

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

DISSERTATION

**Clostridium botulinum und seine Toxine –  
szientometrische Analyse zur Relevanz als Bakterium,  
Therapeutikum und Biowaffe**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Uibel

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. h. c. mult. D. Groneberg
2. Priv.-Doz. Dr. med. V. Harth
3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Kütting

Datum der Promotion: 19.11.2010

*Meiner Familie*

## Inhaltsübersicht

Inhaltsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Tabellenverzeichnis.....	XIII
Abkürzungsverzeichnis.....	XIV
1 Einleitung.....	1
1.1 Historischer Hintergrund.....	1
1.2 Mikrobiologische Taxonomie.....	6
1.3 Subtypen, Wirkmechanismen und Effekt der Botulinumtoxine.....	6
1.4 Erkrankung: Botulismus.....	10
1.5 Botulinumtoxine in der Therapie.....	17
1.6 Botulinumtoxin als biologischer Kampfstoff.....	26
2 Ziele und Fragestellung.....	29
3 Material und Methoden.....	31
3.1 Datenquellen.....	31
3.2 Bewertungsinstrumente.....	33
3.3 Darstellungen.....	34
3.4 Suchstrategie und Datenerhebung.....	36
3.5 Analysen zur Publikationsaktivität.....	37
3.6 Analyse der Publikationsorgane.....	39
3.7 Autorenanalysen.....	40
3.8 Länderspezifische Analysen.....	41
3.9 Kooperationsanalysen.....	42
3.10 Analysen zur Rezeption.....	43
4 Ergebnisse.....	46
4.1 Analysen zur Publikationsaktivität.....	46
4.2 Autorenanalysen.....	59
4.3 Länderspezifische Analysen.....	67
4.4 Kooperationsanalysen.....	74
4.5 Analysen zur Rezeption.....	81
5 Diskussion.....	94
5.1 Methodische Diskussion.....	94

5.2	Inhaltliche Diskussion .....	101
6	Zusammenfassung .....	116
7	Summary .....	118
8	Literaturverzeichnis.....	120
9	Lebenslauf .....	127
10	Eigene Veröffentlichungen.....	128
11	Danksagung.....	129
12	Eidesstattliche Erklärung .....	130

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Historischer Hintergrund .....	1
1.1.1	Ungewißheit, Empirie, Entdeckerzeiten .....	1
1.1.2	Botulinumtoxine – Forschung und erste Anwendungen bis heute .....	4
1.2	Mikrobiologische Taxonomie .....	6
1.3	Subtypen, Wirkmechanismen und Effekt der Botulinumtoxine.....	6
1.4	Erkrankung: Botulismus .....	10
1.4.1	Formen des Botulismus .....	11
1.4.1.1	Klassischer Botulismus .....	11
1.4.1.2	Wundbotulismus .....	13
1.4.1.3	Säuglingsbotulismus .....	13
1.4.1.4	Versteckter Botulismus (engl. „hidden“) .....	14
1.4.1.5	Versehentlicher Botulismus (engl. „inadvertent“) .....	15
1.4.1.6	Inhalativer Botulismus .....	15
1.4.2	Diagnostik, Therapie, Prävention .....	15
1.5	Botulinumtoxine in der Therapie .....	17
1.5.1	Präparate in der Übersicht .....	18
1.5.2	Label / Off Label Use und Dosierungen .....	20
1.5.2.1	Blepharospasmus und hemifasziale dystone Bewegungsabläufe	20
1.5.2.2	Idiopathischer Torticollis spasmodicus.....	20
1.5.2.3	Fokale Spastizität bei infantiler Zerebralparese .....	21
1.5.2.4	Fokale Spastizität der oberen Extremität infolge eines Schlaganfalls .....	21
1.5.2.5	Primäre Hyperhidrosis axillaris.....	21
1.5.2.6	Glabellafalten .....	21
1.5.2.7	Wirkverläufe .....	22
1.5.2.8	Off label use.....	22
1.5.3	Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Resistenzen.....	23
1.6	Botulinumtoxin als biologischer Kampfstoff.....	26
2	Ziele und Fragestellung .....	29
3	Material und Methoden .....	31

