_x, T_y)}{\partial(x, y)} \equiv \frac{\partial T_x}{\partial x} \frac{\partial T_y}{\partial y} - \frac{\partial T_x}{\partial y} \frac{\partial T_y}{\partial x} = \frac{\rho(\mathbf{r})}{\bar{\rho}}$$

Die Jakobi- Determinante gibt Informationen über das Verhalten der Funktion  $f$  in einem gegebenen Punkt  $p$ . Es gilt allgemein, dass bei positiver Determinante in  $p$  die Funktion ihre Orientierung beibehält, bei negativer Funktionaldeterminante die Orientierung umkehrt. Ihr absoluter Wert in  $p$  beschreibt demnach, ob die Fläche in der Nähe von  $p$  schrumpft oder expandiert. Die Gesamtfläche bleibt vor und nach der Transformation unverändert.  $\bar{\rho}$  repräsentiert die durchschnittliche Populationsdichte gemittelt durch die Fläche. Diese kann beliebig durch andere Variablen ersetzt werden. Für die zweidimensionale Projektion der Kartenanamorphote müssen weitere Beschränkungen festgelegt werden. Dabei gibt es verschiedene Methoden der Entwicklung einer solchen Anamorphote (GASTNER, 2004).

### 2.2.3.7.2 Vergleich von Gesundheitsausgaben der einzelnen Länder und Anzahl der Publikationen

Es wurden die jährlichen staatlichen Ausgaben für das Gesundheitssystem jeder Nation über die WHO für das Jahr 2006 ermittelt. Daneben fand eine Analyse der Publikationen nach Staaten über die Funktion „Analyze Results“ statt. Diese Daten wurden ins Verhältnis zueinander gesetzt und bilden die Grundlage für die grafische Darstellung der Ergebnisse in Form einer Kartenanamorphote, gemäß dem in 2.2.3.7.1 beschriebenen Prinzips (siehe Abb. 15). Die Zuordnung der Publikationen

## **Material und Methoden**

erfolgte in eine Länderliste, wobei differierende Staatenbezeichnungen wie in 2.2.3.7.1 beschrieben, zugeordnet wurden. Die Analyse erfolgte am 22.11.2007.

### **2.2.3.7.3 Kooperation der Länder**

Für die Analyse der Länderkooperationen wurde ein Programm in MS Access Dot erstellt. Zur Entwicklung der Software wurde das Programm Borland C Builder 6 benutzt, die Programmiersprache war C++.

Im ersten Schritt wurden die bibliographischen Daten bei „ISI-Web Of Science“ heruntergeladen. Über die Funktion „Output Records“ wurden die Informationen als „plain text file“ gespeichert. Es konnten jeweils 500 Artikel in einem Vorgang bearbeitet werden, die nachfolgend in eine Datei zusammengeführt wurden.

In der Datenbank sind die einzelnen Angaben mit Hilfe sogenannter „field identifier“ codiert. Für die Analyse der Länderkooperationen werden die Angaben zu den Autorenadressen benötigt. Diese sind mit dem Code „PT J“ abgekürzt.

Für die Weiterbearbeitung wurde eine Excel-Tabelle erstellt, welche die Artikelnummer, die Länderangaben in den Autorenadressen und das Publikationsjahr beinhaltet. Mit Hilfe der Software wurde diese durchlaufen. Alle Länder, die mindestens einmal in der Adress-Spalte auftauchten, wurden in einer Matrix festgehalten. Es wurden die n-Länder in beiden Richtungen aufgetragen. Die Software kennzeichnete wie oft Land 1 mit Land 2 bzw. Land 3 etc. in einer Zelle erscheint. Die Kooperation der Länder wurde durch Linien dargestellt, wobei die Linienstärke und die Linienfärbung die Anzahl der Kooperationen zwischen zwei Ländern veranschaulicht. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in der Abbildung lediglich die 15 Länder mit der größten Anzahl an Kooperationen berücksichtigt. Die Recherche erfolgte am 31.10.2007 (siehe Abb. 16).

### **2.2.3.8 Zitationsanalysen**

#### **2.2.3.8.1 Gesamtzahl der Zitationen**

Es wurde die Gesamtzahl der Zitierungen der Publikationen über den „Citation Report“ für das jeweilige Jahr bestimmt. Die Recherche erfolgte für den Zeitraum 1955 - 2006. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte getrennt für die Zeiträume 1955 - 1984 und 1985 - 2006. Die Ergebnisse sind in Form eines Säulendiagramms dargestellt (siehe Abb. 17 und Abb. 18). Die Recherche erfolgte am 04.10.2007.

## **Material und Methoden**

### **2.2.3.8.2 Tendenz der Zitationen in der zeitlichen Entwicklung**

Aus den in 2.2.3.8.1 ermittelten Daten wurde ein Trend errechnet. Dazu sind jeweils die Anzahl der Zitationen des Vorjahres von denen des darauffolgenden Jahres subtrahiert worden. Die Recherche wurde dabei auf die Zeitspanne 1985 - 2006 eingeschränkt. Die Darstellung der Daten erfolgte in einem Säulendiagramm (siehe Abb. 19). Die Recherche erfolgte am 04.10.2007.

### **2.2.3.8.3 Entwicklung der Zitationen der zehn produktivsten Länder**

Mit der Funktion „Analyze Results“ wurden die zehn Nationen mit der größten Anzahl an Publikationen bestimmt. Die Publikationen des jeweiligen Landes wurden über den „Citation Report“ weiter analysiert. Es wurden die Zitationen eines jeden Publikationsjahres für jedes der zehn Länder ermittelt. Die Recherche wurde dabei auf den Zeitraum 1985 - 2006 eingeschränkt. Die Ergebnisse wurden in einem Flächendiagramm dargestellt (siehe Abb. 20). Die Recherche erfolgte am 04.10.2007.

### **2.2.3.8.4 Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen**

Über den „Citation-Report“ wurde die Summe der Zitationen der Artikel eines Publikationsjahres ermittelt. Das Resultat wurde in Verhältnis zur Anzahl der Veröffentlichungen des jeweiligen Jahres gesetzt. Daraus definiert sich die durchschnittliche Zitationsrate. Die Recherche beschränkt sich auf den Zeitraum 1955 - 2006. Die Ergebnisse sind in Form eines Säulendiagrammes dargestellt (siehe Abb. 21). Die Recherche erfolgte am 04.10.2007.

### **2.2.3.8.5 Durchschnittliche Zitationsrate der Länder**

Mit der Funktion „Analyze Results“ wurden die Publikationen nach Ländern analysiert. Nachfolgend wurde über den „Citation Report“ die durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen für jede Nation bestimmt. Diese Daten wurden in eine Länderliste übertragen und bilden die Grundlage für die grafische Darstellung der Ergebnisse in Form einer Kartenanamorphote, gemäß dem in 2.2.3.7.1

## **Material und Methoden**

beschriebenen Prinzip. Differierende Staatenbezeichnungen wurden wie in 2.2.3.7.1 zugeordnet (siehe Abb. 22). Die Analyse erfolgte am 22.11.2007.

### **2.2.3.8.6 Zitationsrate der Länder mit mehr als zehn Publikationen**

Es fand eine Analyse der Publikationen nach Ländern, gemäß der in 2.2.3.7.1 beschriebenen Methode, statt. Die Ergebnisse der Länderanalyse wurden über die Funktion „Minimum record count“ auf Länder mit einer Mindestanzahl von zehn Publikationen eingeschränkt. Danach wurde die durchschnittliche Zitationsrate erneut nach Ländern analysiert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form eines Balkendiagramms, wobei die Darstellung auf die 20 Nationen mit der größten Zitationsrate eingeschränkt wurde (siehe Abb. 23). Die Analyse erfolgte am 22.11.2007.

### **2.2.4 Schlagworte zu Erythropoietin in Pubmed**

Bei PubMed wurde der in 2.2 definierte Suchbegriff eingegeben. Dieser wurde mit weiteren themenrelevanten Unterbegriffen kombiniert, die in den folgenden Unterpunkten definiert sind.

#### **2.2.4.1 Erythropoietin und Organsysteme**

Es erfolgte eine Analyse der Publikationen gemäß 2.2.4 beschriebenen Prinzips in Verbindung mit Organsystemen. Dazu wurde der in 2.2 definierte Suchbegriff über den Booleschen Operator „AND“ mit verschiedenen Organen und Organsystemen kombiniert. Die Liste wurde in einem „brain storming“-Prozess erstellt und mit den Mitarbeitern des Instituts diskutiert und ergänzt. Analysenergebnisse zu den Begriffen „Vene“ und „Arterie“ wurden als „Blutgefäße“ zusammengefasst. Die Ergebnisse sind als Säulendiagramm dargestellt (siehe Abb. 24). Die Recherche erfolgte am 23.10.2007. Treffer unter 100 wurden als weniger relevant klassifiziert und unter „Andere“ zusammengefasst.



## Material und Methoden

Unter „Andere“ wurden die folgenden Begriffe zusammengefasst:

Organ/Organsystem	Publikationen
Pankreas	27
Genitalien	38
Eingeweide	67
Schlund	2
Magen	43

### 2.2.4.2 Analyse der Publikationen nach Altersgruppen

Über die Funktion „Limits“ wurde der in 2.2 definierte Suchterm unter der Kategorie „Ages“ eingeschränkt und analysiert. Die Altersgruppen wurden dabei entsprechend der Vorgabe von „PubMed“ aufgegliedert. Die grafische Darstellung der Ergebnisse vom 19.10.2007 fand in einem Säulendiagramm Anwendung (siehe Abb. 25).

### 2.2.4.3 Analyse der Publikationen nach Blutwerten

Es fand eine Analyse mit dem unter 2.2 definierten Suchbegriff statt. Die Recherche erfolgte, gemäß der in 2.2.4.1 beschriebenen Methode, in Kombination mit Unterbegriffen zum Thema Blut. Die Ergebnisse wurden in einem Säulendiagramm dargestellt (siehe Abb. 26). Die Recherche erfolgte am 23.10.2007.

### 2.2.4.4 Analyse der Publikationen nach herzspezifischen Themen

Es fand eine Analyse der Publikationen nach herzspezifischen Themen statt. Dazu wurde der in 2.2 definierte Suchbegriff durch die Kombination mit herzspezifischen Unterbegriffen, gemäß der in 2.2.4.1 beschriebenen Methode, analysiert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte grafisch in Säulenform (siehe Abb. 27). Die Recherche erfolgte am 23.10.2007.

## 2.3 Human Development Index

Der Human Development Index (HDI) ist eine Maßzahl, deren Wert den Stand der menschlichen Entwicklung in den Ländern der Welt zu verdeutlichen versucht. Der HDI wird seit 1990 zum Bericht der menschlichen Entwicklung (Human Development

## Material und Methoden

Report, HDR) veröffentlicht, den das Entwicklungsprogramm der Vereinten Nationen (United Nations Development Programme, UNDP) jährlich herausgibt. Der HDI berücksichtigt zum Vergleich der Länder verschiedene Faktoren, die als Teilindices mit unterschiedlicher Wertung in die Berechnung des Gesamtindex einfließen. Dies sind unter anderem das Bruttoinlandsprodukt (BIP), die Kaufkraftparität (KKP), die Lebenserwartung und die Alphabetisierungsrate (Barker, 2004; Chowdhury, 1991; Keating und Fox Wetle, 2008; Sharma, 1997).

Die Bestimmung des HDI basiert auf der folgenden Berechnung, die für jeden der Teilindices durchgeführt wird:

$$\text{Index} = \frac{\text{tatsächlicher Grenzwert} - \text{unterer Grenzwert}}{\text{oberer Grenzwert} - \text{unterer Grenzwert}}$$

Als unterster Grenzwert wird dabei der weltweit niedrigste registrierte Wert festgelegt, die obere Grenze repräsentiert einen wünschenswerten Wert. Der niedrigste Wert, der erreicht werden kann ist 0, der höchste 1 (Chowdhury, 1991; Moreno Millan, 2007). Entsprechend dieser Wertigkeit ergibt sich folgende Verteilung:

1. Länder mit hoher Entwicklung:  $\text{HDI} \geq 0,8$
2. Länder mit mittlerer Entwicklung:  $\text{HDI} < 0,8$  und  $\geq 0,5$
3. Länder mit geringer Entwicklung:  $\text{HDI} < 0,5$

Der Index wurde in der Arbeit zur Beschreibung und Einteilung der Länder bei den Länderanalysen und den Kartenanamorphoten genutzt. Weiterhin diente er als Wertungsgrundlage in der Diskussion.

### 2.4 Statistische Verfahren

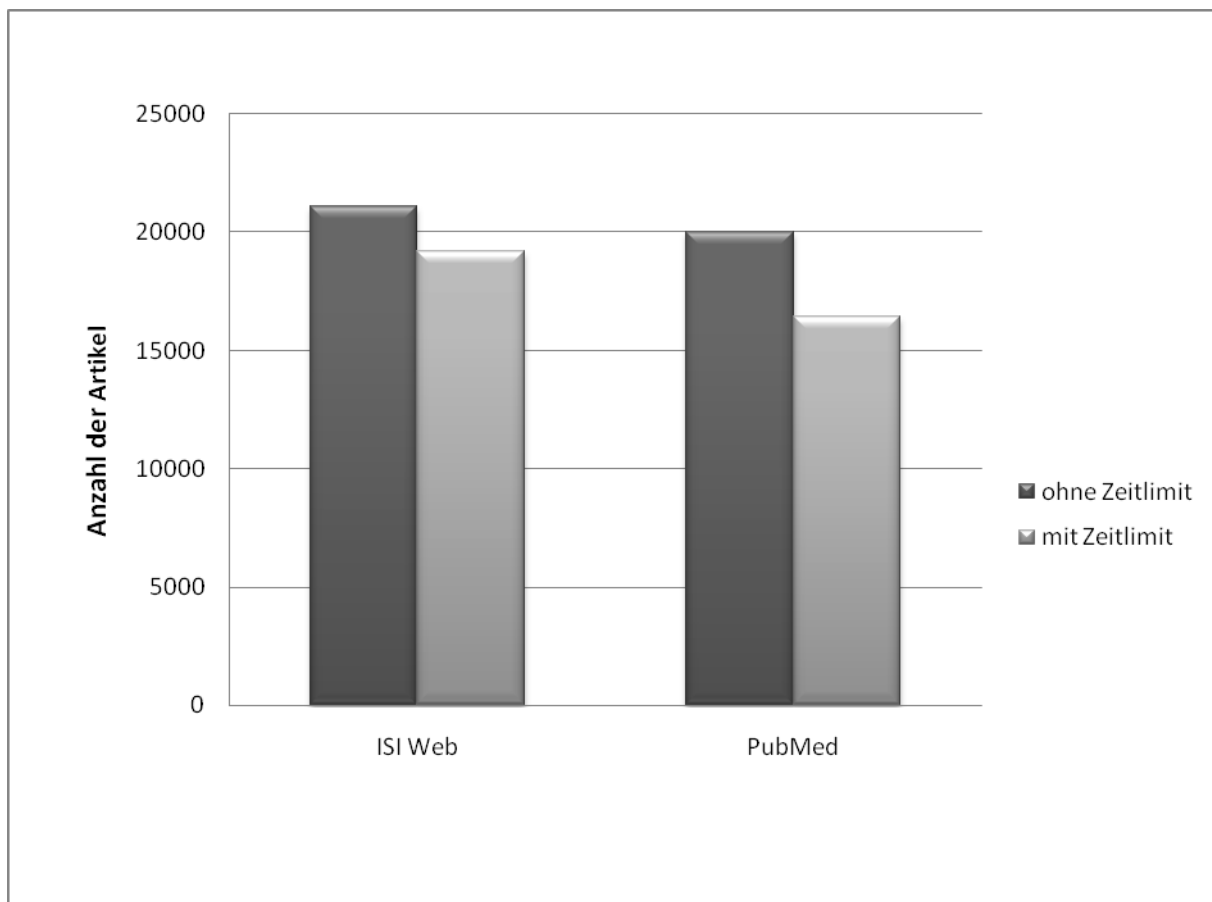
Bei der Auswertung der Daten aus den verwendeten Datenbanken und der Ergebnisdarstellung wurden Absolutzahlen verwendet, die die jeweiligen Datensätze widerspiegeln. Es erfolgten keine biometrischen oder epidemiologischen Analysen, die weiterführende statistische Analyseverfahren erfordern.

## Ergebnisse

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich von Publikationen bei „PubMed“ und „ISI-Web of Science“

Die Eingabe des definierten Suchterms ergab bei „PubMed“ eine Gesamtzahl von 19895 Publikationen. Bei „ISI-Web“ wurden 20922 Ergebnisse verzeichnet. Durch die zeitliche Eingrenzung auf den Zeitraum 1985 - 2006 verringerte sich die Anzahl der Ergebnisse bei „PubMed“ auf 16408 und bei „ISI-Web“ auf 19169. Das Ergebnis spiegelt den großen Zuwachs der Publikationen zur Thematik Erythropoietin in den letzten 20 Jahren deutlich wieder (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Vergleich der Anzahl der Publikationen bei „PubMed“ und „ISI-Web“ mit zeitlicher Eingrenzung (1985 - 2006) und ohne zeitliche Eingrenzung (1900 - 2007).

## Ergebnisse

### 3.2 Vergleich von Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ und „Erythropoietin“ im zeitlichen Verlauf

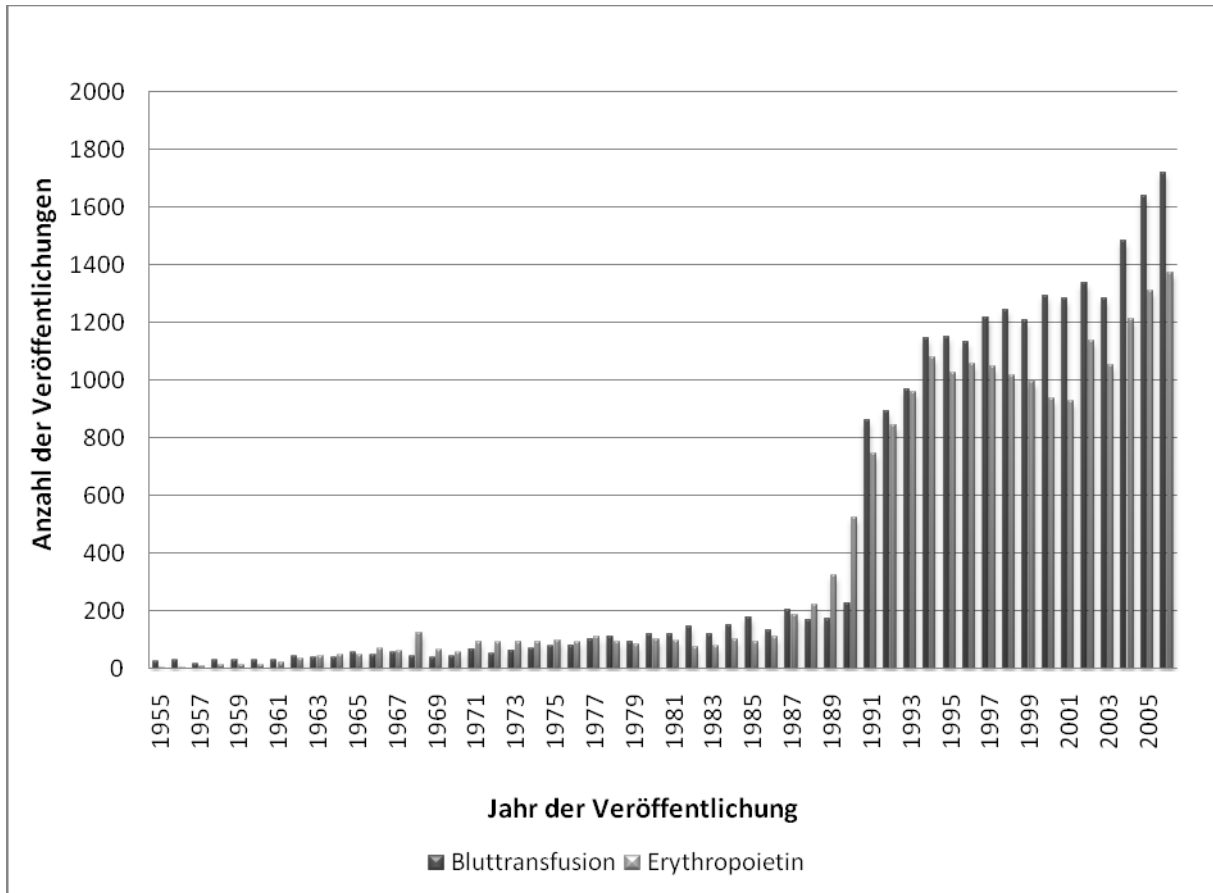
Abbildung 2 bildet die zeitliche Entwicklung der Publikationen zu den Themen „Erythropoietin“ und „Bluttransfusion“ im Zeitraum 1955 - 2006 ab.

Die Anzahl der Publikationen zu „Erythropoietin“ entwickelt sich von 1955 bis 1968, bis auf wenige Ausnahmen, zunächst progressiv ansteigend (1955: 2; 1960: 13, 1965: 49, 1968: 121). Im Zeitraum 1969 - 1985 wird ein Plateauniveau mit einem Mittelwert von 89 Publikationen erreicht. Von 1986 bis 1991 steigt die Anzahl der jährlichen Publikationen stark an (1986: 110, 1991: 745). Nachfolgend wird im Jahr 1994 ein erster Höhepunkt (1079 Publikationen) erreicht, der von einem Abfall bis zum Jahr 2001 (926 Publikationen) gefolgt wird. Danach kann ein Wiederanstieg bis zum Jahr 2006 auf 1375 Publikationen verzeichnet werden.

Die Entwicklung der Anzahl der Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ verhält sich im Zeitraum 1955 - 1985 ähnlich wie die zum Thema „Erythropoietin“ (1955: 27, 1985: 175). Im Zeitraum danach (1986 - 1990) steigt die Anzahl der jährlichen Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ jedoch nicht so stark an wie die Publikationen zu „Erythropoietin“. Im Jahr 1990 ist ein sprunghafter Anstieg der Publikationszahlen von 225 auf 860 im Jahr 1991 zu verzeichnen. In der folgenden Zeitspanne von 1992 (893 Publikationen) bis zum Jahr 2006 (1721 Publikationen) verdoppelt sich die Anzahl der Veröffentlichungen zur „Bluttransfusion“ annähernd. Auffallend ist dabei der große Anstieg im Zeitraum von 2003 (1285 Publikationen) bis 2006 (1721 Publikationen).

Vergleicht man die Entwicklung der beiden Themen fällt auf, dass die Anzahl der Publikationen zur „Bluttransfusion“ nicht die rückläufige Entwicklung der Publikationen zu „Erythropoietin“ im Zeitraum 1994 - 2001 durchläuft. Die Anzahl der Publikationen zur „Bluttransfusion“ steigen sogar weiter kontinuierlich an. Es ist jedoch zu bemerken, dass im Zeitraum der Abnahme der Publikationen zum Thema „Erythropoietin“ der Anstieg der Veröffentlichungen zur „Bluttransfusion“ verflacht und im Jahr 2003 sogar, im Vergleich zum Vorjahr, rückläufig ist.

## Ergebnisse



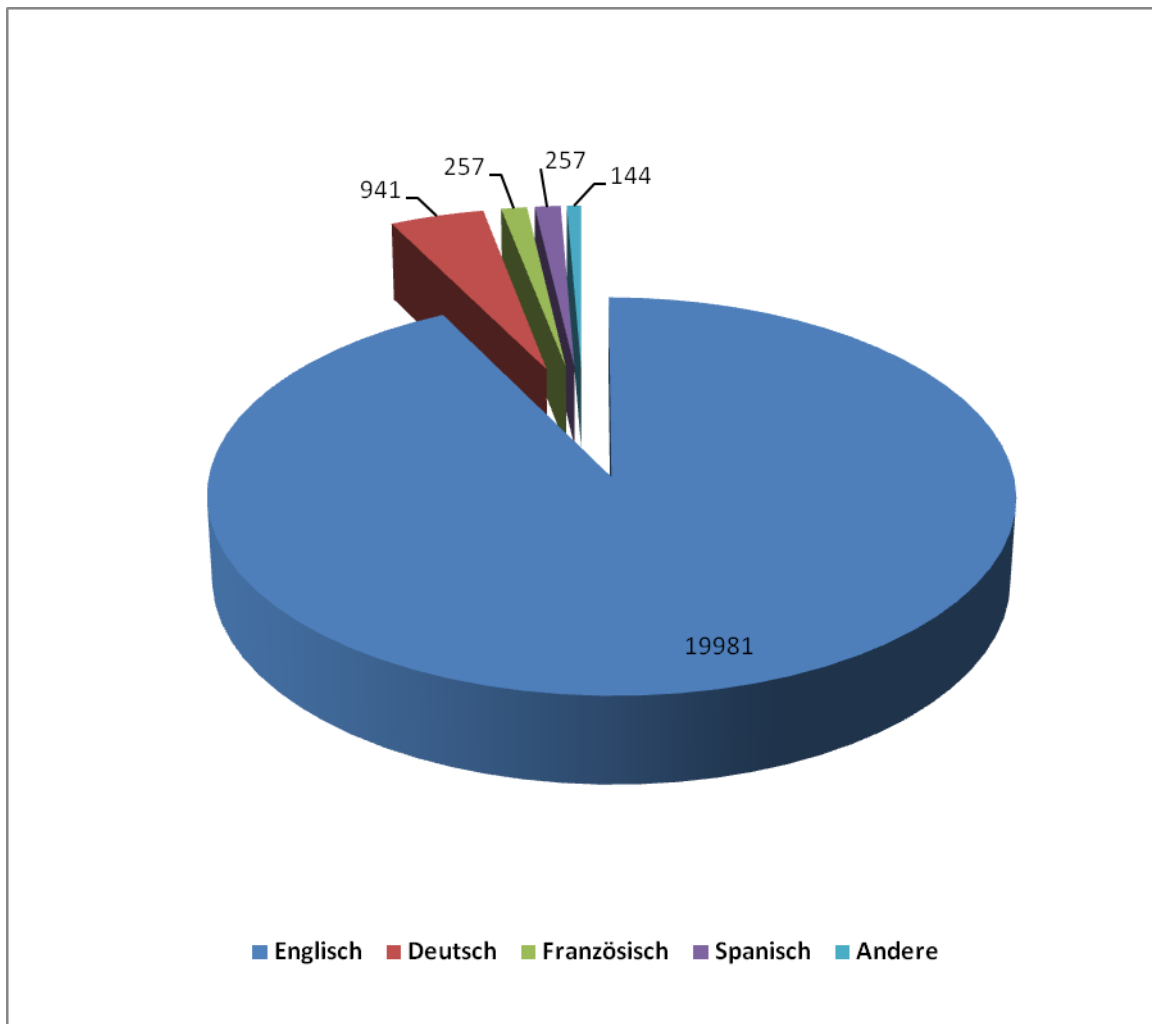
**Abbildung 2:** Vergleich der Anzahl der Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“ und „Erythropoietin“ im Zeitraum 1955 - 2006.