3.1	Datenquellen.....	31
3.1.1	Institute for Scientific Information .....	31
3.1.1.1	ISI - Web of Science .....	31
3.1.1.2	MeSH-Datenbank der MEDLINE-Online-Datenbank .....	32
3.2	Bewertungsinstrumente .....	33
3.2.1	Impact Faktor .....	33
3.2.2	h-Index.....	34
3.3	Darstellungen.....	34
3.3.1	Diagramme .....	34
3.3.2	Kartenanamorphoten .....	35
3.4	Suchstrategie und Datenerhebung .....	36
3.5	Analysen zur Publikationsaktivität.....	37
3.5.1	Analyse der Veröffentlichungen nach Publikationsjahren .....	37
3.5.2	Analyse der Publikationen nach Erscheinungsform .....	37
3.5.3	Analyse der Sprachen.....	38
3.5.4	Analyse der Größe des Literaturverzeichnisses (1964-2008) .....	39
3.5.5	Analyse zugeordneter Fachbereiche .....	39
3.6	Analyse der Publikationsorgane .....	39
3.7	Autorenanalysen .....	40
3.7.1	Analyse der Anzahl der Autoren pro Artikel .....	40
3.7.2	Analyse der 15 produktivsten Autoren nach Anzahl publizierter Artikel sowie Art der Autorenschaft.....	40
3.7.3	Analyse der am häufigsten zitierten Autoren .....	40
3.7.4	Die produktivsten Autoren und deren Zitationsraten .....	40
3.7.5	Die produktivsten Autoren und Betrachtung von h-Indices .....	41
3.8	Länderspezifische Analysen .....	41
3.8.1	Analyse der Anzahl der Publikationen pro Herkunftsland .....	41
3.8.2	Analyse der Institutionen pro Herkunftsland .....	42
3.9	Kooperationsanalysen .....	42
3.9.1	Kooperationsartikel absolut und im zeitlichen Verlauf.....	42
3.9.2	Kooperationsanalyse zwischen Ländern.....	42
3.9.3	Kooperationsanalysen zwischen Institutionen .....	43
3.9.4	Kooperationsanalysen zwischen Autoren .....	43
3.10	Analysen zur Rezeption .....	43

3.10.1 Gesamtzahl der Zitationen .....	44
3.10.2 Zitierungen nach Publikations- sowie Zitationsjahr .....	44
3.10.3 Zitationsrate nach Publikationsjahr .....	44
3.10.4 Analyse des Lebenszyklus der Zitationen .....	44
3.10.5 Zitierungen und Zitationsraten der Publikationen im Ländervergleich .....	45
3.10.6 Zeitschriftenanalyse nach Produktivität, Zitationen, Zitationsraten und Impact-Faktoren.....	45
3.10.7 Analyse der am häufigsten zitierten Artikel .....	45
4 Ergebnisse .....	46
4.1 Analysen zur Publikationsaktivität.....	46
4.1.1 Veröffentlichungen nach Publikationsjahren .....	46
4.1.2 Erscheinungsform der Publikationen .....	47
4.1.2.1 Verteilung der Publikationsformen insgesamt.....	47
4.1.2.2 Die häufigsten Publikationsformen im zeitlichen Verlauf.....	48
4.1.3 Analyse der Sprachen.....	49
4.1.3.1 Sprachverwendung insgesamt.....	49
4.1.3.2 Zeitlicher Verlauf der Sprachverwendung (Top 3 Sprachen) .....	50
4.1.4 Analyse der Größe des Literaturverzeichnisses (1964-2008) .....	52
4.1.5 Fachzuordnung der Publikationen .....	54
4.1.5.1 Häufigste Fachbereiche und Zitierungen .....	54
4.1.5.2 Schwerpunktfachbereiche der produktivsten Länder .....	55
4.1.5.3 Fachbereiche im zeitlichen Verlauf (1985 – 2008).....	56
4.1.5.4 Häufigste Kombinationen von Fachbereichen.....	58
4.2 Autorenanalysen .....	59
4.2.1 Durchschnittliche Autorenanzahl pro Artikel im zeitlichen Verlauf .....	60
4.2.2 Die produktivsten Autoren nach Anzahl publizierter Artikel.....	61
4.2.3 Die produktivsten Autoren nach Art der Autorenschaft .....	62
4.2.4 Analyse der am häufigsten zitierten Autoren .....	63
4.2.5 Die produktivsten Autoren und deren Zitationsraten .....	65
4.2.6 Die produktivsten Autoren und deren h-Indices .....	66
4.3 Länderspezifische Analysen .....	67
4.3.1 Gesamtpublikationen nach Herkunftsland .....	67
4.3.2 Einzel- und Kooperationsartikel der publikationsstärksten Nationen .....	69
4.3.3 Anzahl der Institutionen pro Land .....	71