## Ergebnisse

### 3.3 Analyse der Publikationen zu Erythropoietin in ISI-Web

#### 3.3.1 Analyse der Sprachen

Es zeigt sich, dass die englischsprachlichen Publikationen mit 19981 Ergebnissen die größte Anzahl der Publikationen repräsentieren. 283 Publikationen erscheinen in Deutsch, 257 jeweils in Französisch und Spanisch. 144 Artikel wurden unter „Andere“ zusammengefasst. Die Definition von „Andere“ erfolgte im Methodenteil (Abb. 3).

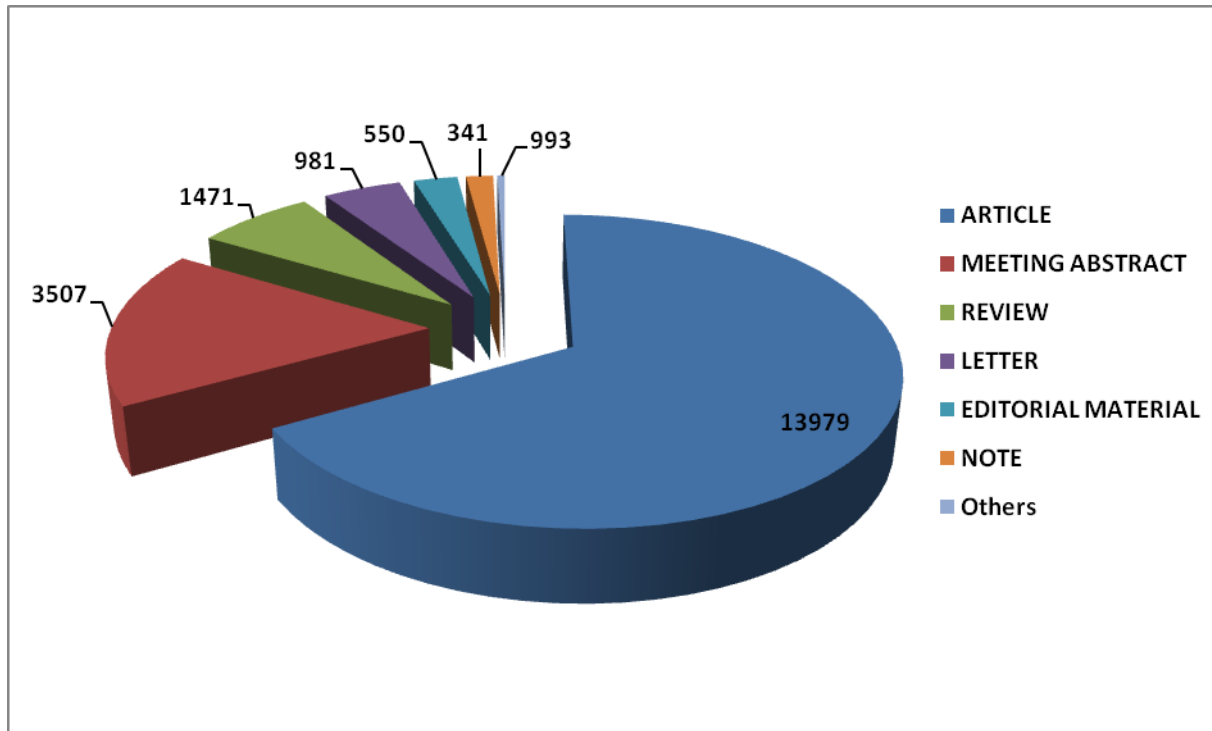


**Abbildung 3:** Analyse der Publikationen nach Sprachen.

## Ergebnisse

### 3.3.2 Analyse der Publikationsformen

Die Grafik zeigt, dass 13979 Einträge in der Publikationsform „articles“ erscheinen. Des Weiteren finden sich 3507 „meeting abstracts“, 1471 „reviews“, 981 „letters“, 550 „editorial materials“ und 341 „notes“. 93 Artikel wurden unter „Others“ zusammengefasst. Die Definition von „Others“ erfolgte im Methodenteil (Abb. 4).



**Abbildung 4:** Analyse der Publikationen nach Erscheinungsform.

## Ergebnisse

### 3.3.2.1 Analyse der drei häufigsten Publikationsformen in der zeitlichen Entwicklung

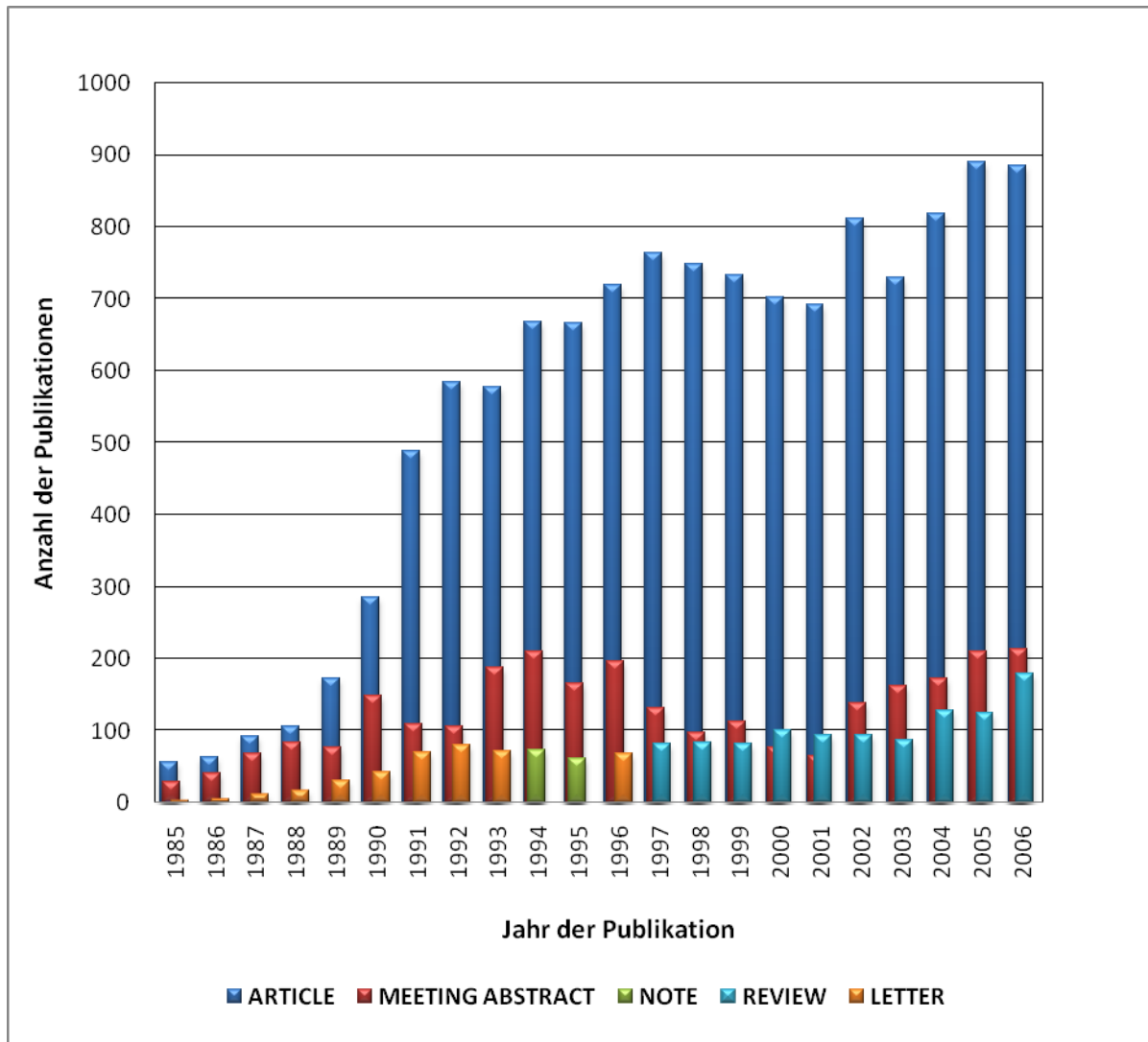
Abbildung 5 bildet die dynamische Entwicklung der Publikationsformen in Bezug auf die Anzahl der Publikationen im Zeitraum 1985 - 2006 ab. Der „Article“ stellt die Form mit den meisten Veröffentlichungen dar, wobei auffällt, dass sich die Anzahl der Publikationen im Zeitraum 1985 - 2006 um das annähernd 20-fache erhöht (1985: 56; 2006: 883). Die zweithäufigste Publikationsform, unter Berücksichtigung der Ausnahmen in den Jahren 2000 und 2001, repräsentiert der „Meeting Abstract“. Sieht man von den Jahren 1994 und 1995 ab, stellt der „letter“ die dritthäufigste Publikationsform im Zeitraum 1985 - 1996 dar. Danach wird diese Form von der des „Reviews“, mit Ausnahme der Jahre 2000 und 2001, wo er die zweihäufigste Form der Publikation repräsentiert, bis zum Ende des Analysezeitraumes abgelöst.

Auffallend ist der starke Anstieg des „Article“ im Zeitraum 1985 - 1991 (1985: 56, 1992: 488). Im Jahr 1997 wird ein erster Höhepunkt der „Article“ erreicht, der gefolgt wird von einem steten Abfall der Zahlen bis zum Jahr 2001. Danach steigt die Anzahl der „Article“ über den ersten Höhepunkt an und erreicht im Jahr 2005 und 2006 ein Plateauniveau. Die zweihäufigste Publikationsform zeigt eine ähnliche Entwicklung. Den Zenit erreicht diese jedoch bereits im Jahr 1994.

Der Verlauf der dritthäufigsten Publikationsform („Letter“) ist im Vergleich allgemein weniger variierend ausgeprägt. Weiterhin ist diese Publikationsform durch zwei auffällige Zeiträume gekennzeichnet, in denen jeweils eine Rangablösung durch eine andere Publikationsform stattfindet (1994 - 1995 und 2000 - 2001).



## Ergebnisse



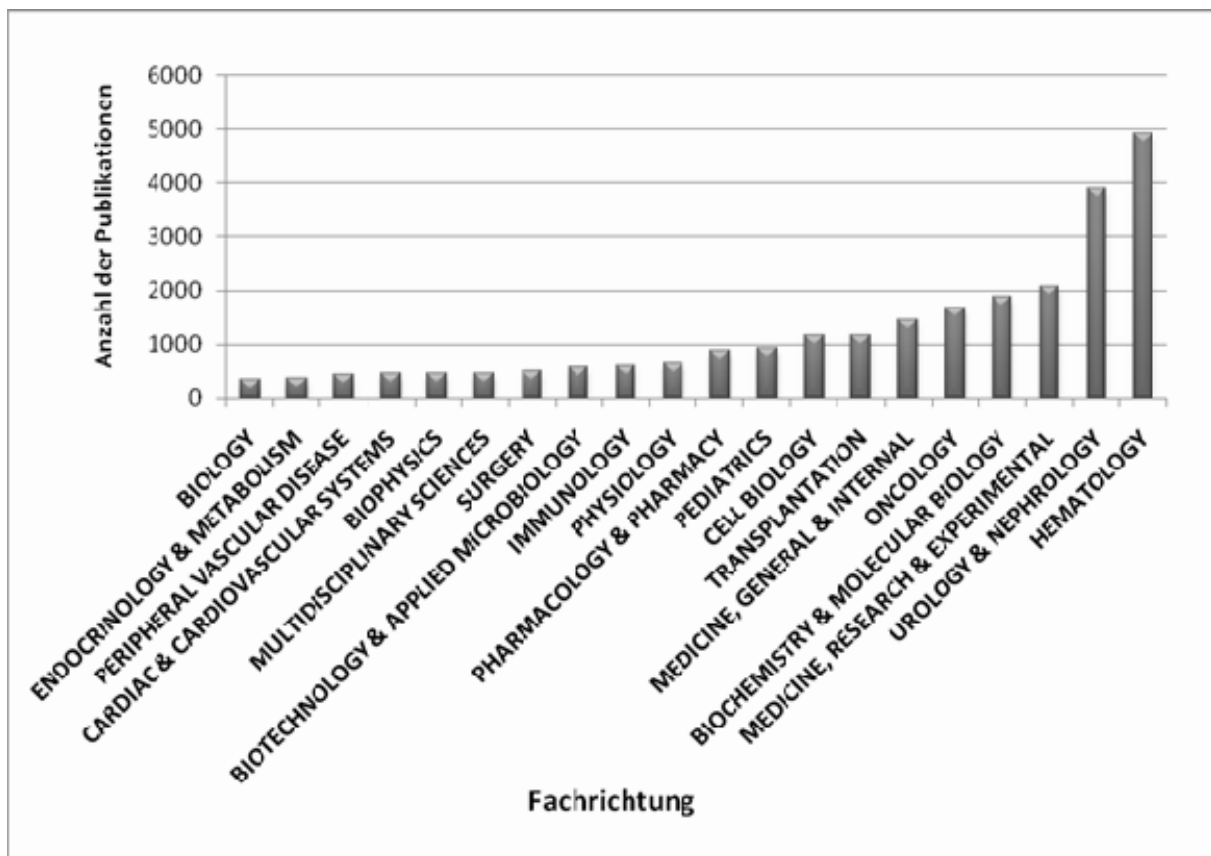
**Abbildung 5:** Analyse der häufigsten drei Publikationsformen mit der größten Anzahl an Veröffentlichungen in der zeitlichen Entwicklung 1985 - 2006.

## Ergebnisse

### 3.3.3 Analyse der produktivsten Fachrichtungen

Abbildung 6 zeigt die 20 Fachrichtungen mit der größten Anzahl an Publikationen zum Thema Erythropoietin. In der Übersicht erkennt man, dass vorwiegend klinische Fachgebiete die größte Anzahl an Veröffentlichungen repräsentieren.

Die klinischen Fachrichtungen „urology & nephrology“ (3916) und „hematology“ (4923) sind dabei die Bereiche mit der höchsten Anzahl an Veröffentlichungen. In einem mittleren Bereich befinden sich die Gebiete „oncology“ (1672), „biochemistry & molecular biology“ (1883), „medicine, general & internal“ (1440), „transplantation“ (1167), „cell biology“ (1157), „pediatrics“ (934) und „pharmacology & pharmacy“ (892). Zu einer unteren Kategorie, in Bezug auf die Anzahl von Publikationen, werden die Fachgebiete „physiology“ (627), „immunology“ (594), „biotechnology & applied microbiology“ (533), „surgery“ (487), „multidisciplinary sciences“ (453), „biophysics“ (451), „cardiac & cardiovascular systems“ (445), „peripheral vascular disease“ (432), „endocrinology & metabolism“ (358) und „biology“ (338) gezählt.

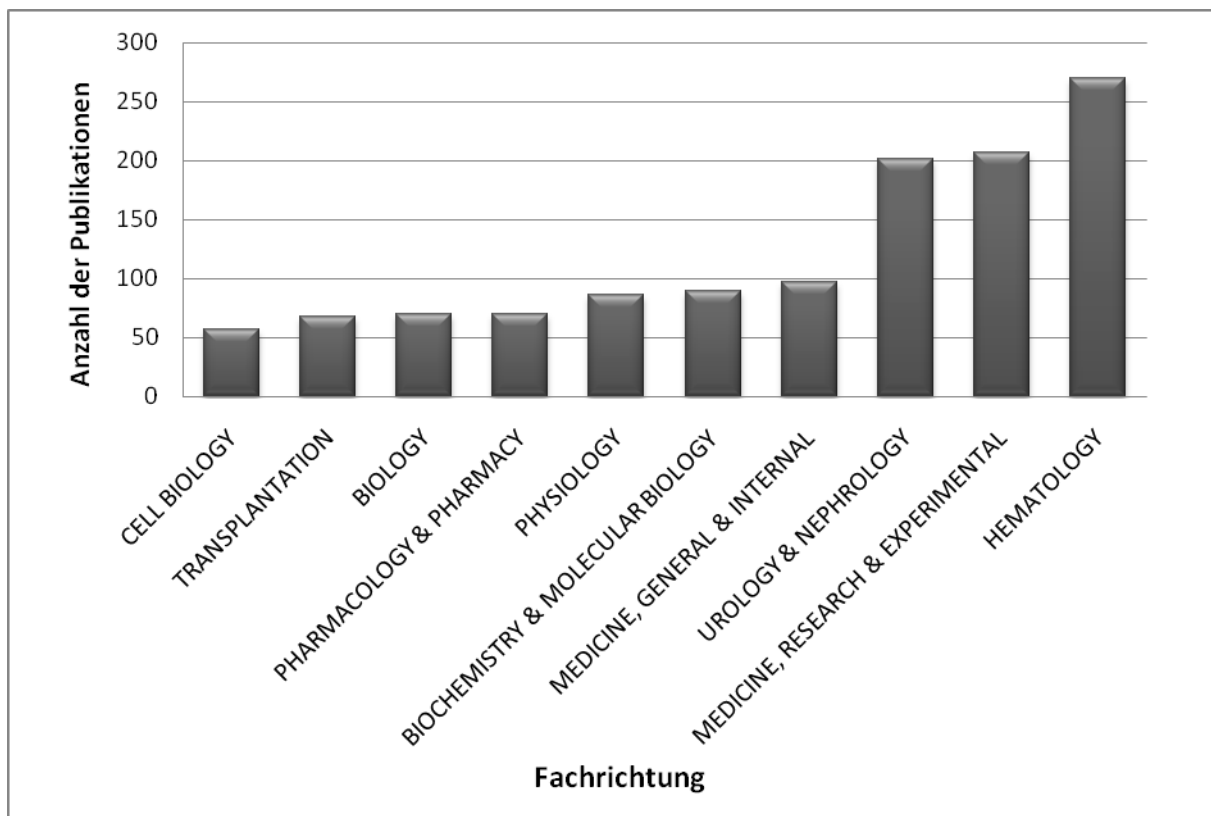


**Abbildung 6:** Analyse der Publikationen nach Fachrichtungen mit der größten Anzahl an Publikationen.

## Ergebnisse

### 3.3.3.1 Analyse der Fachgebiete der zehn produktivsten Autoren

Abbildung 7 zeigt die zehn Fachgebiete mit der größten Anzahl an Publikationen der zehn Autoren mit den meisten Publikationen. Die Abbildung lässt dabei erkennen, dass die zehn produktivsten Autoren die größte Anzahl an Veröffentlichungen in den Fachgebieten „medicine, research & experimental“, „hematology“ und „nephrology & urology“ haben. In der Rangfolge ist nachfolgend ein Bruch in Bezug auf die Anzahl der Veröffentlichungen zu erkennen. Die Fachgebiete „medicine, general & internal“, „biochemistry & molecular biology“, „physiology“, „pharmacology & pharmazie“, „biology“, „transplantation“ und „cell biology“ ergeben eine deutlich geringere Anzahl an Publikationen.



**Abbildung 7:** Analyse der zehn Autoren mit der größten Anzahl an Publikationen nach den zehn Fachgebieten mit der größten Anzahl an Publikationen.

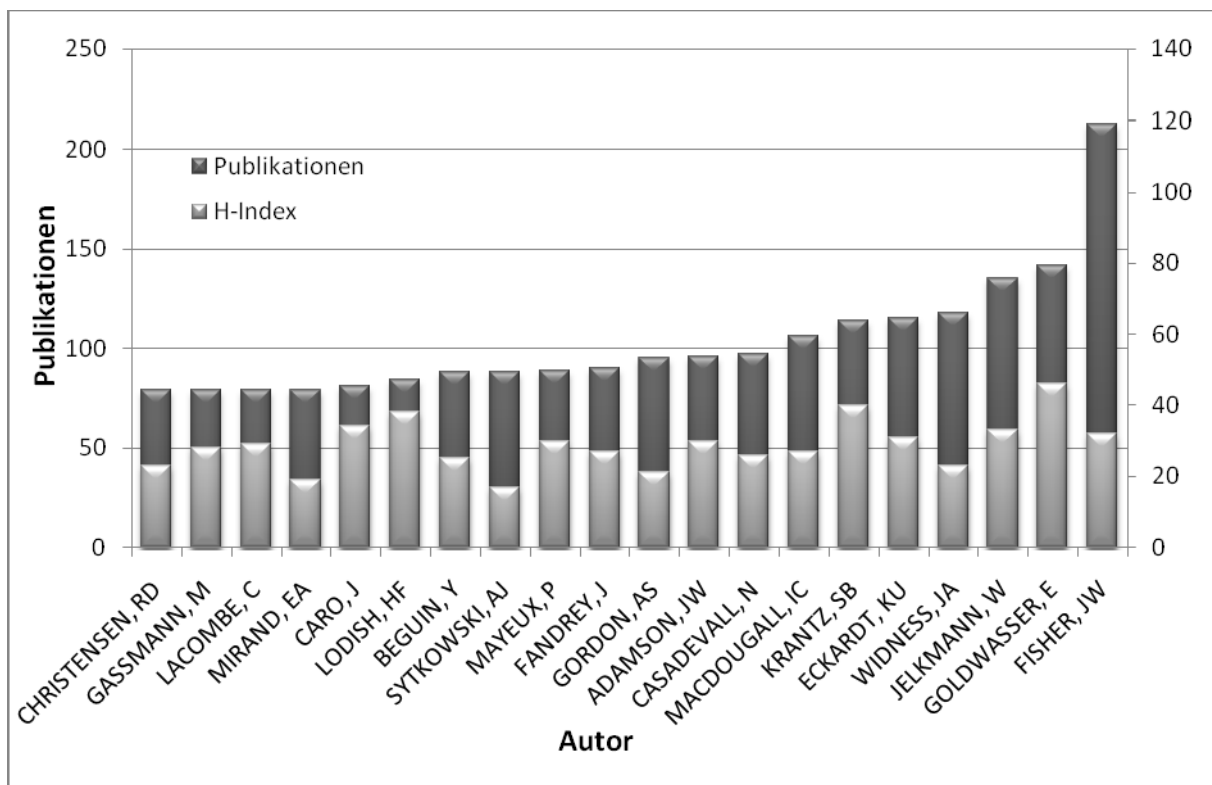
## Ergebnisse

### 3.3.4 Analyse der Autoren

#### 3.3.4.1 Analyse der 20 produktivsten Autoren und deren H-Indices

In Abbildung 8 sind die 20 produktivsten Autoren und deren H-Indices dargestellt. Die Autoren mit der größten Anzahl an Veröffentlichungen sind der Rangfolge entsprechend „FISHER, JW“ mit 213 Publikation, „GOLDWASSER, E“ mit 142 und „JELKMANN, W“ mit 135. Weitere vier Autoren haben mehr als 100 Veröffentlichungen. Diese sind „WIDNESS, JA“ (118), „ECKARDT, KU“ (115), „KRANTZ, SB“ (106) und „MACDOUGALL, IC“ (106). Danach folgen 13 Autoren mit Publikationszahlen zwischen 75 und 100.

In Bezug auf die Höhe des H-Index der Autoren gestaltet sich die Rangfolge neu. „GOLDWASSER, E“ steht hier mit einem H-Index von 46 an erster Stelle, gefolgt von „KRANTZ, SB“ mit einem Index von 40, „LODISH, HF“ mit 38, „CARO, J“ mit 35 und „JELKMANN, W“ mit 33.

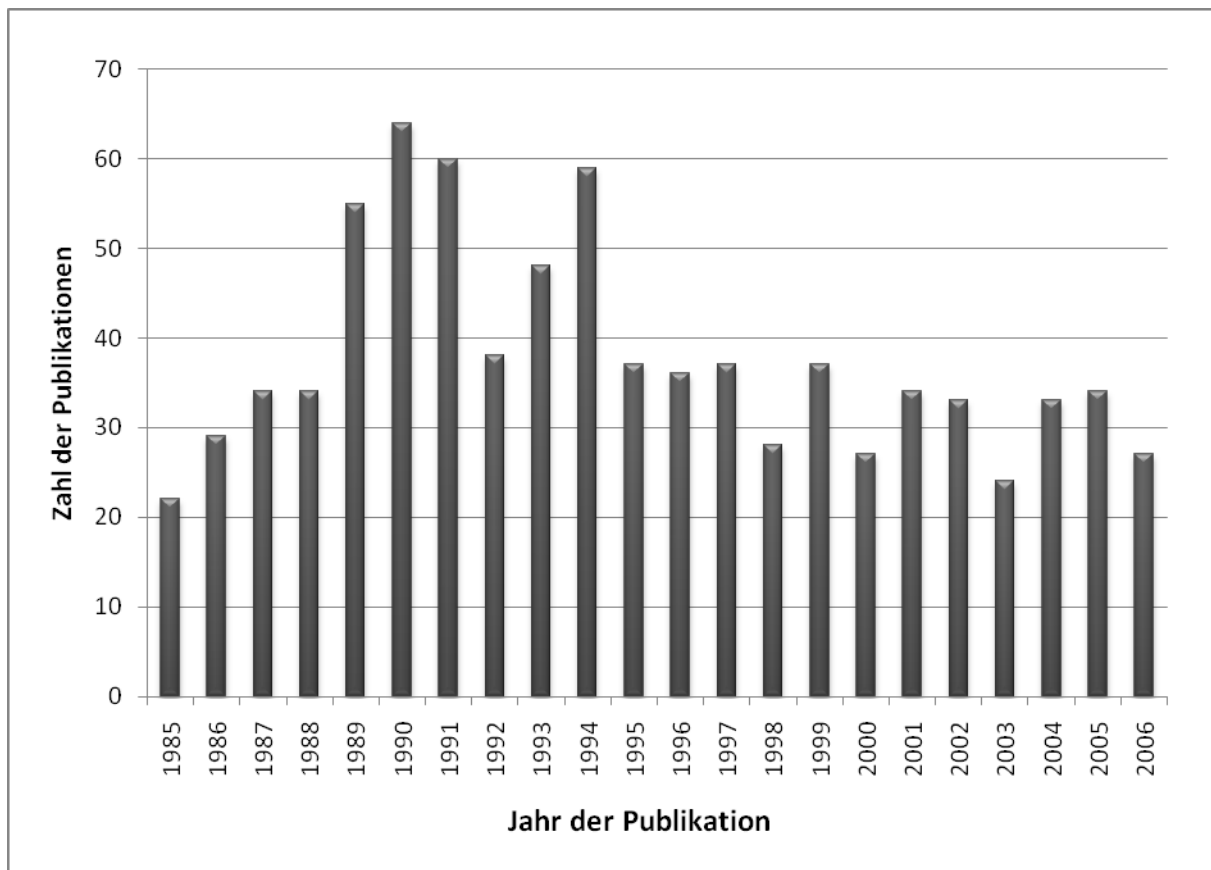


**Abbildung 8:** Analyse der 20 produktivsten Autoren nach Anzahl der Publikationen und deren H-Indices.

## Ergebnisse

### 3.3.4.2 Analyse der 20 produktivsten Autoren im Zeitraum von 1985 - 2006

Abbildung 9 zeigt die Entwicklung der Anzahl der Publikationen der 20 produktivsten Autoren im der Zeitpanne 1985 – 2006. Die Abbildung lässt erkennen, dass die Anzahl der Veröffentlichungen im Zeitraum 1985 - 1987 (1985: 22; 1987: 34) zunächst langsam ansteigt. Im Zeitraum 1988 - 1991 (1988: 34; 1990: 64; 1991: 60) erfolgt ein starker Anstieg der Publikationen. Eine ähnlich große Anzahl von Publikationen zeigen die Jahre 1993 (48 Publikationen) und 1994 (59 Publikationen). Im Zeitraum danach (1995 – 2006) fallen die Zahlen tendenziell auf 20 bis 30 Publikationen pro Jahr ab.



**Abbildung 9:** Analyse der Anzahl der Publikationen der 20 produktivsten Autoren im Zeitraum 1985 - 2006.

## Ergebnisse

### 3.3.5 Analyse der Zeitschriften

#### 3.3.5.1 Analyse der zehn produktivsten Zeitschriften und deren Impact-Faktoren

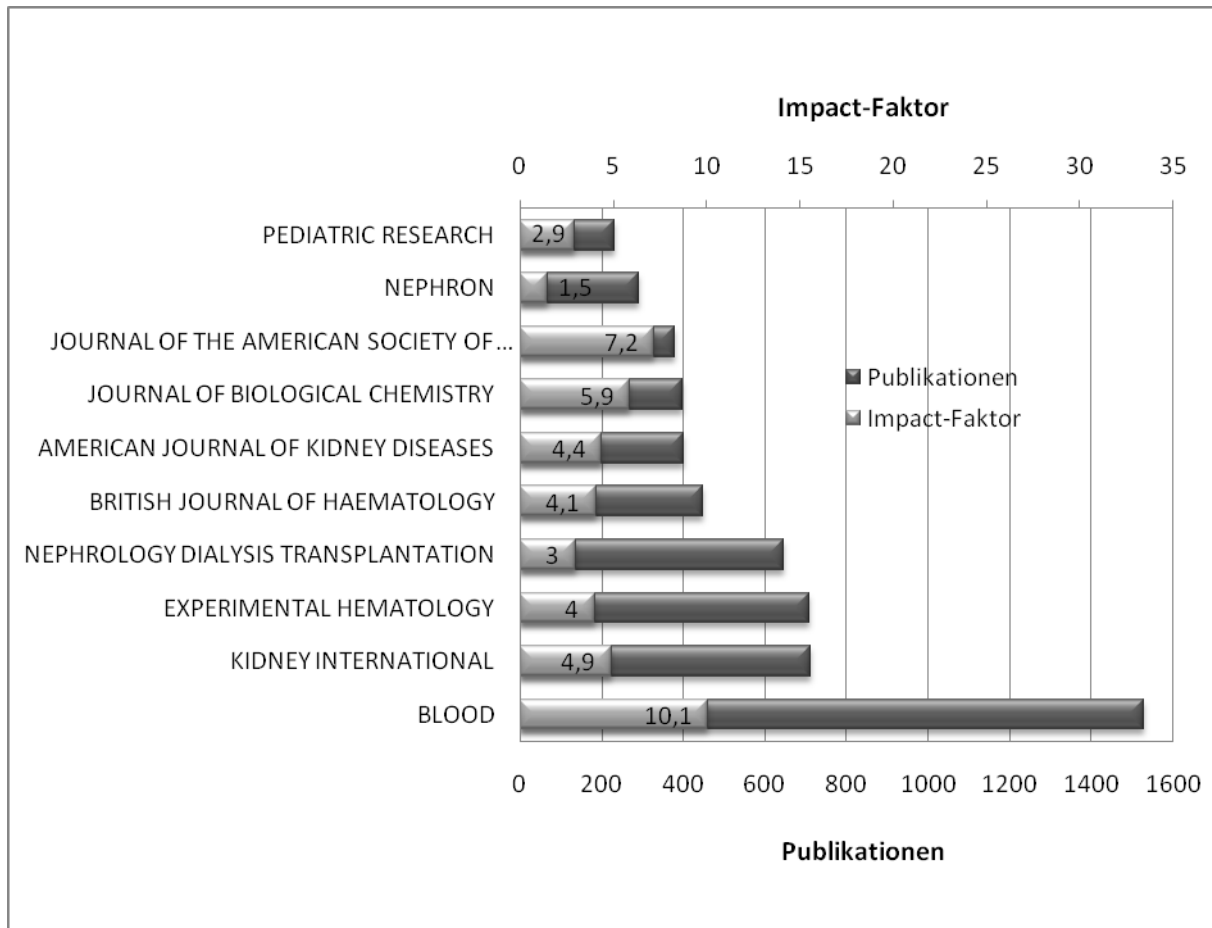
Abbildung 10 zeigt die zehn Zeitschriften mit den meisten Publikationen zum Thema „Erythropoietin“ im Jahr 2006. Zusätzlich wird auf einer zweiten Achse der Impact-Faktor der Zeitschriften abgebildet. Anhand der Grafik lässt sich erkennen, dass in Bezug auf die Anzahl der Publikationen eine Einteilung der Zeitschriften in drei Gruppen möglich ist (Gruppe 1: Anzahl  $\leq 450$ , Gruppe 2:  $\leq 750$ , Gruppe 3:  $\geq 1500$ ).

Zur Gruppe 1 zählen „PEDIATRIC RESEARCH“ (230), „NEPHRON“ (290), „JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY“ (378), „JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY“ (397), „AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES“ (402) und das „BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY“ (449).

Der Gruppe 2 können die Zeitschriften „NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION“ (647), „EXPERIMENTAL HEMATOLOGY“ (710) und „KIDNEY INTERNATIONAL“ (713) zugeordnet werden.

Zur dritten Gruppe gehört nur die Zeitschrift „BLOOD“ mit 1529 Veröffentlichungen. Sie ist gleichzeitig die Zeitschrift mit dem höchsten Impact-Faktor (10,1). Bei den anderen Zeitschriften zeigen lediglich das „JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY“ mit einem Impact-Faktor von 7,2 und das „JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY“ mit 5,9 einen ähnlich hohen Stellenwert. Die weiteren Zeitschriften weisen allesamt H-Indices mit Werten unter fünf auf.

## Ergebnisse



**Abbildung 10:** Analyse der zehn Zeitschriften mit den meisten Publikationen im Jahr 2006 und deren Impact-Faktoren.

## Ergebnisse

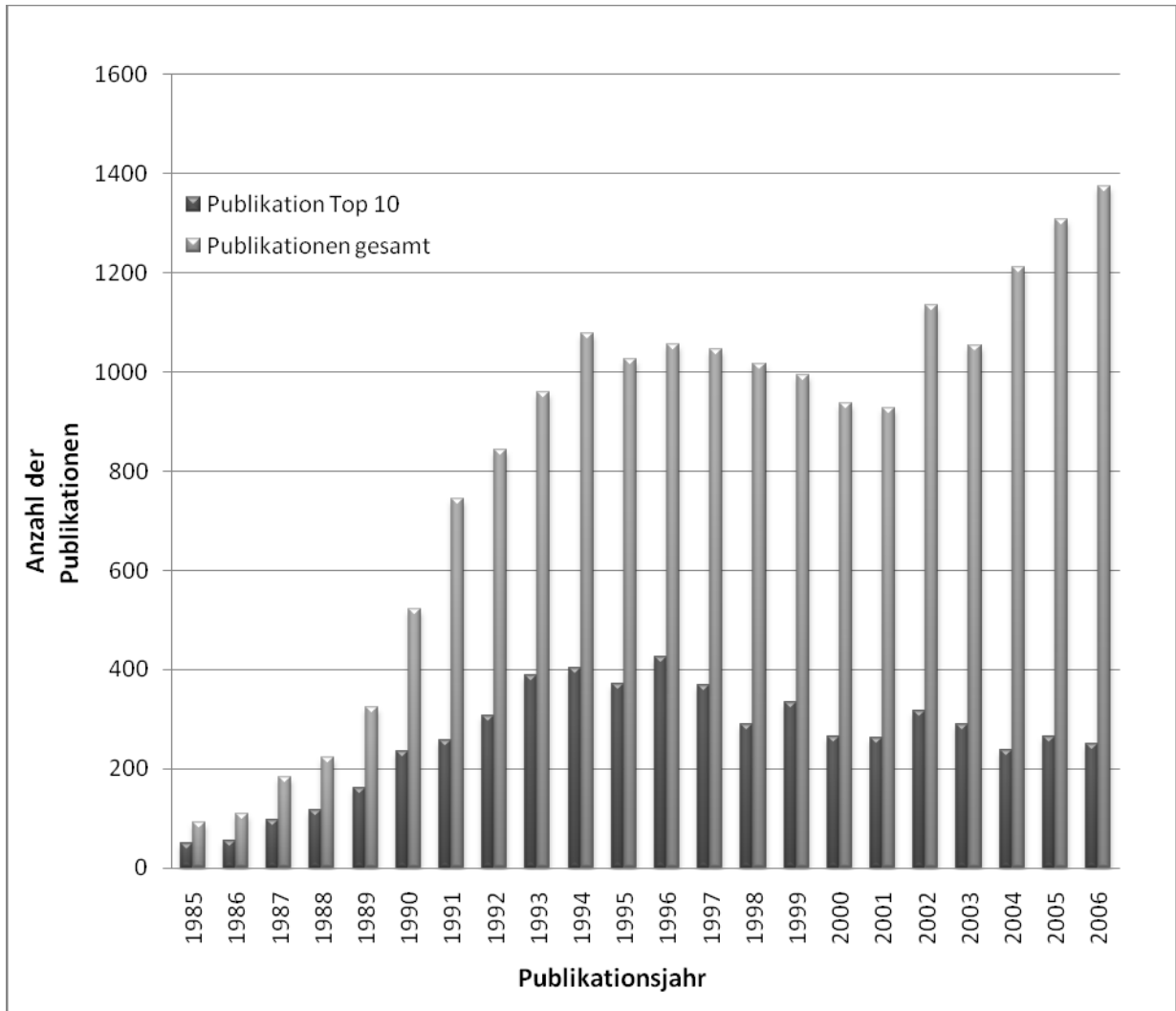
### 3.3.5.2 Entwicklung der produktivsten Zeitschriften von 1985 - 2006

In Abbildung 11 ist der Vergleich zwischen der Anzahl der Publikationen der zehn produktivsten Zeitschriften mit der Gesamtzahl der Publikationen im Zeitraum 1985 – 2006 dargestellt. Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass die zeitliche Entwicklung der Publikationen der zehn produktivsten Autoren im Vergleich zur Anzahl der Gesamtpublikationen eine ähnliche Entwicklung im Zeitraum 1985 - 2001 durchlaufen. Betrachtet man die Entwicklung von 1985 bis 1988 wird deutlich, dass die produktivsten zehn Zeitschriften in diesem Zeitraum den Großteil der Publikationen zum Thema veröffentlichten. Im folgenden Zeitraum von 1989 bis 1994 ist der Anstieg der Publikationszahlen der zehn produktivsten Zeitschriften (1989: 161; 1994: 403) nicht so ausgeprägt ist wie der Anstieg der Gesamtpublikationen (1989: 324, 1994: 1079). In der Zeitspanne 2002 - 2006 erkennt man einen erneuten Anstieg der Gesamtzahl der Publikationen (2001: 926; 2006: 1375). Entgegen dieser Tendenz sinkt die Anzahl der Publikationen der zehn produktivsten Zeitschriften seit der Mitte der 1990-er Jahre tendenziell ab.

Vergleicht man den prozentualen Anteil der Artikel der zehn produktivsten Zeitschriften an der Anzahl der Gesamtpublikationen in der Zeitspanne 1994 - 1996 mit der zwischen 2004 - 2006, so wird eine deutliche Abnahme erkenntlich. Während der prozentuale Anteil Mitte der 1990-er Jahre bei etwa 40% (1995: 40,3 %) lag, so hat sich dieser auf einen Wert von etwa 20 % (2006: 18,2%) reduziert.



## Ergebnisse



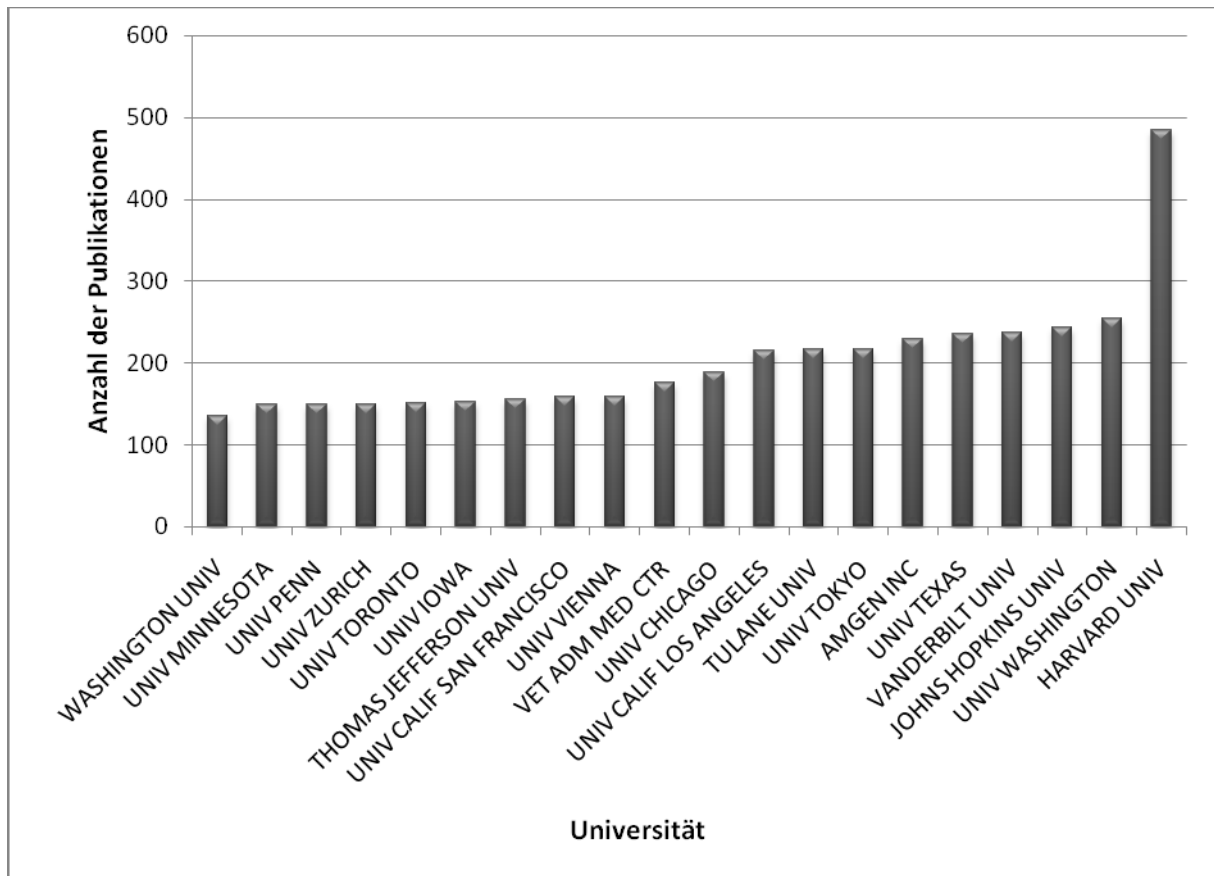
**Abbildung 11:** Vergleich der Anzahl der Publikationen der zehn produktivsten Zeitschriften mit der Gesamtzahl der Publikationen im Zeitraum 1985 - 2006.

## Ergebnisse

### 3.3.6 Analyse der Institutionen

#### 3.3.6.1 Analyse der 20 produktivsten Institutionen

Abbildung 12 stellt die Verteilung der Publikationen der 20 produktivsten Institutionen dar. Aus der Analyse wird deutlich, dass lediglich die Universitäten Wien, Zürich, Toronto und Tokio als einzige nicht US-amerikanische Institutionen unter den produktivsten Institutionen verzeichnet sind. Dies verdeutlicht die Stellung der Publikationsleistung und Forschung von Institutionen innerhalb der USA im internationalen Vergleich. Eine besondere Stellung nimmt das einzige Unternehmen in der Aufstellung „AMGEN INC“ mit 229 Publikationen ein. Weiterhin fällt auf, dass die „HARVARD UNIV“ mit 484 Publikationen die mit Abstand meisten Veröffentlichungen auf sich vereint.



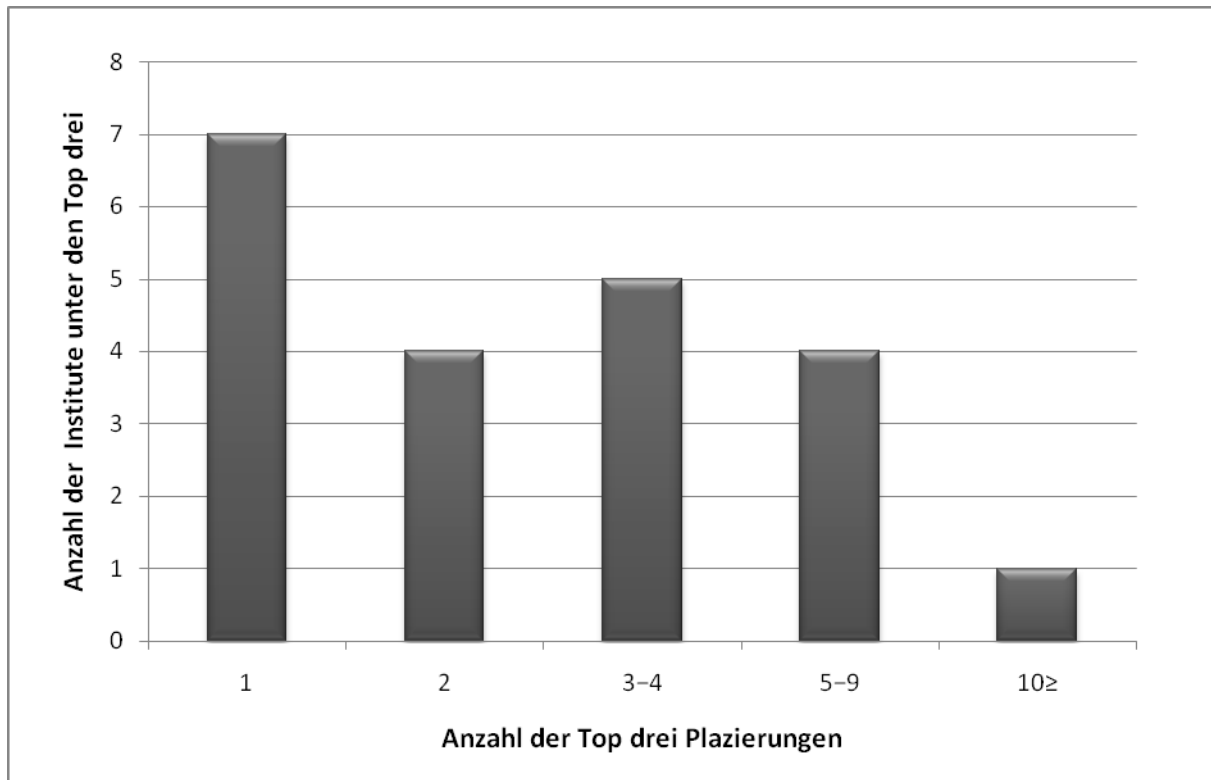
**Abbildung 12:** Analyse der 20 produktivsten Institutionen mit den meisten Publikationen.

## Ergebnisse

### 3.3.6.2 Analyse der Institutionen in der zeitlichen Entwicklung

Es wurden die drei Institutionen mit den meisten Publikationen des jeweiligen Jahres im Zeitraum 1985 - 2006 bestimmt. Die drei produktivsten Institutionen wurden ferner in Kategorien, in Bezug auf die Anzahl der Platzierungen unter den drei produktivsten Institutionen im Zeitraum, untergliedert und grafisch dargestellt (Abb. 13). In die Kategorie mit einer Platzierung unter den drei produktivsten Institutionen im definierten Zeitraum gehören die „Mc Gill Universität“, die „Universität Indiana“, die „Universität Florida“, das „R.W. Johnson Pharmaceutic Research Institute“, das „NCC“ (National Cancer Center), die „Universität Wien“ und die „Universität Pennsylvania“. Zwei Platzierungen unter den produktivsten drei Institutionen erreichen die „Universität California, Berkeley“, das „Lawrence Berkeley Laboratory“, die „Universität Chicago“, die „Universität Tulane“ und die „Universität Duke“. In der Kategorie mit drei bis vier Top-Platzierungen unter den produktivsten Institutionen sind die „Johns Hopkins Universität“, die „Universität Tokyo“, die „Humboldt Universität“, die „Universität California, Los Angeles“ und die „Universität Texas“ vertreten. Fünf bis neun Top-Platzierungen erreichen das Unternehmen „Amgen“, das „Veterans Administration Medical Center“, die „Universität Vanderbilt“ und die „Universität Washington“. Lediglich die „Harvard Universität“ erreicht mit 13 Top-Platzierungen unter den drei produktivsten Institutionen mehr als zehn Top-Platzierungen.

## Ergebnisse



**Abbildung 13:** Analyse der drei Institutionen mit den meisten Publikationen für jedes Jahr im Zeitraum 1985 - 2006, untergliedert in Kategorien nach Anzahl der Top-Platzierungen.

## Ergebnisse

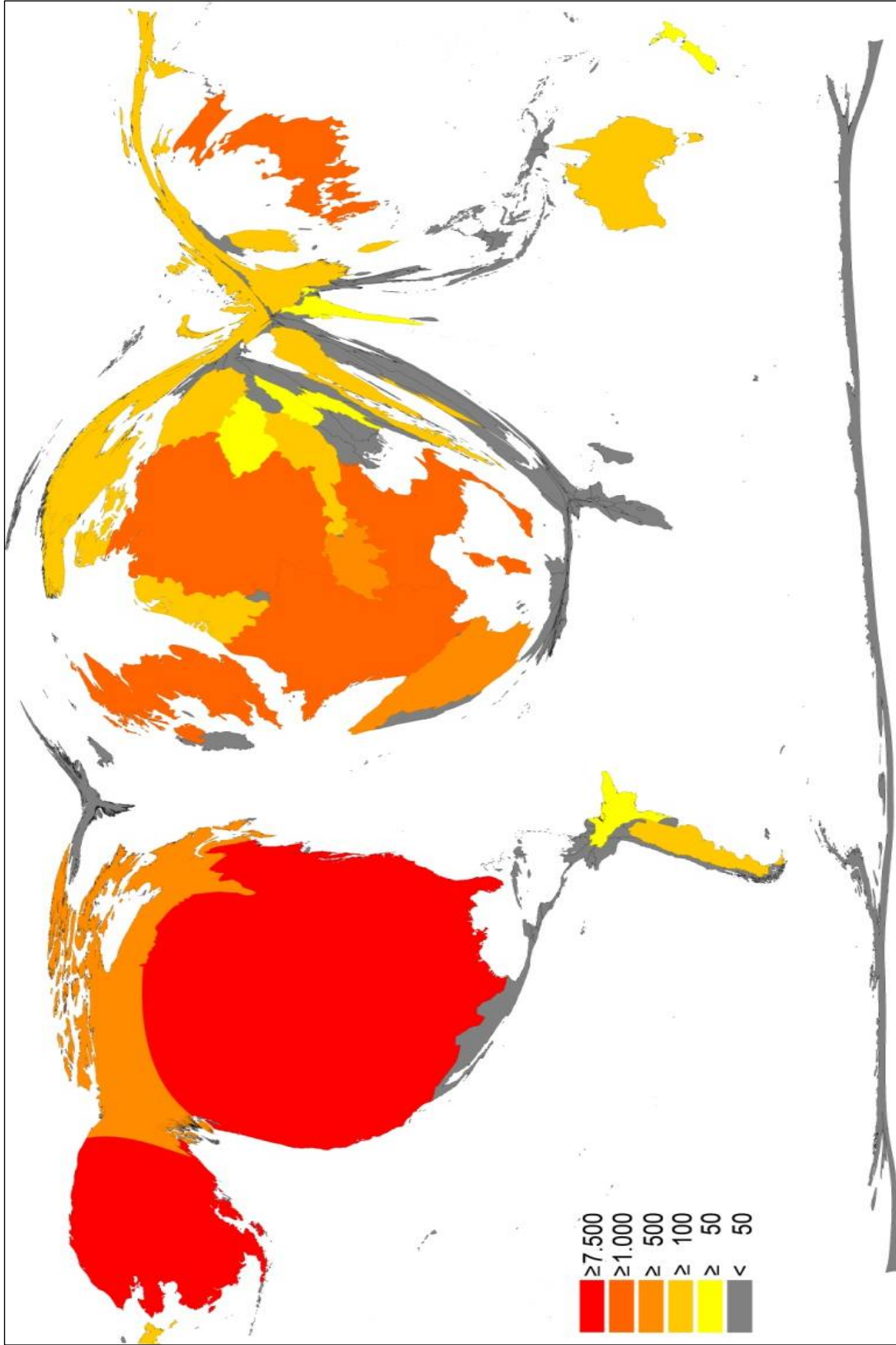
### 3.3.7 Analyse der Länder

#### 3.3.7.1 Publikationen nach Erscheinungsländern

In Abbildung 14 sind die Publikationen zu EPO nach ihren Erscheinungsländern in Form einer Kartenanamorphote dargestellt. Aus der Analyse zeigt sich, dass lediglich die Vereinigten Staaten mit 7968 Publikationen in der Kategorie mit mehr als 2000 Veröffentlichungen einzuordnen sind. In der Kategorie mit 1001 - 2000 Veröffentlichungen befinden sich Frankreich (1180), Italien (1207), Großbritannien (1458), Deutschland (1900) und Japan (1812). 501 - 1000 Publikationen haben Kanada (862), Spanien (659) und die Schweiz (531). In der Kategorie mit 201 - 500 Veröffentlichungen sind die Niederlande (426), Schweden (328), die Türkei (250), Südkorea (210), Israel (299), Griechenland (255), Belgien (333), Österreich (430) und Australien (450) vertreten. 101 - 200 Publikationen zur Thematik weisen Polen (196), Finnland (124), Dänemark (180), China (189), Argentinien (174), Russland (121), Norwegen (114) und Taiwan (115) auf. Zwischen 51 - 100 Publikationen vereinen Brasilien (72), Tschechien (85), Ungarn (57), Indien (62) und Neuseeland (82) auf sich. Alle anderen Länder haben weniger als 50 oder keine Publikationen zu Erythropoietin veröffentlicht.