4.3.4	Publikationsstärkste Institutionen weltweit .....	71
4.3.5	Meistzitierteste Institutionen weltweit .....	73
4.4	Kooperationsanalysen .....	74
4.4.1	Länderkooperationsanalysen .....	74
4.4.1.1	Zeitliche Entwicklung der Kooperationsartikel (1972 – 2008).....	74
4.4.1.2	Kooperationsartikel nach Anzahl der Kooperationspartner .....	75
4.4.1.3	Länderkooperationen nach Artikelanzahl .....	76
4.4.1.4	Kooperationen zwischen benachbarten Ländern (1972 - 2008)...	78
4.4.2	Kooperationsanalysen zwischen Institutionen .....	79
4.4.3	Kooperationsanalysen zwischen Autoren .....	80
4.5	Analysen zur Rezeption .....	81
4.5.1	Gesamtzahl der Zitationen .....	82
4.5.2	Zitierungen nach Publikationsjahren .....	82
4.5.3	Zitierungen nach Zitationsjahren (1955 – 2008) .....	83
4.5.4	Durchschnittliche Zitationsraten nach Publikationsjahren .....	84
4.5.5	Durchschnittliche Literaturhalbwertszeit.....	85
4.5.6	Zitate und Zitationsraten der Publikationen im Ländervergleich .....	86
4.5.7	Die produktivsten Zeitschriften sowie deren Zitationen, Zitationsraten und Impact-Faktoren.....	88
4.5.8	Am häufigsten zitierte Artikel .....	92
5	Diskussion .....	94
5.1	Methodische Diskussion .....	94
5.1.1	Datenquelle, Suchstrategie und Untersuchungszeitraum .....	94
5.1.2	Unkorrekte oder unvollständige bibliographische Angaben .....	96
5.1.3	Peer Review Verfahren.....	97
5.1.4	Datenbank und Sprache .....	97
5.1.5	Szientometrische Qualitätskriterien wissenschaftlichen Arbeitens.....	98
5.1.5.1	Zitationsanalysen, Hirsch- und Impact Faktoren .....	98
5.1.6	Länderzuordnung der Autoren und Kooperationsanalysen.....	101
5.2	Inhaltliche Diskussion .....	101
5.2.1	Zur wissenschaftlichen Publikationsaktivität in der zeitlichen Entwicklung ...	101
5.2.1.1	Publikationsvolumen / -formen, Literaturverzeichnis und Autorenanzahl.....	101
5.2.1.2	Bedeutung von Englisch als Wissenschaftssprache .....	103

5.2.1.3	Fachbereiche .....	103
5.2.1.4	Zeitschriften .....	105
5.2.2	Produktivität, wissenschaftliche Resonanz und Kooperationen der Autoren	106
5.2.3	Internationales Publikationsaufkommen, Institutionen und Kooperationen ...	109
5.2.4	Zur Rezeption der Veröffentlichungen .....	112
5.2.4.1	Am häufigsten zitierte Artikel.....	114
6	Zusammenfassung .....	116
7	Summary .....	118
8	Literaturverzeichnis.....	120
9	Lebenslauf .....	127
10	Eigene Veröffentlichungen.....	128
11	Danksagung.....	129
12	Eidesstattliche Erklärung .....	130

## Abbildungsverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Aufbau Botulinumtoxin) .....	8
Abbildung 2 (SNARE - BoNT Interaktionen) .....	9
Abbildung 3 (Bsp. Weltkarte und Kartenanamorphote) .....	35
Abbildung 4 (Anzahl Artikel im zeitlichen Verlauf) .....	46
Abbildung 5 (Publikationsformen) .....	48
Abbildung 6 (Publikationsformen im zeitlichen Verlauf) .....	48
Abbildung 7 (Publikationssprachen) .....	49
Abbildung 8 (Publikationssprache Englisch im zeitlichen Verlauf) .....	51
Abbildung 9 (Publikationssprache Deutsch im zeitlichen Verlauf) .....	51
Abbildung 10 (Publikationssprache Französisch im zeitlichen Verlauf) .....	52
Abbildung 11 (Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses (1964-2008)) ....	52
Abbildung 12 (Top 15 Fachzuordnungen mit Zitierungen) .....	54
Abbildung 13 (Schwerpunktfachbereiche der produktivsten Länder) .....	55
Abbildung 14 (Zugeordnete Fachbereiche der Artikel im zeitlichen Verlauf) .....	57
Abbildung 15 (Häufigste Kombinationen von Fachbereichen) .....	59
Abbildung 16 (Durchschnittliche Anzahl Autoren pro Artikel (1924-2008)) .....	60
Abbildung 17 (Top 15 produktivste Autoren nach Anzahl publizierter Artikel) .....	61
Abbildung 18 (Autorenschaften der 15 produktivsten Autoren) .....	62
Abbildung 19 (Top 15 Autoren nach Anzahl erhaltener Zitate) .....	64
Abbildung 20 (15 produktivste Autoren und deren Zitationsraten) .....	65
Abbildung 21 (15 produktivste Autoren und deren h-Indices) .....	66
Abbildung 22 (Autoren mit h-Indices größer 20) .....	67
Abbildung 23 (Länder mit >100 Publikationen) .....	68
Abbildung 24 (Kartenanamorphote: Publikationsanzahl) .....	69
Abbildung 25 (Einzel- und Kooperationsartikel der publikationsstärksten Länder) ...	70
Abbildung 26 (Anzahl der Artikel und Institutionen pro Land) .....	71
Abbildung 27 (Top 10 Institutionen nach Anzahl veröffentlichter Artikel) .....	72
Abbildung 28 (Top 10 Institutionen nach erhaltenen Zitierungen) .....	73
Abbildung 29 (Zeitliche Verteilung der Kooperationsartikel 1972 - 2008) .....	74
Abbildung 30 (Kooperationsartikel nach Anzahl der Kooperationspartner ) .....	75
Abbildung 31 (Länderkooperationen nach Artikelanzahl) .....	77
Abbildung 32 (Kooperationen zwischen benachbarten Ländern) .....	78
Abbildung 33 (Kooperationen zwischen Institutionen) .....	79

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 34 (Kooperationen zwischen Autoren).....	81
Abbildung 35 (Zitierungen nach Publikationsjahr) .....	82
Abbildung 36 (Zitierungen nach Zitationsjahr) .....	83
Abbildung 37 (Verlauf der durchschnittlichen Zitationsrate).....	84
Abbildung 38 (Durchschnittliche Literaturhalbwertszeit) .....	85
Abbildung 39 (Kartenanamorphote: Anzahl der Zitationen).....	87
Abbildung 40 (Kartenanamorphote: Zitationsrate) .....	88
Abbildung 41 (Top 15 Zeitschriften nach Anzahl publizierter Artikel).....	89
Abbildung 42 (Publikationsstärkste Zeitschriften und Impact Faktoren) .....	90
Abbildung 43 (Top 15 Zeitschriften nach Anzahl erhaltener Zitate).....	91
Abbildung 44 (Top 15 Zeitschriften nach Anzahl erhaltener Zitate und Impact Faktoren) .....	92

## Tabellenverzeichnis

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 (Klinik: Klassischer Botulismus) .....	12
Tabelle 2 (Klinik: Infantiler Botulismus).....	14
Tabelle 3 (DD zum Botulismus).....	16
Tabelle 4 (Botulinumtoxin-Präparate) .....	19
Tabelle 5 (BoNT Wirkungseintritt, -maximum, -dauer).....	22
Tabelle 6 (Unerwünschte Wirkungen BoNT-Therapie) .....	24
Tabelle 7 (Relevante Tags ISI-Web of Knowledge).....	36
Tabelle 8 (Dokumentart: Weitere).....	38
Tabelle 9 (Publikationssprache: Weitere) .....	38
Tabelle 10 (Am häufigsten zitierte Artikel (TOP 10)) .....	93