Auf der Grundlage dieser Daten zeigt sich eine Verzerrung der Weltkarte zu Gunsten des nordamerikanischen und mitteleuropäischen Gebietes. Weiterhin ist der ostasiatische Raum zu Gunsten Japans verzerrt. Teilgebiete Mittel- und Südamerikas, Afrikas, sowie des mittel- und südostasiatischen Raumes verschwinden nahezu gänzlich von der Weltkarte.

## Ergebnisse



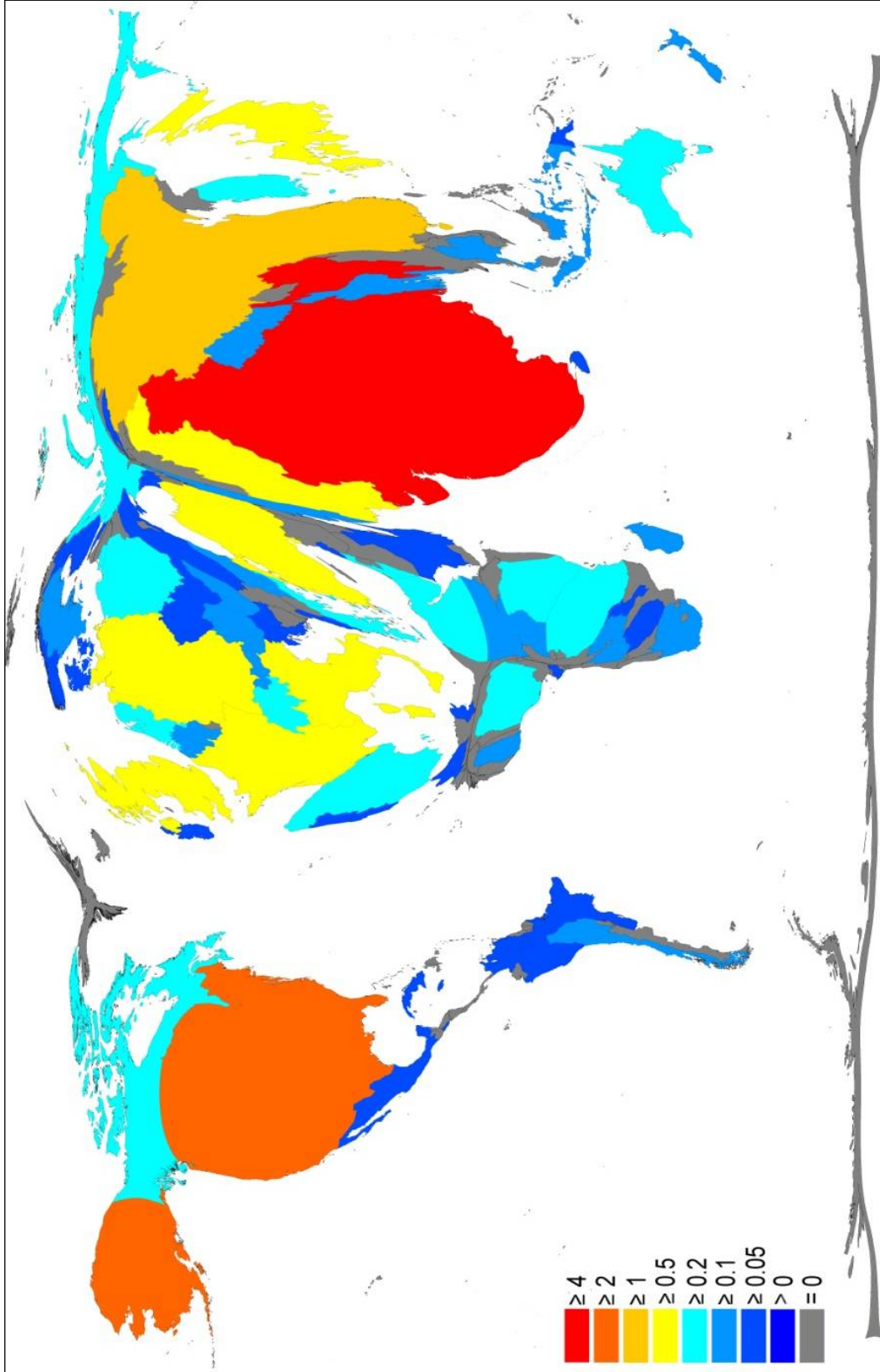
**Abbildung 14:** Kartenanamorphote mit der Darstellung des Verhältnisses zwischen der Anzahl der Publikationen des jeweiligen Landes und dessen Fläche.

## Ergebnisse

### 3.3.7.2 Vergleich von Gesundheitsausgaben der einzelnen Länder und Anzahl der Publikationen

Abbildung 15 veranschaulicht das Verhältnis zwischen den Gesundheitsausgaben der einzelnen Länder und dessen Publikationen in Form einer Kartenanamorphote. Aus der Abbildung wird deutlich, dass Indien mit Abstand die meisten Veröffentlichungen im Verhältnis zu seinen Gesundheitsausgaben auf sich vereint und damit eine entsprechend starke Verzerrung im Vergleich zu anderen Staaten erfährt. Als rechnerische Grundlage für die grafische Darstellung ergab sich für Indien ein Quotient von durchschnittlich 34,43 Publikationen je Million Dollar, die in das Gesundheitssystem einfließen. Die USA besitzen mit 9,63 gleichfalls einen hohen Wert. Lediglich China (6,08) und Großbritannien (5,78) vereinen noch Werte von größer als fünf auf sich. Danach folgen Nigeria (mit 3,85), Deutschland (mit 2,96), Pakistan (mit 2,87), Japan (mit 2,21), Kanada (mit 2,08) und Italien (mit 1,90). Auffällig ist, dass einige Länder Afrikas, trotz ihrer vergleichsweise geringen Ausgaben für Gesundheit, hervorgehoben wurden. Zu diesen Ländern gehören Nigeria (3,85), Äthiopien (2,29) und Tansania (1,21).

## Ergebnisse



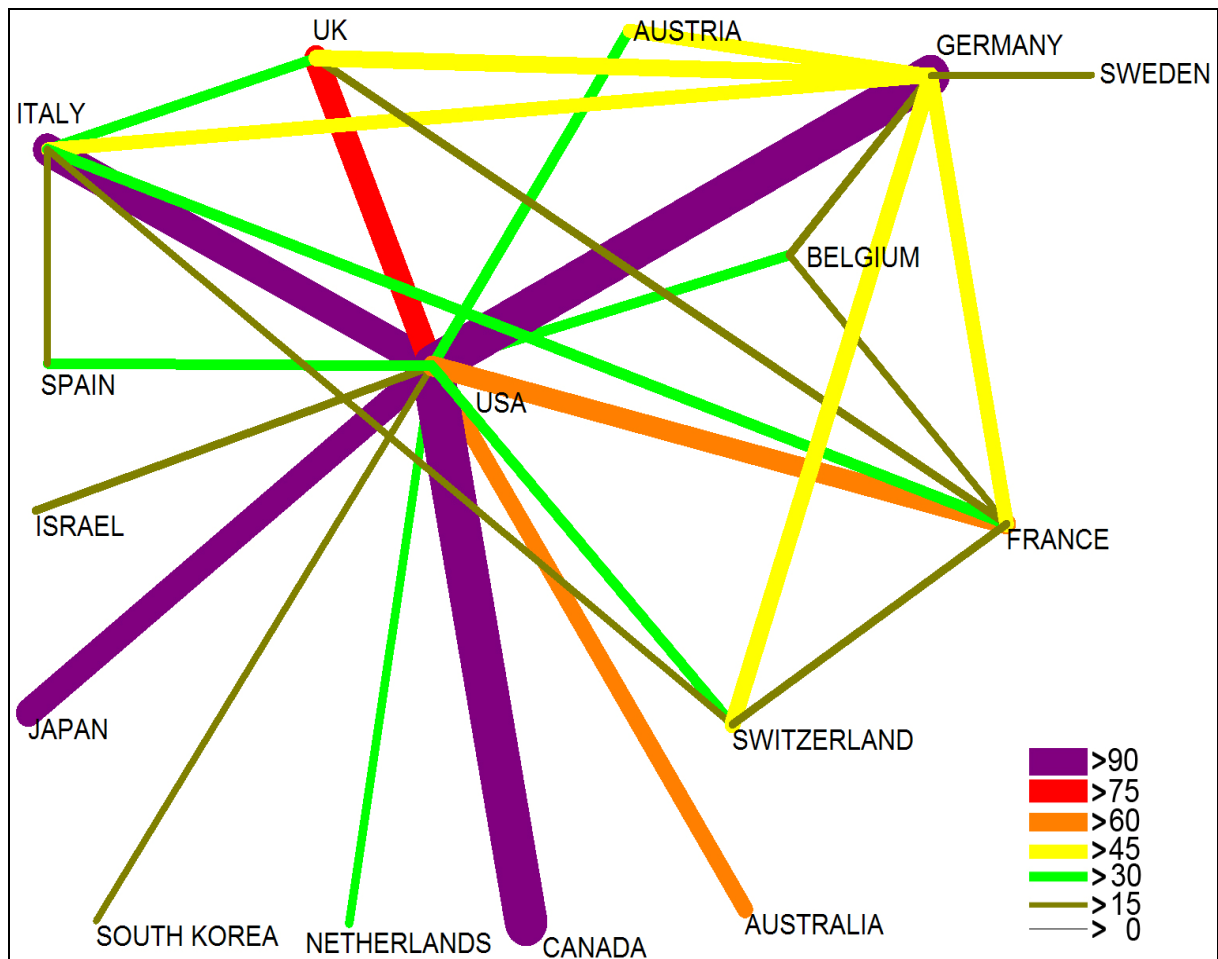
**Abbildung 15:** Kartenanamorphone mit der Darstellung des Verhältnisses zwischen den Ausgaben jedes Staates für das Gesundheitssystem und dessen Anzahl an Publikationen.



## Ergebnisse

### 3.3.7.3 Kooperation der Länder

In Abbildung 16 sind die Kooperationen zwischen den 15 produktivsten Ländern mit den meisten Publikationen dargestellt. Die meisten Kooperationen bestehen hierbei quantitativ zwischen Kanada und den USA mit 164. Dies wird gefolgt von 146 gemeinsamen Artikeln zwischen Deutschland und den USA. Italien und die USA haben 111 Veröffentlichungen. Zu den Länderkooperationen, die zwischen 50 und 100 Artikel aufweisen, gehören Japan-USA (96), USA-Großbritannien (91), Frankreich-USA (74), Australien-USA (65), Schweiz-Deutschland (62), Deutschland-Kanada (59), Frankreich-Deutschland (57), Deutschland-Italien (51) und Österreich-Deutschland (51).



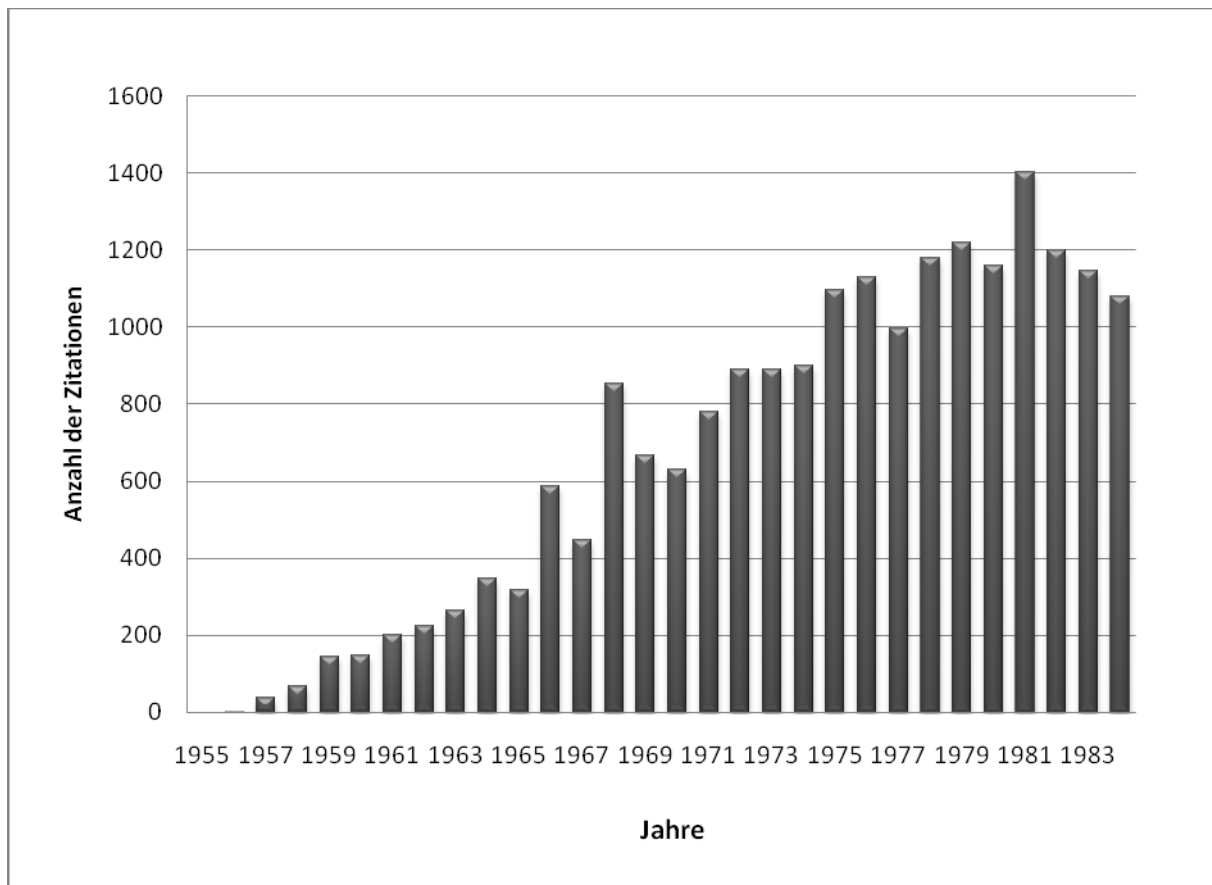
**Abbildung 16:** Kooperationsanalyse der 15 Staaten mit der größten Anzahl an Veröffentlichungen.

## Ergebnisse

### 3.3.8 Zitationsanalysen

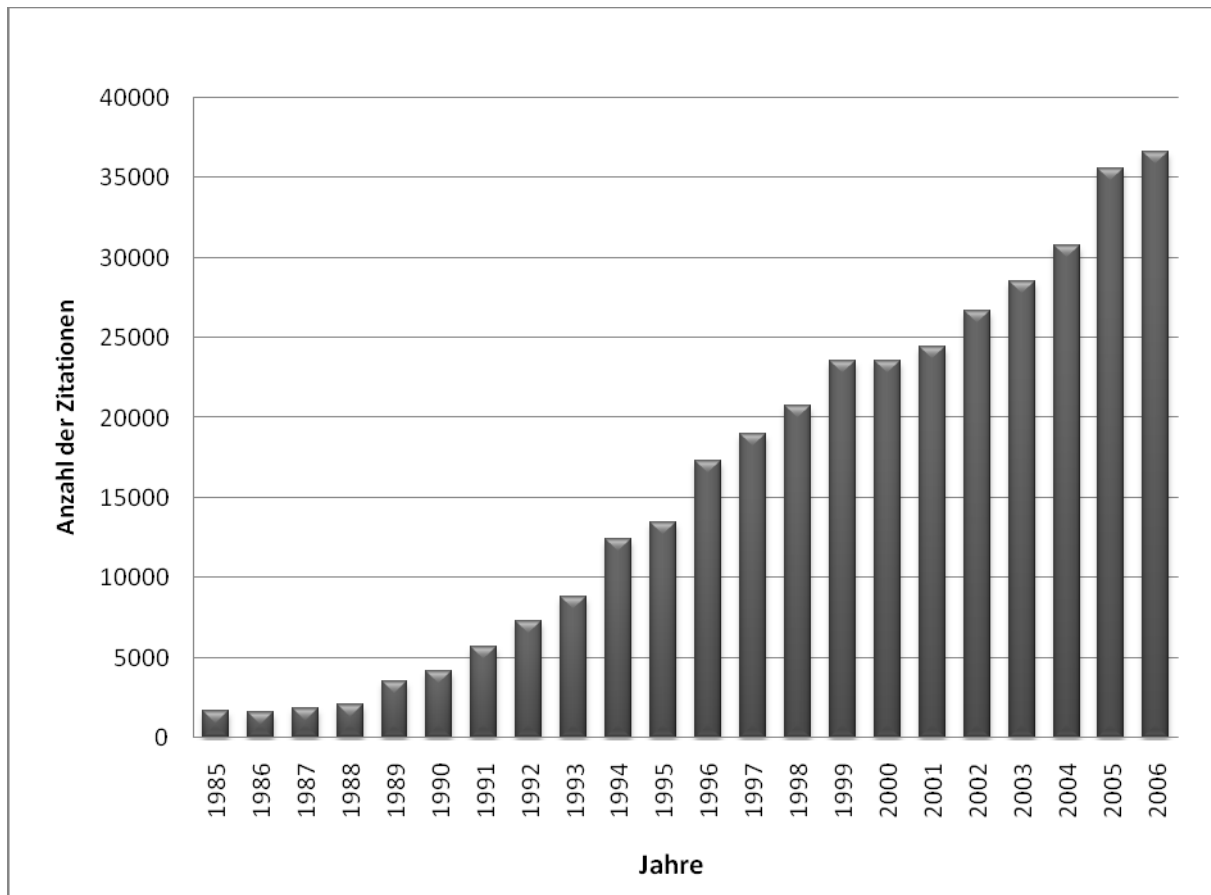
#### 3.3.8.1 Gesamtzahl der Zitationen

Abbildung 17 zeigt die Entwicklung der jährlichen Zitationen in der Zeitspanne 1955 – 1985. Aus der Abbildung erkennt man, dass die Gesamtzahlen der Zitationen in der Zeitspanne 1955 - 1981, mit Ausnahmen, nahezu linear ansteigen. In der darauffolgenden Zeitspanne (1982 – 1988) entwickelt sich die Anzahl der Zitationen zunächst abfallend (1982: 1200, 1983: 1145, 1984: 1079) und dann langsam wieder ansteigend bis auf 2053 Zitationen im Jahr 1988 (Abb. 18). Von 1988 - 2006 erhöht sich die Anzahl der Gesamtzitationen stark. In dieser Zeitspanne erhöht sich die Zitationsgesamtzahl annähernd 20-fach (1988: 2052; 2006: 36660).



**Abbildung 17:** Gesamtanzahl der Zitierungen jedes Jahres im Zeitraum 1955 - 1984.

## Ergebnisse

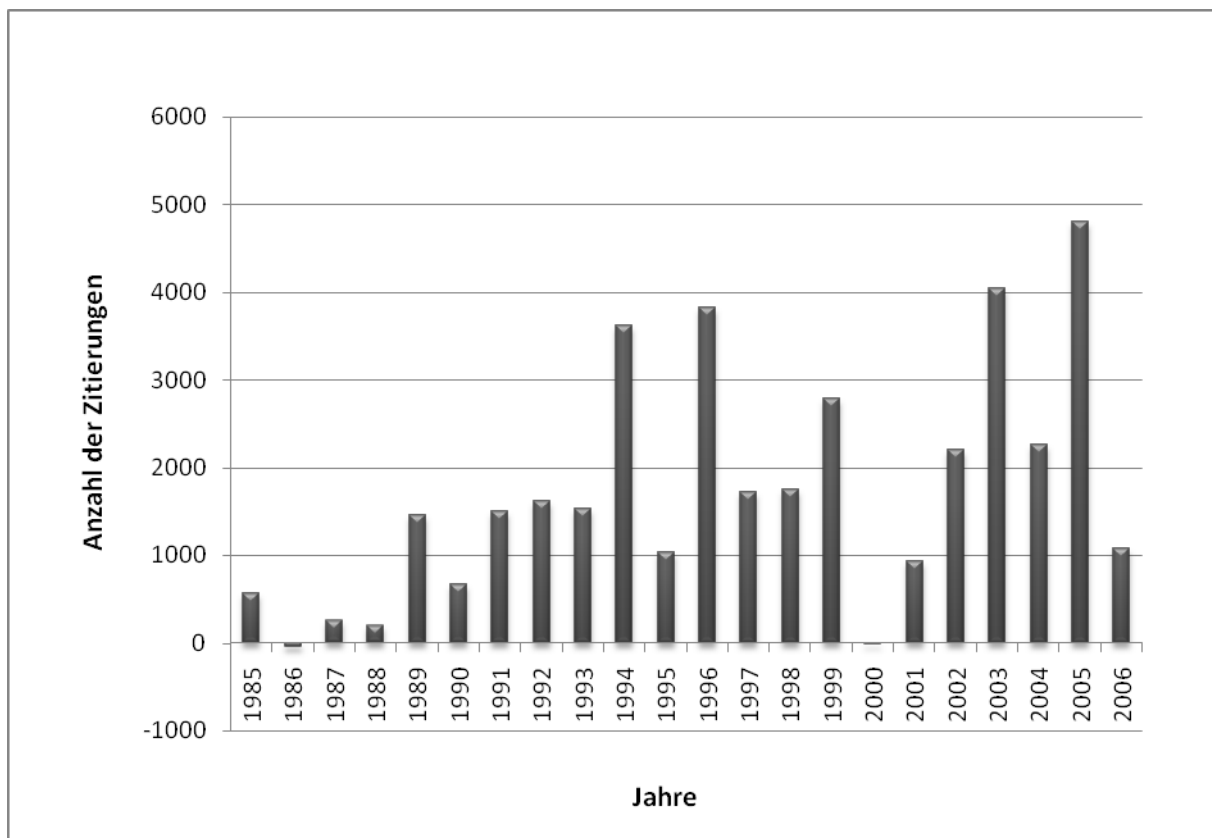


**Abbildung 18:** Gesamtanzahl der Zitierungen jedes Jahres im Zeitraum 1985 - 2006.

## Ergebnisse

### 3.3.8.2 Tendenz der Zitationen in der zeitlichen Entwicklung

In Abbildung 19 ist der Trend der Zitationen in der zeitlichen Entwicklung abgebildet. Aus der Abbildung wird dabei allgemein ersichtlich, dass die Tendenz der Zitationen immer positive Werte, unter Berücksichtigung der Ausnahmen 1986 (-48) und 2000 (-20), ergibt. Dies impliziert, dass die jährlichen Zitationen im Zeitraum zwischen 1985 - 2006 kontinuierlich zugenommen haben. Allgemein ist der Verlauf des gewählten Zeitraumes von 1985 - 2006 als unregelmäßig zu beschreiben, dabei sind die großen Amplituden in den Zeiträumen von 1985 - 1990 (maximale Amplitude 1509), 1994 - 1996 (maximale Amplitude 2788) und 1999 - 2006 (maximale Amplitude 4827) besonders auffällig.



**Abbildung 19:** Tendenz der Zitationen im Zeitraum 1985 - 2006.

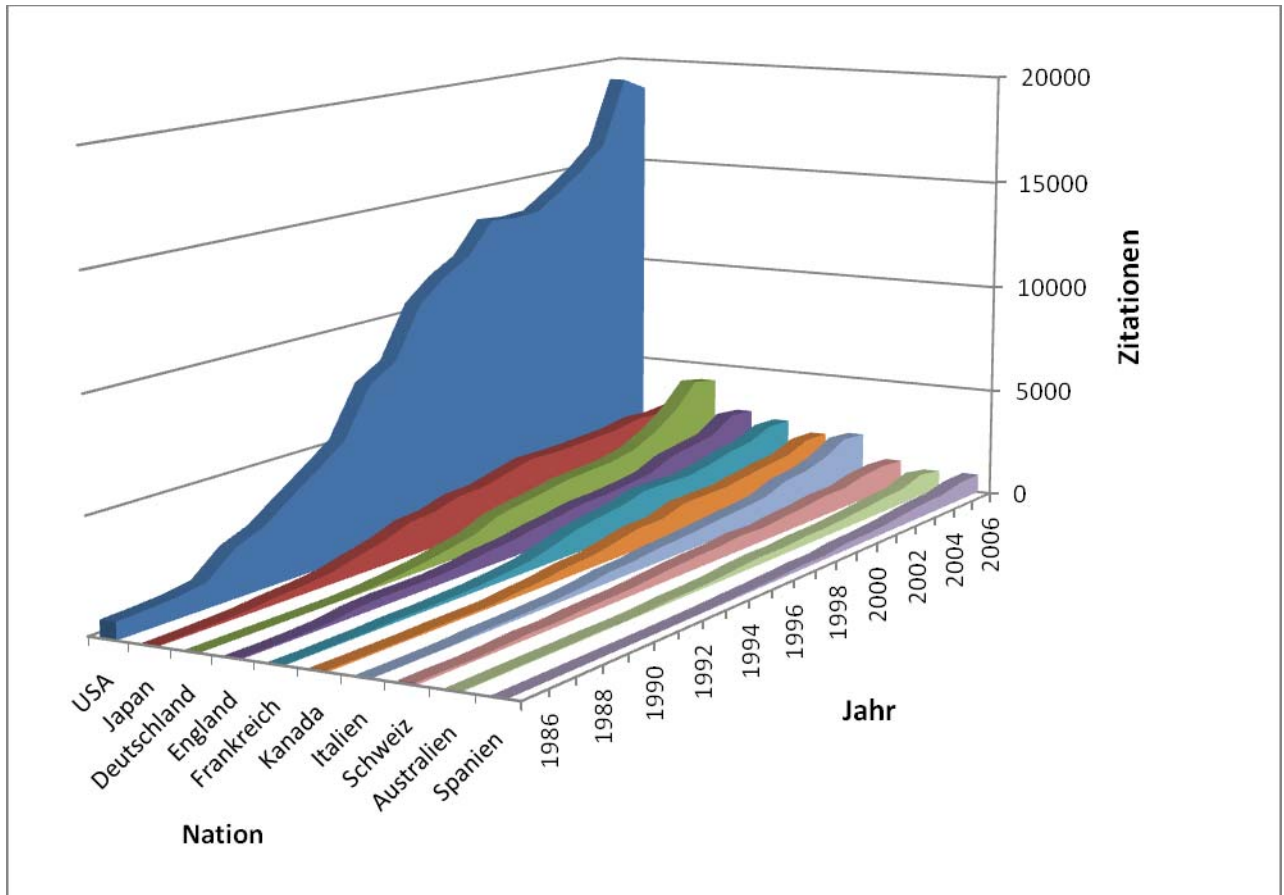
## Ergebnisse

### 3.3.8.3 Entwicklung der Zitationen der zehn produktivsten Länder

Abbildung 20 repräsentiert die zeitliche Entwicklung der Zitationen, die sich auf die Publikationen der zehn Länder mit der größten Anzahl an Veröffentlichungen im Zeitraum von 1985 - 2006 beziehen. Im internationalen Vergleich ist der Anstieg der zitierten Publikationen aus den USA herausstechend. Die alleinige Summe der jährlichen Zitationen entspricht annähernd derer, der folgenden neun produktivsten Nationen zusammen. Im Jahr 2005 wurden Veröffentlichungen aus den USA 19165-mal zitiert. Die Summe der Zitationen der Publikationen der folgenden analysierten Nationen beträgt im gleichen Jahr 20164. In den davorliegenden Jahren ist der Unterschied noch eminent. Im Jahr 1995 liegt die Anzahl der Zitationen für Publikationen aus den USA bei 8273. Die anderen neun Staaten vereinen 5568 Zitationen auf sich.

Die Anzahl der Zitationen für Publikationen aus Deutschland hat sich in den letzten Jahren tendenziell ähnlich entwickelt wie die der USA. Auch wenn Deutschland in der Rangfolge der Nationen mit den meisten Zitationen auf Rang drei liegt, so sticht es im Vergleich zu den anderen Staaten heraus. Eine gleichfalls auffällige Entwicklung durchläuft Japan. Hier ist die Anzahl der Zitationen in den letzten Jahren näherungsweise konstant geblieben. England, Frankreich, Kanada und Italien, die sich der Rangfolge entsprechend auf den Plätzen vier bis sieben befinden, kennzeichnen sich durch eine ähnliche Entwicklung wie die zitierten Publikationen aus Deutschland. In Bezug auf die Gesamtanzahl der Zitationen sind Spanien, Australien und die Schweiz auf den Plätzen acht bis zehn. Die Entwicklung ihrer Zitationszahlen kennzeichnet sich im Vergleich mit den USA durch einen geringeren und gleichmäßigeren Anstieg. Im Jahr 2000 liegt der Mittelwert der Zitationen dieser Länder bei rund 960. Im Jahr 2005 ist dieser auf rund 1030 gestiegen.

## Ergebnisse

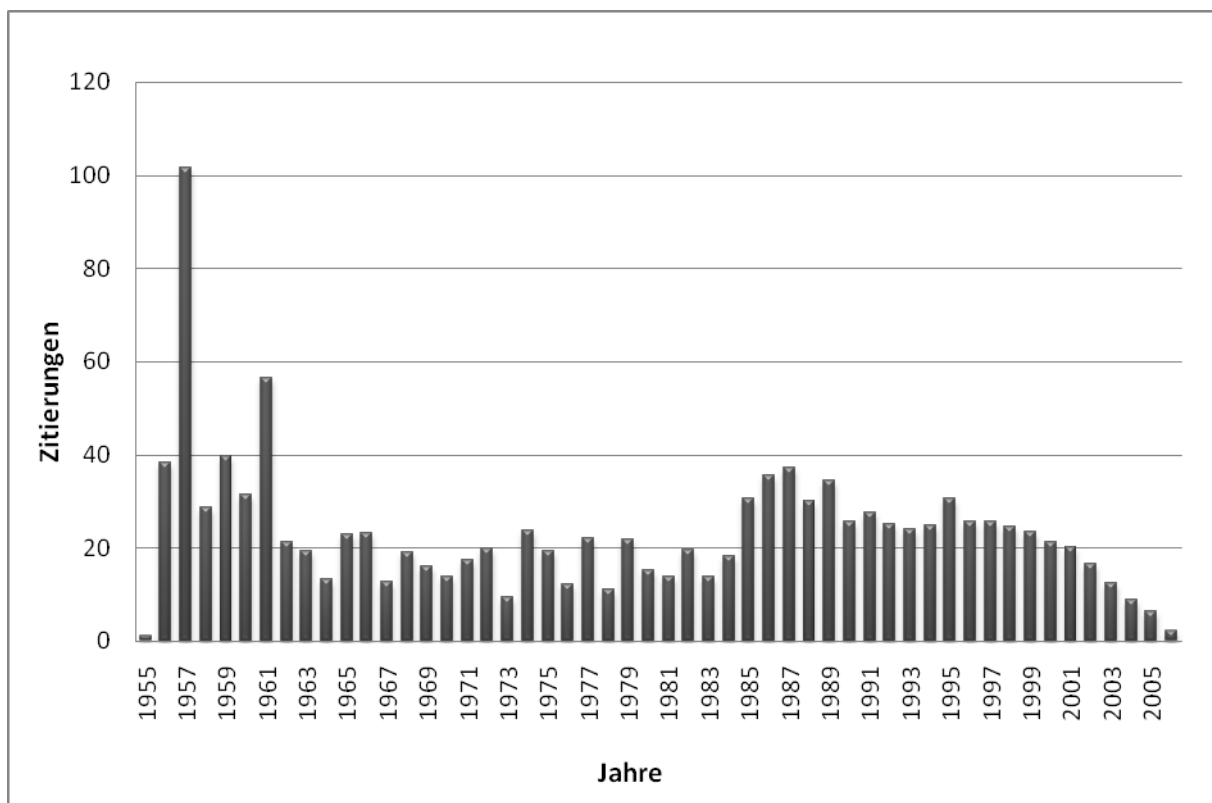


**Abbildung 20:** Entwicklung der Anzahl der Zitationen der zehn Nationen mit der größten Anzahl an Publikationen im Zeitraum 1985 - 2006.

## Ergebnisse

### 3.3.8.4 Durchschnittliche Zitationsrate der Publikationen zu Erythropoietin

Abbildung 21 veranschaulicht die durchschnittliche Zitationsrate pro Artikel in der Zeitspanne 1955 - 2006. Die Zeitspanne 1955 - 1961 kennzeichnet sich durch einen sehr unregelmäßigen Verlauf, wobei vor allem die Ausreißer in den Jahren 1957 (101,67) und 1961 (56,5) diese Tendenz unterstreichen. Allgemein ist die Zitationsrate pro Artikel in diesem Zeitraum, im Vergleich zu den Folgenden, mit durchschnittlich 42,56 sehr hoch. Die Zeitspanne 1961 - 1984 zeigt einen gleichsam unregelmäßigen Verlauf, jedoch mit einer geringeren Zitationsrate von durchschnittlich 17,32. Im Zeitraum 1985 - 1987 erfolgt ein relativ konstanter Anstieg der Zitationsrate von 30,65 auf 37,06. Im folgenden Zeitraum fällt die Zitationsrate wieder ab. Zunächst ist diese Tendenz langsam und ungleichmäßig, seit 1996 ist der Abfall deutlich und kontinuierlich (1996: 25,67, 2006: 2,16).



**Abbildung 21:** Durchschnittliche Zitationsrate pro Artikel im Zeitraum 1955 - 2006.

## Ergebnisse

### 3.3.8.5 Durchschnittliche Zitationsrate der Länder

In der Kartenanamorphose ist die Verteilung der durchschnittlichen Zitationsrate jedes Landes dargestellt (Abb. 22). Die Analyse ergab dabei für Georgien die höchste Zitationsrate mit 128. Litauen folgt mit einer Zitationsrate von 55 in der Kategorie mit mehr als 50 Zitaten je Publikation. In der folgenden Kategorie, mit mehr als 25 Zitaten pro Publikation, sind neben den USA und der Schweiz mit Gabun und Uganda zwei Länder aufgeführt, die dem HDI entsprechend zu den Ländern mit einem „mittleren Entwicklungsstand“ gehören. In den zwei nächsten Kategorien, die definiert sind durch eine Zitationsrate größer als 20 bzw. 10, folgen die meisten der dem HDI entsprechenden „hochentwickelten Länder“. Auffällig ist, dass auch hier mit Ghana und Venezuela zwei Länder des „mittleren Entwicklungsstandes“ erscheinen.



# Ergebnisse

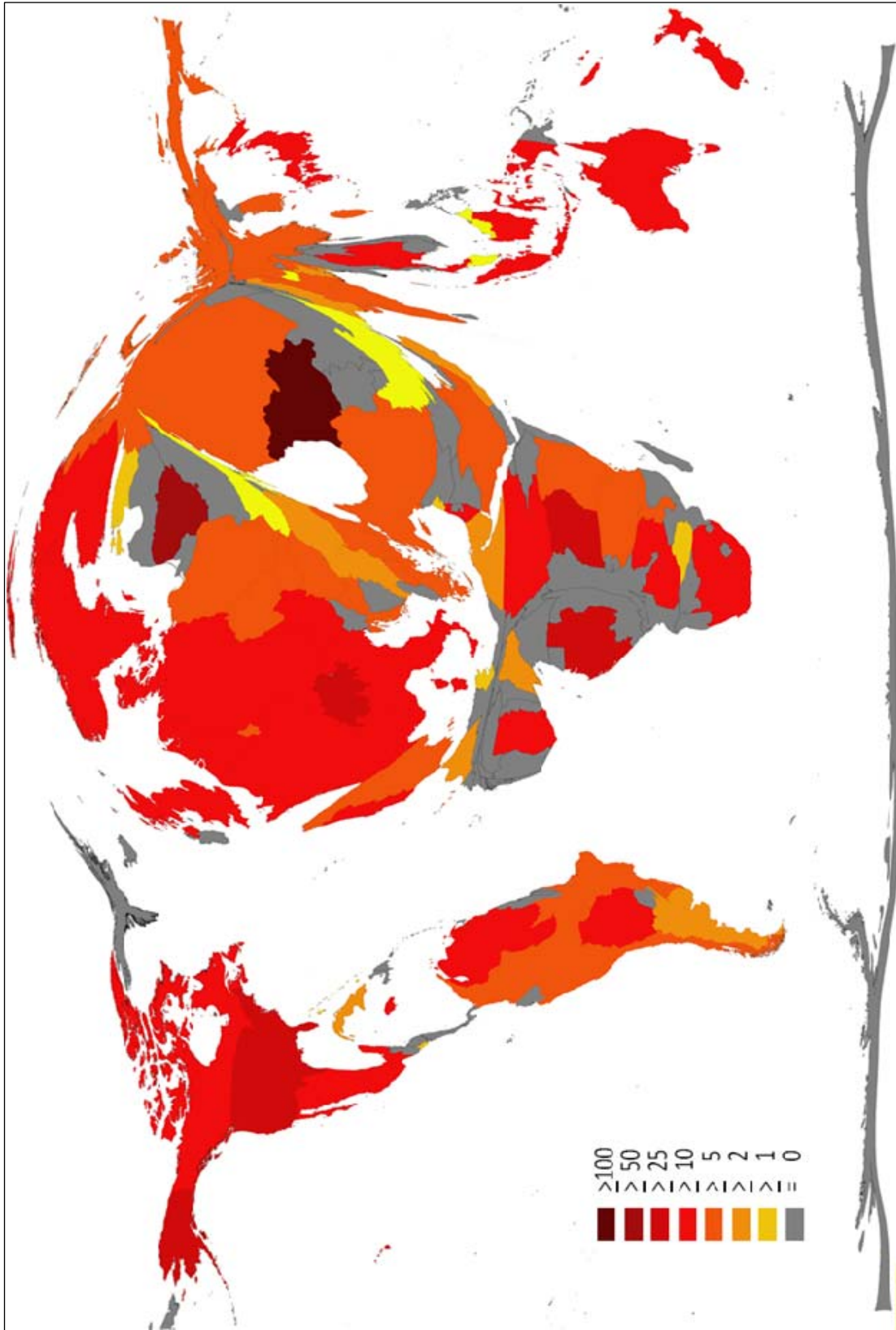
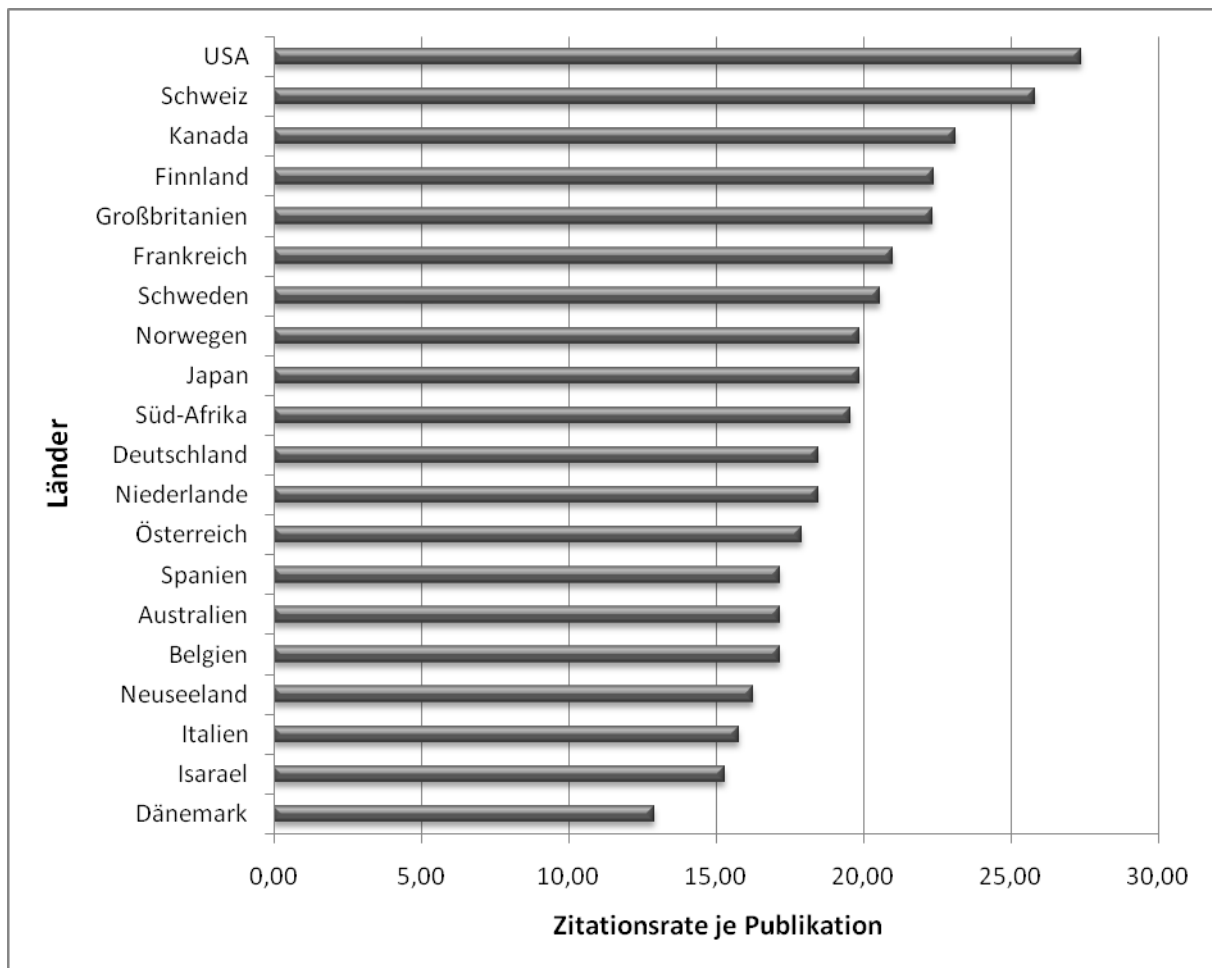


Abbildung 22: Kartenanmorphote der durchschnittlichen Zitationsrate der Länder.

## Ergebnisse

### 3.3.8.6 Zitationsrate der Länder mit mehr als zehn Publikationen

In der Abbildung 23 sind die 20 Nationen mit der höchsten durchschnittlichen Zitationsrate der Länder mit mehr als zehn Publikationen dargestellt. Allgemein fällt auf, dass sich auf der Grundlage der Einschränkung der Analyse Kriterien ein anderes Bild der durchschnittlichen Zitationsrate ergibt als in 3.3.8.5. Die USA (27,38) und die Schweiz (25,83) haben nun die höchsten Zitationsraten der Länder. Weiterhin auffällig ist, dass in dieser Analyse mit Südafrika, neben den „hochentwickelten“ Ländern, lediglich ein Land der „mittleren“ HDI-Kategorie erscheint. Zudem ist die Varianz der Zitationsrate zwischen den einzelnen Ländern im Vergleich dabei deutlich kleiner und liegt zwischen 27,38 (USA) und 12,9 (Dänemark).



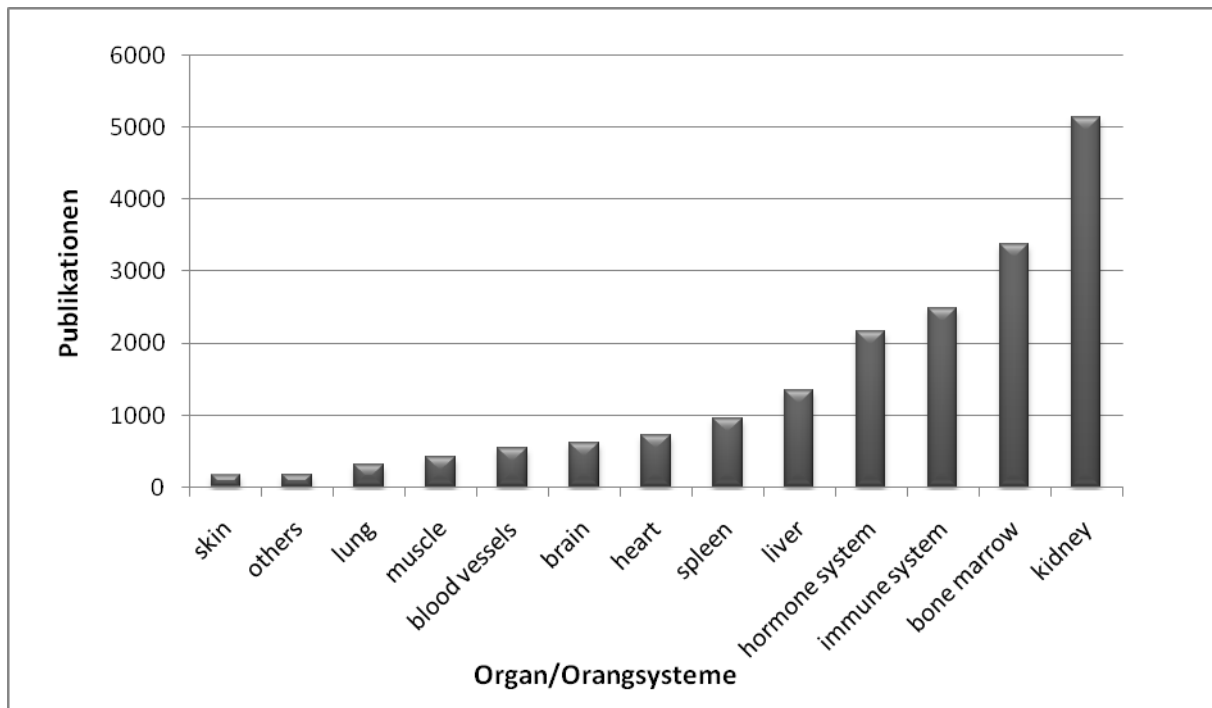
**Abbildung 23:** Durchschnittliche Zitationsrate der Länder mit mehr als zehn Publikationen.

## Ergebnisse

### 3.4 Schlagworte zu Erythropoietin in Pubmed

#### 3.4.1 Erythropoietin und Organe/Organsysteme

In Abbildung 24 ist die Verteilung der Anzahl der Publikationen zum Thema Erythropoietin, die auf spezifische Organe/Organsysteme Bezug nehmen, dargestellt. Es ergeben sich in diesem Zusammenhang die größte Anzahl an Publikationen für die Organe/Organsysteme „kidney“ mit 5138, „bone marrow“ mit 3378, „immune system“ mit 2482, „hormone“ mit 2163 und „liver“ mit 1339. Danach folgen mit einer Anzahl zwischen 500 und 1000 Veröffentlichungen die Begriffe „spleen“ mit 953, „heart“ mit 722, „brain“ mit 608 und „blood vessels“ mit 538. Nachfolgend reihen sich die Publikationen zu den Begriffen „muscle“ mit 424, „lung“ mit 311, „others“ mit 177, und „skin“ mit 163 Publikationen ein. Die Definition von „others“ erfolgte im Methodenteil. Auffallend ist die Dominanz der Publikationen zu „kidney“ mit 5138.



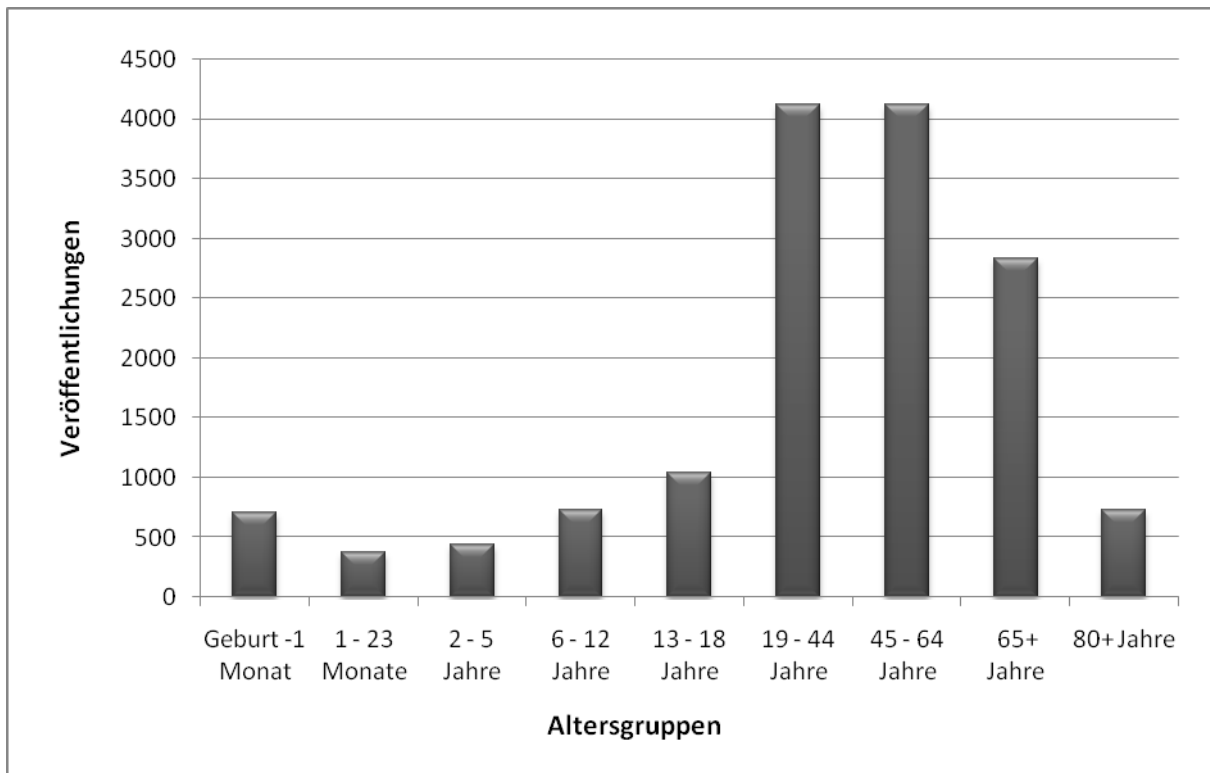
**Abbildung 24:** Analyse der Publikationen nach Organsystemen.

## Ergebnisse

### 3.4.2 Analyse der Anzahl der Publikationen nach Altersgruppen

In Abbildung 25 erkennt man die Verteilung der Publikationen in Bezug auf Altersgruppen. Es werden dabei die Publikationen dargestellt, die bestimmte Altersgruppen von Probanden/Patienten einbeziehen oder thematisieren. Die meisten Veröffentlichungen erscheinen in den Altersgruppen „45 - 64 Jahre“ mit 4125, „19 - 44 Jahre“ mit 4123, „65+ Jahre“ mit 2833 und „13 - 18 Jahre“ mit 1037. Die geringste Anzahl an Veröffentlichungen verzeichnen die Altersgruppen „1 - 23 Monate“ mit 379 Publikationen und „2 - 5 Jahre“ mit 439 Veröffentlichungen.