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
BoNT	Botulinum Neurotoxin
BTX	Botulinumtoxin
BTX A	Botulinumtoxin A
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIDRAP	Center for Infectious Disease Research and Policy
DD	Differentialdiagnose
FDA	Food and Drug Administration
ISI	Institute for Scientific Information
JCR	Journal Citation Report
JIF	Journal Impact Factor
kDa	Kilo-Dalton
MU	mouse unit
NCBI	National Center for Biotechnology Information
OSS	US Office of Strategic Services
WoS	Web of Science

### 1 Einleitung

Bei der hier vorliegenden szientometrischen Analyse zum Bakterium *Clostridium botulinum* und seiner Toxine handelt es sich um einen in vielfacher Hinsicht bemerkenswerten Organismus:

Zum einen kann an ihm exemplarisch die Historie empirischer, naturwissenschaftlicher Forschung nachgezeichnet werden, zum anderen bedürfen er und seine Exotoxine Aufmerksamkeit als Erreger der Botulismus genannten Erkrankung, die schwere bis unbehandelt tödliche Verläufe präsentieren kann. Das Botulinumtoxin (BTX), welches in 7 verschiedenen Serotypen vorliegt, ist das bis heute stärkste bekannte Toxin und da der Erreger ubiquitär vorkommt und leicht zu züchten ist, rangiert er in der Liste potentiell bioterroristisch zu verwendender Kampfstoffe in der obersten Kategorie A. Seine Janusköpfigkeit besteht darin, dass dieses tödliche Toxin, insbesondere der Subtyp A (auch bekannt als Botox®), seit etwa drei Jahrzehnten in der Medizin therapeutisch erfolgreich Anwendung findet und die Anwendungsbereiche stetig Erweiterungen erfahren.

So spannt sich zu *Clostridium botulinum* ein Feld auf zwischen mikrobiologischer Taxonomie, klinischer Relevanz als Erreger, therapeutischer Option in der Anwendung und potentieller Bedrohungsszenarien als biologischer Kampfstoff, zu welchem bislang noch keine exakte szientometrische Analyse vorliegt.

#### 1.1 Historischer Hintergrund

##### 1.1.1 Ungewissheit, Empirie, Entdeckerzeiten

Das Bakterium *Clostridium botulinum* und die von ihm ausgelöste Erkrankung, als Botulismus bezeichnet, begleitet die Menschheit wahrscheinlich schon so lange, wie diese versucht, Lebensmittel aufzubewahren und zu konservieren. Hierbei waren die unterschiedlichsten Techniken in den Regionen der Welt mal mehr, mal weniger prädisponiert, um nach unserem heutigen Wissen günstige Bedingungen für *Clostridium botulinum* und dessen Vermehrung zu schaffen. Beispielhaft seien dafür die Jahrhunderte alten Traditionen der Lagerung gepökelter Schinken in Fässern in Frankreich oder der Verzehr nur halb getrockneter Heringe im baltischen Raum zu nennen, ebenso wie der skandinavische Brauch, Fische zu fermentieren oder Würste in Alpenländern an Hüttendecken zu hängen (Erbguth 2004).

## Einleitung

Inwieweit jedoch zwischen der Nahrungsaufnahme und einem sich plötzlich anschließenden Tod durch paralytische Lähmungserscheinungen bereits in antiken Zeiten ein Zusammenhang hergestellt wurde, lässt sich heute aufgrund der spärlichen Quellenlage nur schwer rekonstruieren. Es ist allerdings anzunehmen, dass auch religiöse Lebensmittelvorschriften zur richtigen Zubereitung und Lagerung der Angst vor Vergiftungen erwachsen.

Heute wird angenommen, dass es sich bei einigen antiken Fallbeschreibungen von Tollkirschvergiftungen (*Atropa belladonna*) vermutlich eher um Patienten mit Botulismus gehandelt hat (Erbguth 2004).