Die Altersgruppen „Geburt - 1 Monat“ mit 711 Publikationen, „6 - 12 Jahre“ mit 728 und „80+ Jahre“ mit 726 ergeben eine mittlere Anzahl von Treffern. Auffällig ist, dass in der Altersgruppe „Geburt - 1 Monat“ eine größere Anzahl an Publikationen als in den Kategorien „2 - 5 Jahre“ und „1 - 23 Monate“ verzeichnet ist.



**Abbildung 25:** Analyse der Publikationen nach Altergruppen.

## Ergebnisse

### 3.4.3 Analyse der Publikationen nach Blutwerten

In Abbildung 26 ist die Anzahl der Publikationen zur Thematik „Erythropoietin“ und des Überbegriffes und Terms „Blut“ in Bezug auf einzelne Blutparameter dargestellt. Aus der Darstellung ist allgemein erkenntlich, dass zum Thema „Erythropoietin“ in Bezug auf den Term „blood“ das Hauptaugenmerk auf den Status der Entwicklung der Erythrozyten-assoziierten Parameter wie Hk, Hb, Retikulozytenzahl, Transferrin-Rezeptordichte und Anämie liegt.

Die meisten Publikationen erzielt der Term „Anämie“ mit 5280, gefolgt von „Hämoglobin“ mit 3686, „Hämatokrit“ mit 2433 und „Erythrozyten“ mit 1803.

Die Begriffe „Granulozyten“ (1051), „Hypoxie“ (1027), „Transferrin“ (797) und „Retikulozyten“ (765) ergeben 500 bis 1500 Publikationen. Die Suchbegriffe „Lymphozyten“ (453), „Monozyten“ (324), „Thrombozyten“ (234) und „CRP“ (78) ergeben bereits deutlich weniger Ergebnisse.

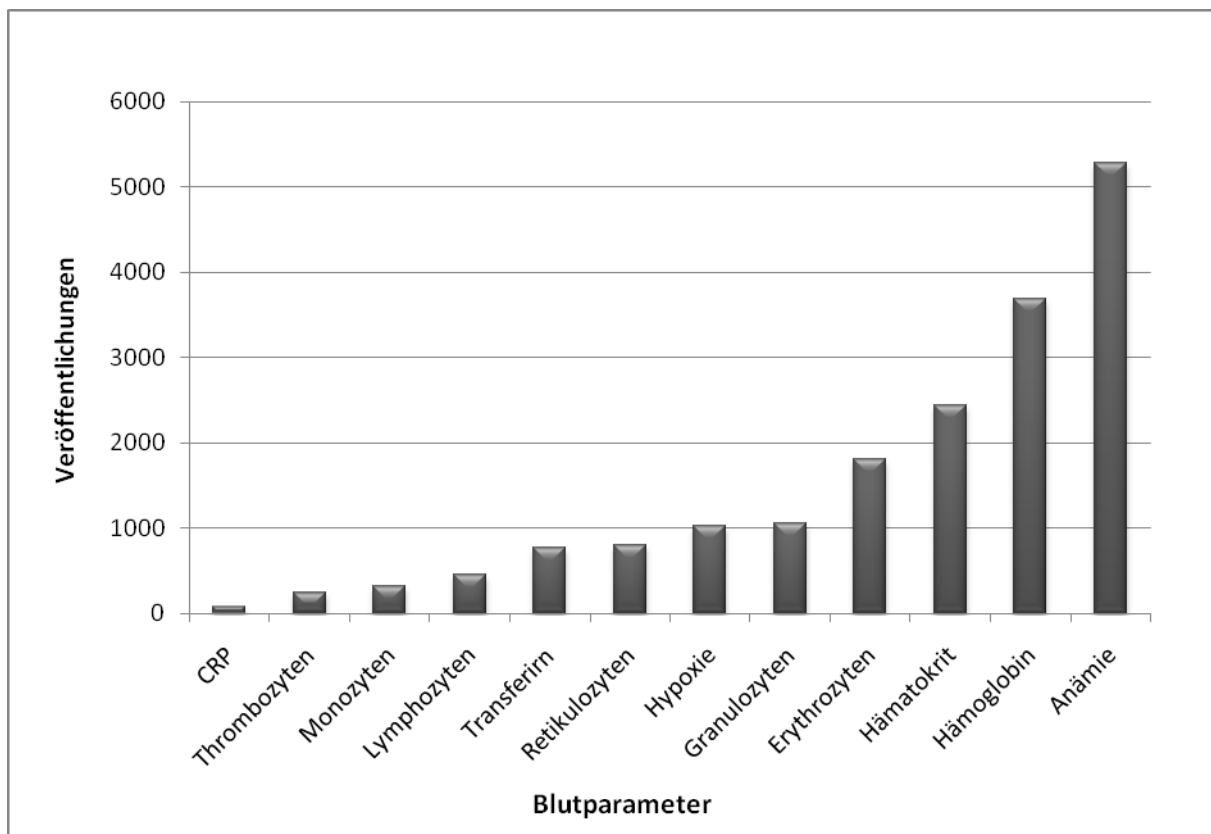
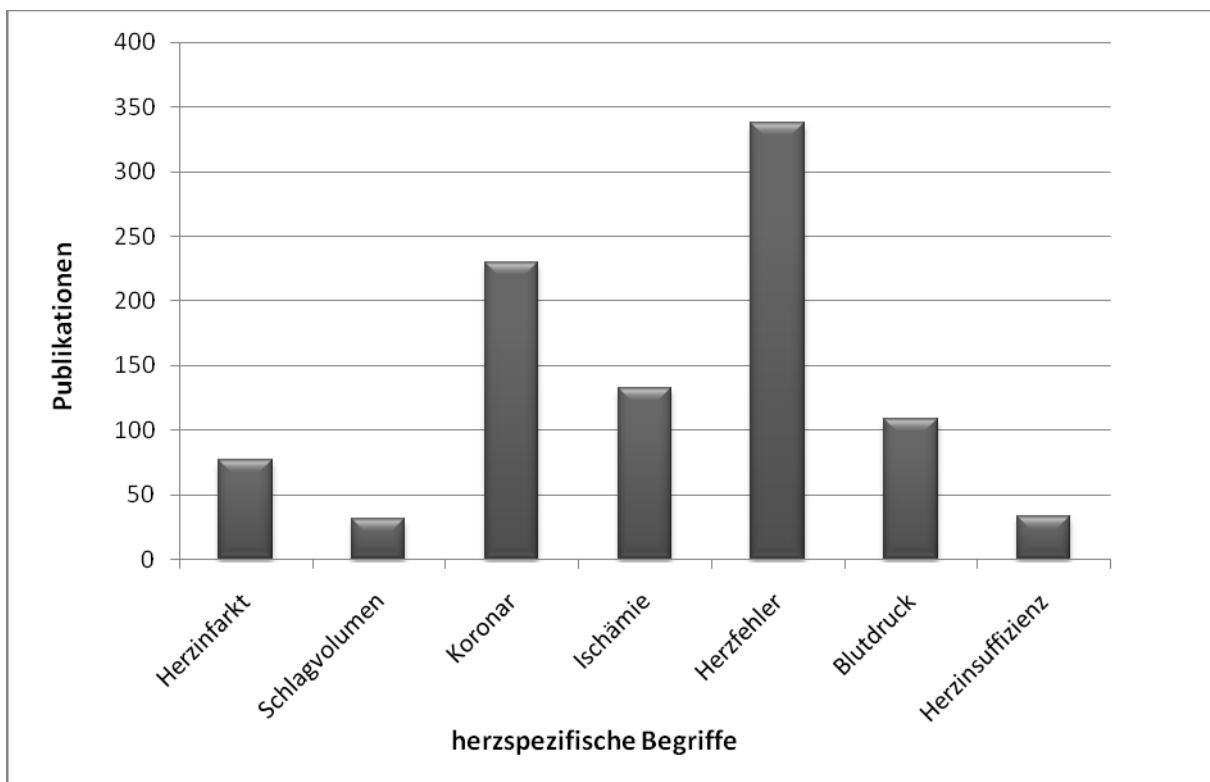


Abbildung 26: Analyse der Publikationen nach Blutwerten.

## Ergebnisse

### 3.4.4 Analyse der Publikationen nach herzspezifischen Themen

In Abbildung 27 wird die Anzahl der Veröffentlichungen zum Thema „Erythropoietin“ in Bezug auf herzspezifische Unterbegriffe dargestellt. Die herzspezifischen Themen mit den meisten Veröffentlichungen sind, „Koronar“ mit 230 und „Herzfehler“ mit 338. Die Themen „Herzinfarkt“ mit 77, „Blutdruck“ mit 109 und „Ischämie“ mit 132 verzeichnen 50 - 150 Veröffentlichungen. Die Suchbegriffe „Schlagvolumen“ mit 31 und „Herzinsuffizienz“ mit 33 ergeben die kleinste Anzahl von Veröffentlichungen, die mit dem Herzen in Relation stehen.



**Abbildung 27:** Analyse der Publikationen nach herzspezifischen Unterbegriffen.

### 4 Diskussion

#### 4.1 Diskussion der Methodik

##### 4.1.1 Bias der Datenbanken

Die Daten, welche für die in den Methoden beschriebenen Analysen herangezogen wurden, entstammen den Datenbanken „PubMed“ und „ISI-Web of Science“. Beide Datenbanken katalogisieren, aktualisieren und evaluieren regelmäßig die Publikationen aus einer Liste von Zeitschriften. Der Umfang der gelisteten Zeitschriften ist enorm, dennoch findet regelmäßig eine Selektion der bestehenden Periodik statt. Daraus resultiert, dass der Wissenschaftler bei Literaturrecherchen eine bereits limitierte Auswahl des Forschungsgeschehens erhält. Bei Datenbankrecherchen wird somit lediglich auf einen begrenzten Teil des wissenschaftlichen „Outputs“ zurückgegriffen. Eine vollkommen objektive Bewertung ist somit nicht möglich (Egger und Smith, 1998). Die Ursache liegt zum Teil im System der Datenbanken selbst begründet, da der Wissenschaftler bei seiner Recherche in der Lage sein soll, in kurzer Zeit die Hauptaspekte eines Gebietes erfassen zu können, ohne dabei von „unrelevanten“ Daten abgelenkt zu werden (De Groote und Dorsch, 2003).

##### 4.1.2 Bias der Sprache

Die Tatsache, dass die meisten Publikationen in wissenschaftlich bedeutenden Zeitschriften in englischer Sprache erscheinen, führt zu der Annahme, dass englischsprachige Zeitschriften einen Vorteil gegenüber anderssprachigen Zeitschriften haben, indiziert zu werden (Cho et al., 1998; Nieminen und Isohanni, 1999). Im Gegensatz dazu werden jedoch teilweise auch die Publikationen aus bedeutenden westeuropäischen Zeitschriften, die nicht in englischer Sprache erscheinen, in den Datenbanken katalogisiert. Auffallend ist, dass von den etwa 4000 in der Medline gelisteten Zeitschriften nur etwa 2% aus „Entwicklungsländern“ kommen (Zielinski, 1995). Studien aus weniger entwickelten Ländern werden somit der Analyse entzogen, so dass Meta-Analysen und Reviews die Publikationen aus diesen Ländern nicht nachvollziehen können, wodurch diese dem Wissenschaftler praktisch unzugänglich sind.

## Diskussion

Im Widerspruch zur Bias der Sprache steht Indien. Lediglich 30 Zeitschriften, die in der Medline gelistet sind, kommen aus Indien, obwohl Indien eines der wissenschaftlich aufstrebenden Länder mit einem großen „Output“ ist und zudem in englischer Sprache publiziert (Singh und Singh, 1994).

### 4.1.3 Bias durch Impact-Faktor, H-Index und Zitierverhalten

Als Indikator der Qualität einer Zeitschrift, der für die Aufnahme in die Datenbanken ausschlaggebend ist, wird bei der Auswahl der jeweiligen Zeitschrift unter anderem die Zitationsrate einzelner Publikationen herangezogen. Die Zitationsrate beeinflusst den Impact-Faktor einer Zeitschrift maßgeblich. Dieser wiederum beeinflusst das Zitierverhalten von Autoren. Allgemein gilt, dass Artikel aus renommierten Zeitschriften mit hohem Impact-Faktor häufiger zitiert werden (De Groote und Dorsch, 2003; Drettner et al., 1994; Taubes, 1993). Man kann sagen, dass gemäß des Matthäuseffektes eine renommierte Zeitschrift mit hohem Impact-Faktor, ein renommierter Artikel mit zahlreichen Zitierungen oder ein Autor mit hohem H-Index vergleichsweise häufiger zitiert werden und ihren Status noch weiter steigern können als umgekehrt. Der Matthäuseffekt, der einem Satz des Matthäusevangeliums entstammt und folgend lautet: „Denn wer da hat, dem wird gegeben werden, dass er Fülle habe; wer aber nicht hat, von dem wird auch genommen, was er hat“, beschreibt diese Tendenz (Merton, 1968).

Die Nutzer von Online-Datenbanken gebrauchen in der Regel die Publikationen von Experten einer Thematik und Reviews. Die Nutzer der Datenbanken verwenden dabei für eigene Publikationen zumeist die Referenzen dieser Publikationen, wodurch wiederum eine Zitationsbias entsteht, die sich auf den Impact-Faktor einer Zeitschrift und den H-Index des Autoren auswirkt (Bourke, 1996; Egger und Smith, 1998)]. Der Impact-Faktor ist mitunter für einzelne Artikel nicht repräsentativ, da dieser sich aus der durchschnittlichen Anzahl der Zitationen aller Artikel eines Journals definiert und die Zitieraten der Artikel einer Zeitschrift einer großen Variation unterliegen (Seglen, 1997). In diesem Zusammenhang spricht man auch vom 80/20-Phänomen, welches besagt, dass 20 % der Artikel 80 % der Zitationen auf sich vereinen (Garfield, 2006b).

Der Impact-Faktor, der auf die dritte Kommastelle genau angegeben wird, täuscht generell eine Exaktheit vor, die er durch die Zitationsverzerrung nicht repräsentiert. Des Weiteren werden vor allem Studienergebnisse zitiert, die über positive



## Diskussion

Ergebnisse berichten, wodurch ebenfalls eine Verzerrung der Zitierungen entsteht (Easterbrook et al., 1991). Durch die Tendenz der Zitierung von positiven Studienergebnissen ergibt sich eine Einschränkung der Validität von Meta-Analysen (Ravnskov, 1992). Weiter besteht die Tendenz, dass Studien mit positiven Ergebnissen mehrfach publiziert werden. Hierdurch bedingt, erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit in Meta-Analysen oder Reviews eingeschlossen zu werden, wodurch die Ergebnisse solcher Studien im Vergleich überbewertet werden (Easterbrook et al., 1991). Oftmals ist es in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, dass mehrere Publikationen einer Studie entstammen (Tramer et al., 1997).

Einen weiteren maßgeblichen Einfluss auf den Impact-Faktor einer Zeitschrift besitzt die Größe der wissenschaftlichen Gemeinschaft, da eine größere Anzahl von Wissenschaftlern mehr publiziert als eine kleinere Gruppe. Der einzelne Wissenschaftler, der beispielsweise Mitglied einer großen wissenschaftlichen Gemeinschaft ist, verfügt somit über eine größere Auswahl an Publikationen, die er zitieren kann. Dies hat zur Folge, dass die durchschnittliche Anzahl der Zitierungen pro Artikel in einer großen Gemeinschaft im Vergleich zu einer kleinen Gemeinschaft von Wissenschaftlern geringer ausfällt (Garfield, 2006b; Seglen, 1997).

Auf der anderen Seite führt die Größe des Wissenschaftsfeldes häufig zu Publikationen mit einer sehr großen Anzahl von Zitaten. So vereint der Artikel über „Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel-electrophoresis“ 30000 Zitierungen auf sich. Dieser Artikel ist jedoch von 1975 und damit so alt, dass er den derzeitigen Impact-Faktor einer Zeitschrift nicht direkt beeinflusst (Seglen, 1997; Southern, 2006).

Die Anzahl der Autoren einer wissenschaftlichen Gemeinschaft, die ein Fachgebiet bearbeiten, und die Anzahl der Publikationen im einen Fachgebiet sind jedoch nicht die einflussreichsten Determinanten auf den Impact-Faktor. Allgemein wird der Impact-Faktor hauptsächlich durch fachspezifisches Zitierverhalten und die Anzahl der Zitationen pro Publikation (Zitationsrate) beeinflusst (Garfield, 2006b; Pudovkin Al., 2004). Werden in einer Fachrichtung vorwiegend Veröffentlichungen zitiert, deren Ersterscheinung mehr als zwei Jahre zurückliegt, sinkt in der Folge durch indirekten Einfluss der Impact-Faktor, da dieser lediglich die Anzahl der Zitationen des laufenden Jahres in Bezug auf die Publikationen der vergangenen zwei Jahre in seine Berechnung einbezieht (Seglen, 1997). In den jeweiligen Fachrichtungen ist

## Diskussion

die Zitationsrate unterschiedlich. In klinischen Fachgebieten wird allgemein häufiger zitiert als in der Grundlagenforschung. In diesem Zusammenhang gilt, je größer die Anzahl der Zitierungen pro Artikel, umso höher ist der Impact-Faktor (Garfield, 2006b).

Auf der anderen Seite findet bei der Auswahl von Artikeln in renommierten Zeitschriften ein größerer Selektionsdruck statt, da zahlreiche Autoren eine Publikation anstreben. Insofern ist die Validität einer Zeitschrift, die mit dem Impact-Faktor bewertet wird oder eines Autors mit hohem H-Index repräsentativ. Die Validität des Impact-Faktors und auch des H-Index sind insofern gegeben, da diese als Bewertungsgrundlage für Zeitschriften und Autoren allgemein anerkannt sind und sich jede Zeitschrift und jeder Autor bemüht, möglichst hohe Werte zu erreichen. Bei der Verwendung dieser Bewertungsmittel ist aber zu beachten, dass der Vergleich auf ein Fachgebiet eingeschränkt werden sollte, da der interdisziplinäre Vergleich zu Verzerrungen in der Bedeutung der Forschung des jeweiligen Fachgebietes führt (Semenzato et al., 2004).

Die langfristige Bedeutung einer Einzelveröffentlichung kann durch den Zeitraum der ersten Zitierung und die Zitierhäufigkeit reflektiert werden. ISI-Web ermittelt dazu die Halbwertszeit einer Publikation („Cited half-life“) (Garfield, 2006b). Für eine verbesserte Evaluierung der Publikationsleistung eines Autors wäre es deshalb sinnvoll, den Wert für „Cited half-life“ mit dem des Impact-Faktors zu multiplizieren (Seglen, 1997). Die geringe Anzahl von Zitationen in einem kleinen wissenschaftlichen Fachgebiet würde durch die analog längere Halbwertszeit der Artikel ausgeglichen werden. Generell ist es unzureichend einen Wissenschaftler allein anhand quantitativer Faktoren zu bemessen. Dies birgt die Gefahr, dass die Qualität zugunsten der Quantität leidet (Seglen, 1997).

### 4.1.4 Peer-Review-Verfahren

Das Peer-Review-Verfahren ist eine etablierte Methode zur Beurteilung einer Veröffentlichung. Grundsätzlich schickt der Herausgeber einer Zeitschrift einen geeigneten Artikel eines Autors an einen Gutachter, welcher die inhaltliche Form eines Artikels überprüft. Dieser entscheidet, ob ein Artikel abgelehnt, zur Verbesserung zurückgeschickt oder angenommen wird. Der Gutachter darf hierbei nicht aus dem Umfeld des Autors stammen. Die Anonymität des Gutachters ist nicht erforderlich, meistens jedoch gegeben. Der Vorteil der Anonymität besteht in der

## Diskussion

Vermeidung von Revanche-Verhalten des möglicherweise reputativ höher stehenden Autoren (Weller, 2002). Das Prinzip der Anonymität des Gutachters birgt jedoch auch Nachteile. Der Gutachter, welcher Experte und meist Instanz auf einem Gebiet ist, kann durch seine Bewertung und Ablehnung die Akzeptanz und Evaluierung neuer Wissenschaftler in seinem Fachgebiet verhindern. Dieses „Revierverhalten“ beschränkt die wissenschaftliche Reputation von neuen Wissenschaftlern (van Rooyen et al., 1999). Die unbegründete Ablehnung der Publikation bleibt durch die Anonymität des Gutachters ohne Folgen für dessen Reputation (Harrison, 2004). Diese Verzerrung kann man vermeiden, indem der begutachtete Artikel neben dem Gutachter anonymisiert wird („double blind“-Verfahren). Eine doppelte Anonymisierung kann praktisch jedoch nur eingeschränkt durchgesetzt werden, da aufgrund von experimentellen Möglichkeiten oder dem Zitierverhalten, Rückschlüsse auf den Autoren möglich sind. Vor allem kleine Fachgebiete sind davon betroffen (Fisher et al., 1994; Laband und Piette, 1994).

Generell ist die Methodik des Peer-Review-Verfahrens nicht geeignet, um wissenschaftliche Fälschungen aufzudecken. Dieses Verfahren sichert lediglich die methodische Validität, die Aktualität, die Signifikanz und Plausibilität von Ergebnissen einer Publikation (Callaham et al., 2002; van Rooyen et al., 1998). Die Begutachtung von Publikationen über das Peer-Review-Verfahren kann zur Verfälschung von Ergebnisdarstellungen führen. Eine Studie beschreibt eine Übertreibung oder Widersprüchlichkeit von Ergebnissen in insgesamt einem Drittel von kontrollierten klinischen Studien (Ioannidis, 2005).

Eine alternative Form der Evaluierung von Publikationen ist das Open-Peer-Review-Verfahren. Bei diesem wird jeder eingereichte Artikel primär publiziert und kann dann kritisiert werden. Die Kritiken werden dem Artikel angehängt und ermöglichen dem Leser so ein Bild der Qualität der Arbeit (Eysenbach, 2004; Morrison, 2006; Pharaon, 2007). Darüber hinaus ist dadurch die Möglichkeit gegeben, dass neue und alternative Auffassungen, die möglicherweise abgelehnt worden wären, dem wissenschaftlichen Disput zur Verfügung stehen.

### 4.1.5 Datenpool aus zwei verschiedenen Datenbanken

Die Trefferzahlen bei „PubMed“ und „ISI-Web“ zeigten eine Differenz von circa 1000 Publikationen. Die Ursache dafür liegt in den differierenden Kriterien der Auswahl der Zeitschriften, so dass beide Datenbanken über einen unterschiedlichen Datenpool

## Diskussion

verfügen. Die Datenbank „ISI-Web“ besitzt den Vorteil der Interdisziplinarität gegenüber „PubMed“, welche partiell den Unterschied in der Anzahl der Suchergebnisse erklärt. „ISI-Web“ verfügt über ein breites Fächerspektrum von Medizin, Sozial-, Natur-, Geistes- und Wirtschaftswissenschaften (Jacoby et al., 2002). Bei „PubMed“ werden hingegen ausschließlich Veröffentlichungen aus medizinischen Zeitschriften katalogisiert. Die Datenerhebungen der beschriebenen Analysen wurden jeweils in einer der beiden Datenbanken vorgenommen, so dass der direkte Vergleich der Datenbanken und deren gelisteter Publikationen, unter der Ausnahme von Abbildung 1, ausblieb. Dadurch ist es möglich, die Tendenzen und die Quantifizierung der Publikationen ohne Verzerrung darzustellen.

### 4.1.6 Bedeutung des Suchmoduls für die Analyse

Die Zuordnung von Artikeln zu einem Suchbegriff erfolgt allgemein durch Worterkennung im Titel der Publikation, im „abstract“ oder in den „keywords“. Zum anderen kann durch Kategorisierung eine Trefferauswahl erfolgen. Die Kategorisierung erfolgt durch Mitarbeiter der Datenbanken, welche die Veröffentlichungen lesen und die jeweiligen Kategorien verwalten. Dabei wird die Zuordnung des Schlüsselthemas in den meisten Fällen nachvollziehbar bleiben.

Inwiefern der Index alle Teilaspekte einer Thematik einschließt, bleibt fraglich.

Weiterhin stellt sich die Frage über die inhaltliche Verbindung des Suchbegriffes in der Publikation, da durch die alleinige Erwähnung des Begriffes ein Zusammenhang angenommen wird. Die Quantität der Publikationen bildet die Grundlage für eine statistische Interpretation, die im Vergleich der Ergebnisse anderer Schlagwortsuchen eine Deutung erlaubt. Für die Optimierung der Ergebnisse einer Datenbankenanalyse müsste daher ein exakt definierter Suchterm abgegrenzt werden, um eine größtmögliche Abdeckung des Suchgebietes zu erzielen.

### 4.1.7 Einschränkung des Suchzeitraumes

Im Jahr 1955 erscheint in beiden Datenbanken die erste Publikation, die „Erythropoietin“ namentlich bezeichnet, obgleich die Auseinandersetzung mit der Thematik und die Namensgebung zeitlich früher erfolgten. Im November des Jahres 1985 erschien die Publikation, in der erstmals die erfolgreiche Klonierung und Rekombination des humanen Erythropoietin Gens beschrieben wird (Lin, 1985).

## **Diskussion**

Diese Entwicklung bildet den Grundstein für die medizinische Verwendung und die intensive Auseinandersetzung mit der Thematik in den letzten Jahren. In der Analyse wurden deshalb die Jahre 1955 und 1985 als besonders relevant im Bezug auf das Thema eingeordnet und bei der Einschränkung der Suchzeiträume als Bezugspunkt verwendet. Die Zeiträume 1955 bis 2006 und 1985 bis 2006 wurden deshalb bevorzugt bei der Darstellung von Entwicklungen und Tendenzen verwendet. Publikationen des Jahres 2006 wurden dabei mit eingeschlossen. Für die Darstellung von Gesamtzahlen, sowie der Verteilung der Anzahl der Publikationen in den Datenbanken „ISI-Web“ und „PubMed“, wurde keine Einschränkung des Zeitraumes vorgenommen und somit die Publikationen des Jahres 2007 in die Analyse mit einbezogen.

### **4.2 Inhaltliche Diskussion**

#### **4.2.1 Publikationen zu „Erythropoetin“ und „Bluttransfusion“**

Die zeitliche Entwicklung der Publikationen zum Thema „Bluttransfusion“, die bei „ISI-Web“ katalogisiert sind, geht bis 1907 zurück. „Erythropoietin“ erscheint hingegen erstmals 1955 bei „ISI-Web“. Für den Vergleich der Anzahl der Publikationen der beiden Suchbegriffe ist es deshalb sinnvoll, die Analyse auf den Zeitraum 1955 - 2006 einzuschränken. Die zeitlich verzögerte Entwicklung der Anzahl der Publikationen zur „Bluttransfusion“ im Zeitraum 1985 - 1991 führt zu der Annahme, dass die Forschungen zum Thema „Erythropoietin“ die Entwicklung der Forschung zum Thema „Bluttransfusion“ beeinflusst haben, da die beiden Begriffe thematisch eng miteinander verbunden sind. Im Gegensatz dazu steht die Entwicklung im Zeitraum 1996 - 2001. Während die Anzahl der jährlichen Publikationen zum Thema „Erythropoietin“ abnimmt, steigt die zum Thema „Bluttransfusion“ weiter an. Betrachtet man jedoch den Verlauf des Anstieges der Publikationen zur „Bluttransfusion“ im Zeitraum zwischen 1996 und 2003, kann man eine Abflachung des Anstieges erkennen. Diese Entwicklung ist als Beeinflussung durch die Abnahme der Publikationen zum Thema „Erythropoietin“ zu deuten. Diese Entwicklung führt zu der Annahme, dass Erythropoetin die Entwicklung zum Thema „Bluttransfusion“ zwar initial gefördert hat, jedoch die Forschung zu diesem Thema heute ein breites Gebiet abdeckt, welches unabhängig oder gering beeinflusst wird von der Forschung und den Veröffentlichungen zum Thema „Erythropoetin“.

## Diskussion

In der Übersicht der Grafik fällt allgemein ein starker Anstieg der Anzahl der jährlichen Publikationen zu beiden Themen seit Anfang der 1990-er Jahre auf. Dieser ist, neben dem hohen wissenschaftlichen Interesse, durch die allgemeine Einführung des Internets und dessen Verfügbarkeit für die Wissenschaft, sowie die Einführung von englischsprachigen „Abstracts“, als Bedingung für die Annahme einer Publikation seit diesem Zeitraum, zu erklären.

### 4.2.2 Publikationsformen in der zeitlichen Entwicklung

Um die Entwicklung der Publikationsformen zu deuten, muss man grundlegend die einzelnen Formen in ihrer Stellung und Bedeutung für die Forschung differenzieren.

Der „Article“ ist die häufigste Publikationsform und bildet die Grundlage für „Reviews“, „Letters“, „Meeting Abstracts“ und „Notes“. Die Entwicklung der Anzahl der „Article“ seit 1985 repräsentiert das ansteigende Forschungsinteresse an der Thematik. Bis Mitte der 1990-er Jahre wurde vor allem über die Beeinflussung der Erythropoese und den zellulären Ablauf der Bildung beziehungsweise der Herstellung, der Freisetzung und der Wirkung von nativem und rekombinantem EPO publiziert. Es fanden zahlreiche Kongresse statt, deren Ergebnisse in Form von „Meeting Abstracts“ die Entwicklung weiter beeinflussten. Des Weiteren erfolgten Eingaben in die Forschung in Form von „Lettern“.

In der Mitte der 1990-er Jahre hatte man ein grundlegendes Verständnis über die zellulären Abläufe der Erythropoese erworben. Die Thematik schien ausforscht. Mit der Form des „Note“ kamen nun vor allem kritische Stimmen zur Therapie zu Wort, welche eine erhöhte Komorbidität durch Thromboembolien und die potentielle Induktion malignem Wachstum thematisierten. Man erkennt seit dieser Zeit eine Abnahme der Anzahl der „Article“, der „Meeting Abstracts“ und gleichzeitig eine zunehmende Bedeutung des „Reviews“ bis zum Jahr 2000, welche die Annahme dieser Entwicklung stützen.

Die Zunahme der produktivsten drei Publikationsformen seit der Jahrhundertwende offeriert, dass seit diesem Zeitraum ein erneutes Interesse der Wissenschaft an der Thematik besteht. Neuere Forschungen haben ergeben, dass Erythropoietin mit zahlreichen, nicht-blutbildenden Prozessen assoziiert ist. Hierbei werden vor allem die potentiellen zytoprotektiven und apoptosehemmenden Funktionen intensiv erforscht.

## Diskussion

### 4.2.3 Produktivste Fachgebiete

Diese Analyseform wurde gewählt, um die Diversivität der Fachgebiete, die sich mit der Thematik auseinandersetzen, aufzuzeigen. Sie zeigt eine dominante Stellung der Publikationen zu „hematology“ und „urology and nephrology“. Diese Stellung sollte jedoch nicht absolut gedeutet werden. Einige Fachgebiete wie „cell biology“ oder „pharmacology & pharmacy“ bilden durch ihre Grundlagenforschung die Voraussetzungen für zahlreiche Veröffentlichungen in den beiden führenden Bereichen. Die Entdeckung eines grundlegenden Prozesses in der Pharmakologie kann so die gesamte Methodik der Anwendung eines Pharmakons in der Klinik beeinflussen und zahlreiche klinische Publikationen induzieren.

### 4.2.4 Produktivste Autoren

Bei der Darstellung der Publikationen der 20 produktivsten Autoren in Bezug auf ihre zeitliche Entwicklung (Abb. 9), fand eine Einschränkung der Ergebnisse auf den Zeitraum 1985 - 2006 statt. Diese Einschränkung dient der prägnanteren Darstellung der Ergebnisse. Die Grafik stützt die Vermutung, dass die produktivsten Autoren vor allem in der Anfangszeit der intensiven Forschung zur Thematik im Zeitraum 1985 - 1995 publizierten und bei der Forschung über neue Erkenntnisse in den letzten Jahren ihren aktiven Einfluss auf die Forschung weitgehend verloren haben.

### 4.2.5 Zitierverhalten

Die Anzahl der Gesamtzitationen hat sich in den letzten Jahren stark erhöht, während die Zitationsrate analog dazu kontinuierlich abgenommen hat. Prinzipiell ist die fallende Tendenz der Zitationsrate zum Teil durch seine Berechnungsgrundlage zu erklären. Publikationen, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden (2000 bis 2006), können aufgrund der kurzen Zeitspanne tendenziell nicht die Anzahl der Zitierungen auf sich vereinen wie Publikationen, die vor 20 Jahren publiziert worden sind. Zahlreiche verschiedene Fachrichtungen publizieren neue Ansätze für Forschung und Praxis, welche die Voraussetzung für weitere Forschungen sind oder diese werden wieder verworfen, wodurch allgemein die Zitationsrate sinkt. Allgemein verdeutlicht diese Tendenz, dass die Forschung über EPO in den letzten zehn Jahren vollkommen neue Optionen und Ansätze eröffnet hat (Jelkmann, 2007a, b). Andererseits ist zu bemerken, dass sich das Zitationsverhalten in den letzten Jahren

## Diskussion

in der Wissenschaft stark verändert hat. Dies ist vor allem an der zeitlichen Entwicklung der zitierten Publikationen aus den USA zu erkennen. Hier ist in den letzten Jahren die Anzahl der Zitationen stärker angestiegen als die Anzahl Publikationen, wodurch die Zitationsrate tendenziell steigen müsste. Diese Tendenz wird sich jedoch erst in einigen Jahren nachvollziehen lassen, da die Berechnungsgrundlage der Zitationsrate der Entwicklung „nachhängt“.

Bei der Analyse der Zitationsrate nach Ländern fällt auf, dass Länder wie Georgien, Gabun und Uganda sehr hohe Werte aufweisen. Diese sind jedoch kritisch zu bewerten, da diese Länder zumeist eine geringe Anzahl von Veröffentlichungen aufweisen und diese dann zudem mehrfach im eigenen Land zitiert werden. Georgien hat in dieser Analyse eine Publikation mit 128 Zitaten aufzuweisen und damit theoretisch die höchste Zitationsrate aller Länder. Dieser Wert ist für die qualitative Bewertung der Forschungsleistung dieses Landes jedoch nicht repräsentativ. In einer folgenden Analyse der Zitationsrate wurde deshalb eine Einschränkung in der Anzahl der Publikationen gemacht. Es wurden in die Berechnung lediglich Länder mit mehr als zehn Publikationen einbezogen. Hieraus ergab sich ein vollkommen anderes Bild bei der Darstellung der Länder mit der höchsten Zitationsrate. In diesem erscheinen die USA, die Schweiz und Kanada an vorderster Stelle. Unter den 20 Nationen mit der höchsten Rate erscheint dann unter den Ländern des „mittleren“ HDI lediglich Südafrika. Sämtliche anderen Staaten gehören mit einem  $\text{HDI} \geq 0,8$  zu den „hochentwickelten“ Ländern. Diese Werte sind im Bezug auf die Forschungsleistung der Länder repräsentativer.

### 4.2.6 Kartenanamorphote

Die Kartenanamorphote basiert auf der Erstellung eines Durchschnittsquotienten und Abweichungen von diesem. Der Durchschnittswert wird ermittelt, indem im Zähler die Variable (zum Beispiel Anzahl der Gesamtpublikationen zu einem Thema) abgetragen ist, während im Nenner die Fläche der Landmassen der Erde in Relation steht. Der daraus errechnete Durchschnittswert („Weltdurchschnitt“) wird auf die Wasserflächen der Erde übertragen, so dass diese bei der Erstellung des Kartogramms weitgehend unbeeinflusst bleiben. Gleichzeitig wird dieser Durchschnitt ins Verhältnis zum Quotienten jedes Staates gesetzt. Staaten, die den gleichen Durchschnittswert besitzen, bleiben in ihrer Größe weitgehend unbeeinflusst. Staaten, die einem erhöhten Wert besitzen, werden proportional überbläht und sub



## Diskussion

versa. Daraus ergibt sich eine Bias für flächenstarke Nationen wie die USA und Russland. Die USA veröffentlichen im internationalen Vergleich am meisten. Der ermittelte Durchschnittwert der USA ist jedoch, im Vergleich zu Staaten mit vergleichsweise kleiner Fläche und einer kleineren Anzahl von Publikationen, unterbewertet. Dadurch können kleine Länder und Gebiete mit einer großen Anzahl an Veröffentlichungen allgemein stärker verändert werden (GASTNER und NEWMAN, 2004).

Staaten oder Subkontinente, die keine direkten Nachbarländer haben, sondern von Wasserflächen begrenzt sind, können tendenziell weniger verzerrt werden. Das prägnanteste Beispiel hierfür ist Australien. Die Ursache liegt darin, dass Wasserflächen ein Durchschnittswert zugeordnet wird, wodurch sich Abweichungen von diesem gleichmäßig auf die Landesgrenzen Australiens auswirken und es deshalb gleichmäßig vergrößern beziehungsweise verkleinern. Binnenländer erhalten diesen Durchschnittswert nicht. Ihre Werte können weit unter dem „Welt-Durchschnitt“ liegen, wodurch diese im Vergleich stärker durch ihre Nachbarländer beeinflusst werden und sub versa. Die Binnenländer Afrikas sind in diesem Zusammenhang das prägnanteste Beispiel. Einige dieser Länder haben nur eine geringe Anzahl von Publikationen. Aufgrund der Tatsache, dass ihre Nachbarländer noch geringere Werte auf sich vereinen, kommt es zu einer starken Verzerrung, die im internationalen Vergleich nicht repräsentativ ist (GASTNER und NEWMAN, 2004).

### 4.2.7 Analyse bei Pubmed

#### 4.2.7.1 Analyse der Altersgruppen

Die Grafik repräsentiert eine Kumulation der Publikationen für die Altersspanne zwischen 19 - 64 Jahren. Daraus lässt sich schließen, dass in diesem Alterszeitraum die höchste Inzidenz für maligne Prozesse und Niereninsuffizienzen liegt, die mit EPO behandelt werden können. Der Umfang der Zeitspanne ist jedoch so groß, dass die Aussagekraft dieser Implikation unpräzise ist. Im Widerspruch zu den Hauptursachen für die Behandlungsindikation mit EPO steht primär die in Relation große Anzahl von Publikationen in der Gruppe „Geburt - 1 Monat“. Die Indikation der Therapie mit EPO ist in diesem Zusammenhang durch eine peri- und postnatale Anämie zu erklären. Diese ist ursächlich durch eine Insuffizienz der Induktion der

## Diskussion

Erythropoese beim Neugeborenen zu erklären, die durch die Behandlung mit EPO positiv beeinflusst werden kann (Aher und Ohlsson, 2006).

Unter physiologischen Bedingungen findet peri- und postnatal eine Umstellung des fötalen Hämoglobins (HbF) in das adulte Hämoglobin (HbA) statt (Carbonell-Estrany und Figueras-Aloy, 2001). Im Rahmen dieser Umstellung kommt es zu einer physiologischen Polyglobulie, bedingt durch die unterschiedlichen Sauerstoffbindungseigenschaften der beiden Hämoglobinformen. Das HbF besitzt dabei allgemein eine höhere Bindungsaffinität zum Sauerstoff im Vergleich zu HbA. Gleichzeitig verbessert HbA die Sauerstoffsättigung des Gewebes (Aher und Ohlsson, 2006; Carbonell-Estrany und Figueras-Aloy, 2001; Ulman, 1996).

### 4.2.7.2 Erythropoietin und Herz

Der Missbrauch und die fehlerhafte medizinische Applikation und Dosierung können über eine Induktion der Erythropoese zur Polyglobulie führen. Die Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff erhöht sich, wobei sich gleichzeitig die durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit verringert. Die erhöhte Sauerstofftransportkapazität, die beim Herzinsuffizienten eventuell benefitäre Einflüsse auf die körperliche Belastung besitzt, kann durch die erhöhte Viskosität des Blutes bei gleichzeitig verringerten Schlagvolumen durch die Polyglobulie wieder egalisiert werden. Beim Gesunden wird das Schlagvolumen hingegen nur geringfügig durch die Erhöhung der Blutviskosität beeinflusst (Schwartzberg et al., 2006).

Den stärksten Einfluss besitzt EPO auf das Gebiet der Herzfehler. Hierbei steht die Forschung und medizinische Verwendung von EPO im Zusammenhang mit einer erhöhten endogenen Produktion und/oder einer erhöhten Applikation. Die Ursache dafür ist eine erhöhte Lyse der Erythrozyten durch künstliche, mechanische Herzklappen. Weiterhin ist EPO in diesem Zusammenhang therapeutisch zur Verbesserung der Symptomatik von Herzerkrankungen wie der Herzinsuffizienz indiziert (Lewartowski, 2007; Soccio et al., 2003; van der Meer et al., 2004).

### 5 Zusammenfassung

#### Fragestellung und Methodik

Seit der Herstellung von rhEPO in Ovarialzellen von Hamstern Mitte der 1980-er Jahre ist es möglich, EPO bei der Behandlung von Anämien im Rahmen von chronischen Niereninsuffizienzen und malignen Prozessen einzusetzen. Obwohl bekannt war, dass EPO zum Großteil in der Niere gebildet wird, konnte man erst Anfang der 1990-er Jahre den exakten Ort der Synthese mit den peritubulären Fibroblasten bestimmen. In den letzten 15 Jahren sind in der Forschung zahlreiche Ansätze verfolgt worden, um die Bioaktivität und -verfügbarkeit von EPO und seinen Analoga zu verbessern. Inzwischen gibt es beispielsweise „künstliches EPO“ (SEP) und Substanzen, die vollkommen andere Angriffsorte in der Erythropoese besitzen. Man spricht in diesem Zusammenhang nicht mehr von EPO, sondern übergreifend von ESA. Im Rahmen dieser Forschungen konnte man, neben der Bildung von EPO in der Niere, zahlreiche weitere Synthesorte im Organismus identifizieren. EPO ist auf diesen nicht-blutbildenden Geweben beispielsweise assoziiert mit Funktionen der Apoptosehemmung, der Mobilisation von intrazellulärem Kalzium, der Chemotaxis und Transmitterfreisetzung. So konnte unter anderem eine Syntheseleistung in den Tuben, im Herzen und im Gehirn nachgewiesen werden. Die Forschung über die Funktion von EPO in diesen Geweben hat der Thematik EPO eine große wissenschaftliche Diversivität gegeben, wobei vor allem die potentiellen zytoprotektiven Eigenschaften von EPO beim Schlaganfall und Myokardinfarkt neue therapeutische Wege eröffnen. Diese sind die Ursache für den Wiederanstieg der intensiven Forschung in den letzten Jahren. Erythropoietin besitzt heute unter den Wachstumshormonen das größte therapeutische Indikationsspektrum.

Obwohl es zahlreiche Übersichtsarbeiten zur Thematik gibt, wurde bisher keine szientometrische Analyse vorgenommen. In dieser Arbeit wurde in den Datenbanken „PubMed“ und „ISI-Web“ eine szientometrische Analyse der Publikationen zur Thematik EPO vorgenommen. Unter der Verwendung von „Citation Report“, Impact-Faktor, H-Index, Kooperationsanalysen und Eingrenzung der Thematik durch Unterbegriffe konnte eine objektiv, kritische Analyse vorgenommen werden.

## Zusammenfassung

### Ergebnisse

Die Analyse hat gezeigt, dass sich die Thematik in den letzten 20 Jahren, seit der erstmaligen Herstellung von rhEPO und dessen klinischer Zulassung, gemessen an der Anzahl der Publikationen, progressiv entwickelt hat. Der Vergleich der zeitlichen Entwicklung der Veröffentlichungen zum Thema Bluttransfusion legt die Beeinflussung dieses Gebietes durch EPO dar. In der Forschung zum Thema EPO dominieren in quantitativer Hinsicht vor allem die USA, gefolgt von Deutschland, Japan, Großbritannien, Italien und Frankreich. Diese Staaten kooperieren gleichzeitig im Rahmen ihrer Forschung am häufigsten untereinander. Der Großteil der Publikationen erscheint in englischer Sprache und in der Publikationsform des „Article“. Die größte Anzahl von Publikationen erscheint in den Fachgebieten „Urologie & Nephrologie“, „Hämatologie“, „Biochemie & molekulare Biochemie“ und „Onkologie“. Zu den produktivsten Autoren gehören „Fisher, JW“, „Goldwasser, E“ und „Jelkmann, W“. Im Unterschied zu den produktivsten Autoren, die hauptsächlich in einigen wenigen Fachgebieten veröffentlichten, ist die Forschung heute auf zahlreiche Fachgebiete erweitert. Zu den renommiertesten Zeitschriften gehören „Blood“, „Kidney International“ und „Experimental Hematology“. Bei den produktivsten Institutionen dominiert die „Harvard Universität“, gefolgt von der „Universität Washington“ und der „Johns Hopkins Universität“.

Die Zitationsanalyse verdeutlicht einen kontinuierlichen Anstieg der Zitationen seit Beginn des Analysezeitraums, während sich die durchschnittliche Zitationsrate in den letzten 10 Jahren verringert hat und 2006 auf dem niedrigsten Stand seit 1955 war. Die Ursache dafür liegt einerseits in der Tatsache begründet, dass Veröffentlichungen, die jüngst publiziert worden sind, tendenziell eine geringere Anzahl von Zitierungen auf sich vereinen als Veröffentlichungen, die 20 Jahre alt sind. Andererseits verdeutlicht diese Entwicklung die Dynamik der Thematik. Allgemein kann man sagen, dass sich die Anzahl der jährlichen Zitationen in den letzten 20 Jahren stärker erhöht hat als die Anzahl der Publikationen, obgleich die Zitationsrate abgefallen ist. Weiterhin ist die Entwicklung der Forschung und das erneute Interesse an der Thematik, seit der Stagnation und Regression der Publikationszahlen Ende der 1990-er Jahre, deutlich an der Tendenzanalyse der Zitationen zu erkennen.

Aus der Analyse in „PubMed“ wird deutlich, dass sich der Großteil der Publikationen auf die Altersgruppen zwischen „19 bis 64 Jahre“ und „Neugeborene“ beziehen. Die

## Zusammenfassung

Veröffentlichungen thematisieren vorzugsweise die Organe/Organsysteme „Niere“, „Knochenmark“, „Immunsystem“, „Hormone“ und „Leber“. In der Analyse zu den Begriffen „EPO“ und „Blut“, kombiniert mit weiteren Unterbegriffen, ergaben sich die meisten Ergebnisse für Begriffe, die direkt mit den Erythrozyten assoziiert sind. An erster Stelle stand hier „Anämie“, gefolgt von „Hämoglobin“ und „Hämatokrit“. Unter herzspezifischen Unterbegriffen, die mit dem Thema EPO in Verbindung stehen, erscheinen die Begriffe „Herzfehler“, „Koronar“ und „Ischämie“ auf den ersten drei Positionen.

## Schlussfolgerung

Es konnte mit der szientometrischen Analyse erstmals die Entwicklung der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur Thematik Erythropoietin seit 1955, insbesondere seit 1985, dargestellt und kritisch objektiv bewertet werden. Dabei wurden quantitative Parameter wie die Anzahl der Publikationen und der Zitationen mit qualitativen Parametern wie dem H-Index und dem Impact-Faktor analysiert und auf dieser Basis verglichen. Besonders auffällig ist, dass „ISI-Web“ die Publikationen ihren Ursprungsländern uneinheitlich zuordnet. Teilweise werden historische Bezeichnungen aufgeführt. So werden für Deutschland in diesem Zusammenhang fünf verschiedene Begriffe geführt. Ein weiteres Problem ergab sich bei der Darstellung der Zitationsrate der Länder. Die Zitationsrate ist ein objektives Bewertungsmittel für die Qualität der Forschungsleistung. Die Analyse ergab für einige Nationen, die gemäß des HDI zu den Ländern mit „mittlerem“ Entwicklungsstand gehören, auffallend hohe Werte, die im Widerspruch zum internationalen Renommee des Landes stehen. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse wurde deutlich, dass diese Länder eine hohe Anzahl von Zitationen auf eine geringe Anzahl von Publikationen vereinen. Deshalb wurde in einer folgenden Analyse der Zitationsrate eine Grenze von mindestens 10 Publikationen eingeführt. Daraufhin ergab sich eine abweichende Rangfolge der Länder.

Die weitere Forschung wird zeigen, ob die Tendenz anhält und weitere therapeutische Ansätze bei der Verwendung von EPO und seinen Analoga erkannt werden oder ob die therapeutischen Möglichkeiten wieder verworfen werden.

### 6 Literaturverzeichnis

1. AHER, S., OHLSSON, A.  
Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants.  
Cochrane Database Syst Rev 3: CD004868 (2006).
2. AKIMOTO, T., KUSANO, E., INABA, T., et al.  
Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway.  
Kidney Int 58: 269-282 (2000).
3. AKIMOTO, T., KUSANO, E., ITO, C., et al.  
Involvement of erythropoietin-induced cytosolic free calcium mobilization in activation of mitogen-activated protein kinase and DNA synthesis in vascular smooth muscle cells.  
J Hypertens 19: 193-202 (2001).
4. AMMARGUELLAT, F., LLOVERA, M., KELLY, P. A., et al.  
Low doses of EPO activate MAP kinases but not JAK2-STAT5 in rat vascular smooth muscle cells.  
Biochem Biophys Res Commun 284: 1031-1038 (2001).
5. ANAGNOSTOU, A., LEE, E. S., KESSIMIAN, N., et al.  
Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells.  
Proc Natl Acad Sci U S A 87: 5978-5982 (1990).
6. BACHMANN, S., LEHIR, M., ECKARDT, K. U.  
Colocalization of Erythropoietin Messenger-Rna and Ecto-5'-Nucleotidase Immunoreactivity in Peritubular Cells of Rat Renal-Cortex Indicates That Fibroblasts Produce Erythropoietin.  
J Histochem Cytochem 41: 335-341 (1993).
7. BALL, R.  
Bibliometrische Analysen - Daten, Fakten und Methoden: Grundwissen  
Bibliometrie für Wissenschaftler, Wissenschaftsmanager,  
Forschungseinrichtungen und Hochschulen.  
Eigenverlag der Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich (2005).
8. BARBONE, F. P., JOHNSON, D. L., FARRELL, F. X., et al.  
New epoetin molecules and novel therapeutic approaches.  
Nephrol Dial Transplant 14 Suppl 2: 80-84 (1999).
9. BARKER, D. J.  
The developmental origins of adult disease.  
J Am Coll Nutr 23: 588S-595S (2004).

## Literaturverzeichnis

10. BATH, P. M., SPRIGG, N.  
Colony stimulating factors (including erythropoietin, granulocyte colony stimulating factor and analogues) for stroke.  
Cochrane Database Syst Rev CD005207 (2007).
11. BATTAGLIA, A., FATTOROSSO, A., PIERELLI, L., et al.  
The fusion protein MEN 11303 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor/erythropoietin) acts as a potent inducer of erythropoiesis.  
Exp Hematol 28: 490-498 (2000).
12. BAZ, R., WALKER, E., CHOUEIRI, T. K., et al.  
Recombinant human erythropoietin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma.  
Acta Haematol 117: 162-167 (2007).
13. BELESLIN-COKIC, B. B., COKIC, V. P., YU, X., et al.  
Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells.  
Blood 104: 2073-2080 (2004).
14. BENARD, H., DANTCHEV, D., GAJDOS, A.  
Effect of rabbit hematopoietin in the normal rat and in the anemic rat.  
C R Seances Soc Biol Fil 148: 1950-1952 (1954).
15. BOER, A. K., DRAYER, A. L., VELLENGA, E.  
cAMP/PKA-mediated regulation of erythropoiesis.  
Leuk Lymphoma 44: 1893-1901 (2003).
16. BOGOYEVITCH, M. A.  
An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection.  
Cardiovasc Res 63: 208-216 (2004).
17. BOISSEL, J. P., LEE, W. R., PRESNELL, S. R., et al.  
Erythropoietin structure-function relationships. Mutant proteins that test a model of tertiary structure.  
J Biol Chem 268: 15983-15993 (1993).
18. BOKEMEYER, C., AAPRO, M. S., COURDI, A., et al.  
EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update.  
Eur J Cancer 43: 258-270 (2007).
19. BONSDORFF, E., JALAVISTA, E.  
A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis.  
Acta Physiol. Scand. 16: 150-170. (1948).
20. BOURKE, P.  
Standard issues in a national bibliometric database: the Australian case.  
Scientometrics 199-207 (1996).

## Literaturverzeichnis

21. BREN, A., KANDUS, A., VARL, J., et al.  
A comparison between epoetin omega and epoetin alfa in the correction of anemia in hemodialysis patients: a prospective, controlled crossover study. *Artif Organs* 26: 91-97 (2002).
22. CALLAHAM, M., WEARS, R. L., WEBER, E.  
Journal prestige, publication bias, and other characteristics associated with citation of published studies in peer-reviewed journals. *JAMA* 287: 2847-2850 (2002).
23. CARBONELL-ESTRANY, X., FIGUERAS-ALOY, J.  
Anaemia of prematurity: treatment with erythropoietin. *Early Hum Dev* 65 Suppl: S63-67 (2001).
24. CARLINI, R. G., ALONZO, E. J., DOMINGUEZ, J., et al.  
Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* 55: 546-553 (1999).
25. CARNOT, C.  
Sur l'activite hemopoietique du serum au cours de la regeneration du sang. *C R Acad Sci.* 143: 384-386 (1906).
26. CASADEVALL, N.  
What is antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA)? *Nephrol Dial Transplant* 20 Suppl 4: iv3-8 (2005).
27. CHIKUMA, M., MASUDA, S., KOBAYASHI, T., et al.  
Tissue-specific regulation of erythropoietin production in the murine kidney, brain, and uterus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E1242-1248 (2000).
28. CHO, J. L., BELMONT, J. M., CHO, C. T.  
Assessing the value of pediatrics journals. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 39: 218-222 (1998).
29. CHOI, D., KIM, M., PARK, J.  
Erythropoietin: physico- and biochemical analysis. *J Chromatogr B Biomed Appl* 687: 189-199 (1996).
30. CHOWDHURY, O. H.  
Human development index: a critique. *Bangladesh Dev Stud* 19: 125-127 (1991).
31. COHEN, J. D.  
Overview of physiology, vascular biology, and mechanisms of hypertension. *J Manag Care Pharm* 13: S6-8 (2007).



## Literaturverzeichnis

32. COPPI, L. C., THOMAZZI, S. M., DE AYRIZONO, M. L., et al.  
Comparative study of eosinophil chemotaxis, adhesion, and degranulation in vitro in ulcerative colitis and Crohn's disease.  
Inflamm Bowel Dis 13: 211-218 (2007).
33. CUMMINGS, M. M.  
Index Medicus, 1879-1979.  
Mil Med 144: 829-830 (1979).
34. DAME, C., FAHNENSTICH, H., FREITAG, P., et al.  
Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue.  
Blood 92: 3218-3225 (1998).
35. DE GROOTE, S. L., DORSCH, J. L.  
Measuring use patterns of online journals and databases.  
J Med Libr Assoc 91: 231-240 (2003).
36. DIGICAYLIOGLU, M., BICHET, S., MARTI, H. H., et al.  
Localization of specific erythropoietin binding sites in defined areas of the mouse brain.  
Proc Natl Acad Sci U S A 92: 3717-3720 (1995).
37. DOHIL, R., HASSALL, E., WADSWORTH, L. D., et al.  
Recombinant human erythropoietin for treatment of anemia of chronic disease in children with Crohn's disease.  
J Pediatr 132: 155-159 (1998).
38. DORDAL, M. S., WANG, F. F., GOLDWASSER, E.  
The role of carbohydrate in erythropoietin action.  
Endocrinology 116: 2293-2299 (1985).
39. DRETTNER, B., SEGLEN, P. O., SIVERTSEN, G.  
[The impact factor as an instrument of allocation. Not accepted by the journals in Scandinavia].  
Lakartidningen 91: 744-745 (1994).
40. DUMONT, J. A., LOW, S. C., PETERS, R. T., et al.  
Monomeric Fc fusions: impact on pharmacokinetic and biological activity of protein therapeutics.  
BioDrugs 20: 151-160 (2006).
41. EASTERBROOK, P. J., BERLIN, J. A., GOPALAN, R., et al.  
Publication bias in clinical research.  
Lancet 337: 867-872 (1991).
42. ECKARDT, K. U., KURTZ, A.  
Regulation of erythropoietin production.  
Eur J Clin Invest 35 Suppl 3: 13-19 (2005).

## Literaturverzeichnis

43. EGGER, M., SMITH, G. D.  
Bias in location and selection of studies.  
BMJ 316: 61-66 (1998).
44. EGRIE, J. C., DWYER, E., BROWNE, J. K., et al.  
Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin.  
Exp Hematol 31: 290-299 (2003).
45. EHRENREICH, H., FISCHER, B., NORRA, C., et al.  
Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis.  
Brain 130: 2577-2588 (2007).
46. ERSLEV, A.  
Humoral regulation of red cell production.  
Blood 8: 349-357 (1953).
47. EYSENBACH, G.  
Peer review and publication of research protocols and proposals: A role for open access journals.  
JMIR 6: 7-9 (2004).
48. FALAGAS, M. E., KAVVADIA, P.  
"Eigenlob": self-citation in biomedical journals.  
FASEB 20: 1039-1042 (2006).
49. FANDREY, J., BUNN, H. F.  
In vivo and in vitro regulation of erythropoietin mRNA: measurement by competitive polymerase chain reaction.  
Blood 81: 617-623 (1993).
50. FERRARIO, E., FERRARI, L., BIDOLI, P., et al.  
Treatment of cancer-related anemia with epoetin alfa: a review.  
Cancer Treat Rev 30: 563-575 (2004).
51. FIORDALISO, F., CHIMENTI, S., STASZEWSKY, L., et al.  
A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury.  
Proc Natl Acad Sci U S A 102: 2046-2051 (2005).
52. FISHER, J. W.  
Erythropoietin: physiology and pharmacology update.  
Exp Biol Med (Maywood) 228: 1-14 (2003).
53. FISHER, M., FRIEDMAN, S. B., STRAUSS, B.  
The effects of blinding on acceptance of research papers by peer review.  
JAMA 272: 143-146 (1994).

## Literaturverzeichnis

54. GARFIELD, E.  
The history and meaning of the journal impact factor.  
JAMA 295: 90-93 (2006a).
55. GARFIELD, E.  
The history and meaning of the journal impact factor.  
JAMA 295: 90-93 (2006b).
56. GASTNER, M. T., NEWMAN, M. E.  
From The Cover: Diffusion-based method for producing density-equalizing maps.  
Proc Natl Acad Sci 101: 7499-7504 (2004).
57. GAUDARD, A., VARLET-MARIE, E., BRESSOLLE, F., et al.  
Drugs for increasing oxygen and their potential use in doping: a review.  
Sports Med 33: 187-212 (2003).
58. GRASSO, G., SFACTERIA, A., MELI, F., et al.  
The role of erythropoietin in neuroprotection: therapeutic perspectives.  
Drug News Perspect 20: 315-320 (2007).
59. GROSS, A. W., LODISH, H. F.  
Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP).  
J Biol Chem 281: 2024-2032 (2006).
60. GRUNFELD, J. F., BARHUM, Y., BLONDHEIM, N., et al.  
Erythropoietin delays disease onset in an amyotrophic lateral sclerosis model.  
Exp Neurol 204: 260-263 (2007).
61. HARRISON, C.  
Peer review, politics and pluralism.  
CESP 7: 357-368 (2004).
62. HENKE, M., LASZIG, R., RUBE, C., et al.  
Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial.  
Lancet 362: 1255-1260 (2003).
63. HIRSCH, J. E.  
An index to quantify an individual's scientific research output.  
Proc Natl Acad Sci U S A 102: 16569-16572 (2005).
64. HOCHREITER, J., NIETSCHE, D., OSWALD, J., et al.  
[Preoperative autologous blood collection under erythropoietin stimulation. Preliminary results in patient selection, erythropoietin dosage and administration].  
Z Orthop Ihre Grenzgeb 130: 519-523 (1992).
65. HORWITZ, N. H.  
The National Library of Medicine.  
Neurosurgery 51: 1304-1312; discussion 1312-1304 (2002).

## Literaturverzeichnis

66. HSIEH, M. M., LINDE, N. S., WYNTER, A., et al.  
HIF prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques. *Blood* 110: 2140-2147 (2007).
67. IOANNIDIS, J. P.  
Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 294: 218-228 (2005).
68. JACOBY, B. E., MURRAY, J., ALTERMAN, I., et al.  
Resource selection for an interdisciplinary field: a methodology. *J Med Libr Assoc* 90: 393-399 (2002).
69. JARSCH, M., BRANDT, M., LANZENDORFER, M., et al.  
Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 81: 63-69 (2008).
70. JELKMANN, W.  
Control of erythropoietin gene expression and its use in medicine. *Methods Enzymol* 435: 179-197 (2007a).
71. JELKMANN, W.  
Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 78: 183-205 (2007b).
72. JOYEUX-FAURE, M.  
Cellular protection by erythropoietin: new therapeutic implications? *J Pharmacol Exp Ther* (2007).
73. KAWASAKI, N., HAISHIMA, Y., OHTA, M., et al.  
Structural analysis of sulfated N-linked oligosaccharides in erythropoietin. *Glycobiology* 11: 1043-1049 (2001).
74. KEATING, N., FOX WETLE, T.  
Editorial: Longevity, Health and Well-being. Issues in Aging in North America. *J Nutr Health Aging* 12: 99-100 (2008).
75. KICMAN, A. T., COWAN, D. A.  
Peptide hormones and sport: misuse and detection. *Br Med Bull* 48: 496-517 (1992).
76. LABAND, D. N., PIETTE, M. J.  
A citation analysis of the impact of blinded peer review. *JAMA* 272: 147-149 (1994).
77. LACOMBE, C., MAYEUX, P.  
The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 14 Suppl 2: 22-28 (1999).

## Literaturverzeichnis

78. LAPPIN, T. R., MAXWELL, A. P., JOHNSTON, P. G.  
EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions.  
Stem Cells 20: 485-492 (2002).
79. LEE-HUANG, S.  
Cloning and expression of human erythropoietin cDNA in Escherichia coli.  
Proc Natl Acad Sci U S A 81: 2708-2712 (1984).
80. LEE, D. E., SON, W., HA, B. J., et al.  
The prolonged half-lives of new erythropoietin derivatives via peptide addition.  
Biochem Biophys Res Commun 339: 380-385 (2006).
81. LEIST, M., GHEZZI, P., GRASSO, G., et al.  
Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic.  
Science 305: 239-242 (2004).
82. LEVIN, N.  
Management of blood pressure changes during recombinant human erythropoietin therapy.  
Semin Nephrol 9: 16-20 (1989).
83. LEWARTOWSKI, B.  
Erythropoietin in the treatment of heart failure and ischemia.  
Kardiol Pol 65: 192-197 (2007).
84. LEYLAND-JONES, B., SEMIGLAZOV, V., PAWLICKI, M., et al.  
Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study.  
J Clin Oncol 23: 5960-5972 (2005).
85. LIN, F.  
DNA sequences encoding erythropoietin.  
US-Patent 4,703,008 (1984).
86. LIN, F. K., LAI, P. H., SMALLING, R., et al.  
Cloning and Expression of Monkey and Human Erythropoietin Gene.  
Experimental Hematology 12: 357-357 (1984).
87. LIN, F. K., SUGGS, S., LIN, C. H., et al.  
Cloning and Expression of the Human Erythropoietin Gene.  
PNAS 82: 7580-7584 (1985).
88. LIU, Z., STOLL, V. S., DEVRIES, P. J., et al.  
A potent erythropoietin-mimicking human antibody interacts through a novel binding site.  
Blood 110: 2408-2413 (2007).

## Literaturverzeichnis

89. LONG, D. L., DOHERTY, D. H., EISENBERG, S. P., et al.  
Design of homogeneous, monopegylated erythropoietin analogs with preserved in vitro bioactivity.  
Exp Hematol 34: 697-704 (2006).
90. LUCAS, C., CARRERA, F., JORGE, C., et al.  
Effectiveness of weekly darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of HIV-infected haemodialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant 21: 3202-3206 (2006).
91. LUFT, F. C.  
Erythropoietin and arterial hypertension.  
Clin Nephrol 53: S61-64 (2000).
92. MACDOUGALL, I. C.  
Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks.  
Nephrol Dial Transplant 20 Suppl 4: iv9-15 (2005).
93. MARTI, H. H., WENGER, R. H., RIVAS, L. A., et al.  
Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain.  
Eur J Neurosci 8: 666-676 (1996).
94. MARTIN, K. J.  
The first human cell line-derived erythropoietin, epoetin-delta (Dynepo), in the management of anemia in patients with chronic kidney disease.  
Clin Nephrol 68: 26-31 (2007).
95. MARXSEN, J. H., STENGEL, P., DOEGE, K., et al.  
Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes its degradation by induction of HIF- $\alpha$ -prolyl-4-hydroxylases.  
Biochem J 381: 761-767 (2004).
96. MERTON, R. K.  
The Matthew Effect in Science: The reward and communication systems of science are considered.  
Science 159: 56-63 (1968).
97. MINUTO, F., BARRECA, A., MELIOLI, G.  
Indirect evidence of hormone abuse. Proof of doping?  
J Endocrinol Invest 26: 919-923 (2003).
98. MIYAKE, T., KUNG, C. K., GOLDWASSER, E.  
Purification of human erythropoietin.  
J Biol Chem 252: 5558-5564 (1977).
99. MORENO MILLAN, E.  
Human development index (HDI) as an indicator of the socioeconomic factors of health in Spain.  
Med Clin (Barc) 129: 557; author reply 557-558 (2007).

## Literaturverzeichnis

100. MORISHITA, E., MASUDA, S., NAGAO, M., et al.  
Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death.  
*Neuroscience* 76: 105-116 (1997).
101. MORRISON, J.  
The case for open peer review.  
*Medical Education* 40: 830-831 (2006).
102. NANGAKU, M., ECKARDT, K. U.  
Pathogenesis of renal anemia.  
*Semin Nephrol* 26: 261-268 (2006).
103. NARHI, L. O., ARAKAWA, T., AOKI, K. H., et al.  
The effect of carbohydrate on the structure and stability of erythropoietin.  
*J Biol Chem* 266: 23022-23026 (1991).
104. NIEMINEN, P., ISOHANNI, M.  
Bias against European journals in medical publication Databases.  
*Lancet* 353: 1592 (1999).
105. OGDEN, D. A.  
Monitoring considerations in recombinant human erythropoietin therapy.  
*Semin Nephrol* 9: 12-15 (1989).
106. PARISOTTO, R., GORE, C. J., EMSLIE, K. R., et al.  
A novel method utilising markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes.  
*Haematologica* 85: 564-572 (2000).
107. PASCUAL, J. A., BELALCAZAR, V., DE BOLOS, C., et al.  
Recombinant erythropoietin and analogues: a challenge for doping control.  
*Ther Drug Monit* 26: 175-179 (2004).
108. PHARAON, S.  
Open peer review: a route to democracy.  
*JRSM* 100: 9-9 (2007).
109. PIASCIK, P.  
Seven new biologic agents approved in 2001.  
*J Am Pharm Assoc (Wash)* 42: 124-125 (2002).
110. PUDOVKIN AI., G. E.  
Rank-normalized impact factor: a way to compare journal performance across subject categories.  
*ASIS&T* 507-515 (2004).

## Literaturverzeichnis

111. RAVNSKOV, U.  
Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome.  
BMJ 305: 15-19 (1992).
112. RECNY, M. A., SCOBLE, H. A., KIM, Y.  
Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. Identification of des-arginine 166 erythropoietin.  
J Biol Chem 262: 17156-17163 (1987).
113. RICHARDSON, D., BARTLETT, C., WILL, E. J.  
Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients.  
Am J Kidney Dis 38: 109-117 (2001).
114. SAN MIGUEL, J. F., GARCIA-SANZ, R.  
Recombinant human erythropoietin in the anaemia of multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma.  
Med Oncol 15 Suppl 1: S29-34 (1998).
115. SASAKI, H., BOTHNER, B., DELL, A., et al.  
Carbohydrate structure of erythropoietin expressed in Chinese hamster ovary cells by a human erythropoietin cDNA.  
J Biol Chem 262: 12059-12076 (1987).
116. SASAKI, H., OCHI, N., DELL, A., et al.  
Site-specific glycosylation of human recombinant erythropoietin: analysis of glycopeptides or peptides at each glycosylation site by fast atom bombardment mass spectrometry.  
Biochemistry 27: 8618-8626 (1988).
117. SASAKI, R., MASUDA, S., NAGAO, M.  
Pleiotropic functions and tissue-specific expression of erythropoietin.  
News Physiol Sci 16: 110-113 (2001).
118. SCHEEN, A. J.  
Pharma-clinics. Doping with erythropoietin or the misuse of therapeutic advances.  
Rev Med Liege 53: 499-502 (1998).
119. SCHIMMENTI, L. A., BLECHERT, G., HARRIS, K. W., et al.  
Localization of an essential ligand binding determinant of the human erythropoietin receptor to a domain N-terminal to the WSXWS motif: implications for soluble receptor function.  
Exp Hematol 23: 1341-1346 (1995).
120. SCHWARTZENBERG, S., KEREN, G., GEORGE, J.  
Erythropoietin as a protective agent in myocardial ischemia.  
Harefuah 145: 380-383, 396 (2006).



## Literaturverzeichnis

121. SEGLEN, P. O.  
Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research.  
BMJ 314: 498-502 (1997).
122. SEGURA, J., PASCUAL, J. A., GUTIERREZ-GALLEGO, R.  
Procedures for monitoring recombinant erythropoietin and analogues in doping control.  
Anal Bioanal Chem 388: 1521-1529 (2007).
123. SEMENZA, G. L.  
Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway.  
Sci STKE 2007: cm8 (2007).
124. SEMENZATO, G., RIZZATO, G., AGOSTINI, C.  
Impact factor as measure of scientific quality.  
Am J Respir Crit Care Med 169: 1070; author reply 1070-1071 (2004).
125. SHARMA, S. D.  
Making the Human Development Index (HDI) gender-sensitive.  
Gend Dev 5: 60-61 (1997).
126. SINGH, R., SINGH, S.  
Research and doctors.  
Lancet 344: 546 (1994).
127. SOCCIO, M., D'AMBROSIO, C., DE CATERINA, R.  
Hemolysis following valve surgery]  
Ital Heart J Suppl 4: 807-813 (2003).
128. SOUTHERN, E.  
Southern blotting.  
Nat Protoc 1: 518-525 (2006).
129. STOCKMANN, C., FANDREY, J.  
Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression.  
Clin Exp Pharmacol Physiol 33: 968-979 (2006).
130. STRIPPOLI, G. F., NAVANEETHAN, S. D., CRAIG, J. C.  
Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease.  
Cochrane Database Syst Rev CD003967 (2006).
131. STUBIGER, G., MARCHETTI, M., NAGANO, M., et al.  
Characterization of N- and O-glycopeptides of recombinant human erythropoietins as potential biomarkers for doping analysis by means of microscale sample purification combined with MALDI-TOF and quadrupole IT/RTOF mass spectrometry.  
J Sep Sci 28: 1764-1778 (2005).

## Literaturverzeichnis

132. SUZUKI, K., NAKAJI, S., YAMADA, M., et al.  
Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics.  
Exerc Immunol Rev 8: 6-48 (2002).
133. SYTKOWSKI, A. J.  
Does erythropoietin have a dark side? Epo signaling and cancer cells.  
Sci STKE 2007: pe38 (2007).
134. TAN, C. C., ECKARDT, K. U., FIRTH, J. D., et al.  
Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to  
graded anemia and hypoxia.  
Am J Physiol 263: F474-481 (1992).
135. TARNG, D. C., HUANG, T. P., CHEN, T. W., et al.  
Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload.  
Kidney Int Suppl 69: S107-118 (1999).
136. TAUBES, G.  
Measure for measure in science.  
Science 260: 884-886 (1993).
137. THORLING, E. B., ERSLEV, A. J.  
The "tissue" tension of oxygen and its relation to hematocrit and erythropoiesis.  
Blood 31: 332-343 (1968).
138. TRAMER, M. R., REYNOLDS, D. J., MOORE, R. A., et al.  
Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study.  
BMJ 315: 635-640 (1997).
139. TSUTSUI, H., SUGIOKA, Y., TAKAKU, F., et al.  
A double-blind dose ranging study of weekly subcutaneous administration of  
rHuEPO (KRN5702) on post-phlebotomy anemia of patients scheduled for  
predeposit autologous blood transfusion (multicenter late PhII study).  
Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi 67: 919-934 (1993).
140. ULMAN, I.  
The role of erythropoietin in erythropoiesis regulation in fetuses and newborn  
infants.  
Ginekol Pol 67: 205-209 (1996).
141. VAN DER MEER, P., VOORS, A. A., LIPSIC, E., et al.  
Erythropoietin in cardiovascular diseases.  
Eur Heart J 25: 285-291 (2004).
142. VAN ROOYEN, S., GODLEE, F., EVANS, S., et al.  
Effect of open peer review on quality of reviews and on reviewers'  
recommendations: a randomised trial.  
BMJ 318: 23-27 (1999).

## Literaturverzeichnis

143. VAN ROOYEN, S., GODLEE, F., EVANS, S., et al.  
Effect of blinding and unmasking on the quality of peer review: a randomized trial.  
JAMA 280: 234-237 (1998).
144. VOGEL, V., KRAMER, H. J., BACKER, A., et al.  
Effects of erythropoietin on endothelin-1 synthesis and the cellular calcium messenger system in vascular endothelial cells.  
Am J Hypertens 10: 289-296 (1997).
145. WASLEY, L. C., TIMONY, G., MURTHA, P., et al.  
The importance of N- and O-linked oligosaccharides for the biosynthesis and in vitro and in vivo biologic activities of erythropoietin.  
Blood 77: 2624-2632 (1991).
146. WATKINS, P. C., EDDY, R., HOFFMAN, N., et al.  
Regional assignment of the erythropoietin gene to human chromosome region 7pter---q22.  
Cytogenet Cell Genet 42: 214-218 (1986).
147. WEISS, G.  
Iron, infection and anemia--a classical triad.  
Wien Klin Wochenschr 114: 357-367 (2002).
148. WELLER, A.  
Editorial peer review, its strengths and weaknesses (vol 23, pg 37, 2001).  
Library & Information Science Research 24: 305-305 (2002).
149. WENDL, M. C.  
H-index: however ranked, citations need context.  
Nature 449: 403 (2007).
150. WIECEK, A., NIESZPOREK, T., CHUDEK, J.  
Perspectives in the treatment of renal anaemia new concepts and new drugs.  
Prilozi 28: 225-237 (2007).
151. YANG, M., BUTLER, M.  
Effect of ammonia on the glycosylation of human recombinant erythropoietin in culture.  
Biotechnol Prog 16: 751-759 (2000).
152. YOSHIMURA, A., ARAI, K.  
Physician Education: The Erythropoietin Receptor and Signal Transduction.  
Oncologist 1: 337-339 (1996).
153. YOSHIMURA, A., ZIMMERS, T., NEUMANN, D., et al.  
Mutations in the Trp-Ser-X-Trp-Ser motif of the erythropoietin receptor abolish processing, ligand binding, and activation of the receptor.  
J Biol Chem 267: 11619-11625 (1992).

## Literaturverzeichnis

154. ZIELINSKI, C.  
New equities of information in an electronic age.  
BMJ 310: 1480-1481 (1995).

### 7 Veröffentlichungen

#### Veröffentlichungen zum Thema der Dissertation

##### **Originalarbeiten**

Norman Schöffel, Julia-Annik Börger, David Quarcoo, Christian Scutaru, David A. Groneberg.  
Erythropoietin – State of Science.  
Eingereicht (2008).

Norman Schöffel, Julia-Annik Börger, Christian Scutaru, David Quarcoo, David A. Groneberg.  
Erythropoietin: density-equalizing mapping and output benchmarking.  
Eingereicht (2008).

##### **Abstracts**

Norman Schöffel.  
Erythropoietin: density-equalizing mapping and output benchmarking.  
Eur Resp. J. Im Druck (2008).

#### Weitere Veröffentlichungen

##### **Originalarbeiten**

Norman Schöffel, Theresa Senff, Andres de Roux, Thorsten T. Bauer, David A. Groneberg.  
Normobare Hypoxie: Aktuelle Implikationen für Pneumologie und Leistungsdiagnostik.  
Pneumologie (2008).

Norman Schöffel, Julia-Annik Börger, David Quarcoo, Christian Scutaru, David Groneberg.  
Sports: density-equalizing mapping and output benchmarking.  
Eingereicht (2008).

### **8 Lebenslauf**

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

## Danksagung

### 9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr .h.c. David Groneberg danke ich für die Überlassung des Themas. Durch seine intensive und freundschaftliche Betreuung hat er mich an das Gebiet der Sportmedizin herangeführt und fördert mich zudem an der Weiterarbeit zu Projekten im Rahmen der Sportmedizin. Daneben hat er mich durch die Mitarbeit an seinen Büchern für andere Gebiete der Arbeitsmedizin interessiert.

Frau Carolin Kreiter, Frau Hanna Zell, Frau Stefanie Mache, Frau Nina Jankowiak, Herrn Niko Neye, Frau Julia-Annik Börger und Herrn Dr. David Quarcoo danke ich für ihre konstruktive Unterstützung und Zusammenarbeit während der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Dipl.-Ing. Christian Scutaru danke ich für die Unterstützung bei informatischen Fragen und Problemen, sowie für die Bereitstellung der Programme zur Anfertigung der Kartenanamorphoten und Kooperationsanalysen.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die immerwährende Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit bedanken.

## **Selbständigkeitserklärung**

### **10 Selbstständigkeitserklärung**

Ich, Norman Schöffel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erythropoietin: Qualitative und quantitative Analyse nach szientometrischen Gesichtspunkten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 03.06.2008

Norman Schöffel