Der Weg der eigentlichen Entdeckung vom Zusammenhang der Nahrungsaufnahme und einer folgenden Erkrankung beginnt für uns nachvollziehbar erst im 18. Jahrhundert: Nach einer ersten Beschreibung eines Falles von Botulismus aus dem Jahr 1735 (Homann, Wenzel et al. 2002), häuften sich zum Ende des 18. Jahrhunderts Botulismuserkrankungen durch abgesenkte hygienische Standards der ländlichen Lebensmittelproduktion infolge von Massenarmut und Hunger durch die verheerenden Auswirkungen der Napoleonischen Kriege. Für das Jahr 1793 sind Wurstvergiftungen epidemischen Ausmaßes im süddeutschen Württemberg beschrieben. Die königliche Regierung Württembergs beauftragte daraufhin die medizinische Fakultät der Universität Tübingen mit der Aufklärung der unverständlichen „*Wurstvergiftungen*“ und erließ an die außerhalb praktizierenden Ärzte die Aufforderung zur Überstellung aller Unterlagen von Patienten mit Lebensmittelvergiftungen. Besonders systematisch und korrekt ging hierbei 1815 der 29jährige Justinius Kerner vor, der als Dichter und Amtsarzt in der Kleinstadt Welzheim arbeitete, so dass seine Fallbeschreibungen 1817 in den „*Tübinger Blättern für Naturwissenschaften und Arzneykunde*“ unter dem Titel „*Über das Wurstgift*“ gedruckt wurden (Kerner 1817). Kerner (1786-1862) veröffentlichte weiterhin 1820 und 1822 monographische Abhandlungen über diese Thematik (Kerner 1820; Kerner 1822), für die er systematisch Patientenakten aufarbeitete, Autopsien machte und mithilfe von Tierversuchen an Vögeln, Katzen, Kaninchen, Fröschen, Fliegen, Heuschrecken und Schlangen in der Lage war, genaue Angaben über die klinischen Symptome und deren Verlauf zu machen. Daraus schloss er in einer detaillierten Hypothese auf den Pathomechanismus des von ihm nicht als Mikroorganismus, sondern als „*Fettsäure*“ interpretierten Toxins (Kreyden, Geiges et al. 2000). Er sah die Wirkung in einer Unterbrechung der peripheren und autonomen nervalen Signalübertragung, wobei die sensorische Überleitung intakt blieb. Kerner



## Einleitung

beschrieb außerdem, dass das „*Fettgift*“ sich nur unter anaeroben Bedingungen bildete, dass es eine biologische Substanz war und dass es stark und selbst in kleinen Dosen tödlich war. Weiterhin äußerte Kerner bereits Vermutungen zu Prävention und Behandlung von Botulismus und entwickelte Ideen für eine therapeutische Anwendung (Erbguth 1998). Aus heutiger Zeit betrachtet, erscheint es weit vorausschauend, dass Kerner hypothetisch als therapeutische Anwendungsfelder bereits das Vermindern der Aktivität des „*sympathetischen*“ Nervensystems in Verbindung mit Bewegungsproblemen (Veitstanz, Chorea minor) oder auch eine Dämpfung der Hypersekretion von Körperdrüsen nannte (Ting und Freiman 2004). Kerner versuchte in der Folge durch verschiedenste chemische Reaktionen und heroische Selbstversuche das „*Fettgift*“ künstlich zu produzieren, was ihm jedoch misslang. Der Botulismus als Syndrom wurde durch seine intensive Beschäftigung in dieser Zeit auch als „Kerner'sche Erkrankung“ bezeichnet (Erbguth und Naumann 1999; Erbguth 2004; Erbguth 2008).

Erst 1895 gelang es dem an der Universität von Gent beschäftigten Mikrobiologen Emile Pierre Marie van Ermengem (1851-1922) das Botulinumtoxin produzierende Bakterium zu entdecken: Bei einem Leichenschmaus in der belgischen Kleinstadt Ellezelles erkrankten nach dem Genuss von Schinken 34 Personen der Musikkapelle und Trauergemeinde, von denen 3 starben und 10 fast starben. Ermengem, 1888 auf den Lehrstuhl für Mikrobiologie berufen, hatte 1883 in Berlin bei Robert Koch im Labor gelernt und konnte bei seiner Untersuchung von Schinken und Opfern das von ihm „*Bacillus botulinus*“ genannte Bakterium identifizieren. Diese Namensgebung geht eindeutig auf das lateinische Wort für Wurst (botulus) zurück und beschreibt die Herkunft des Erregers, nicht, wie fälschlich angenommen, dessen Form (Torrens 1998). Ermengem veröffentlichte seine Beobachtungen 1897 unter dem Titel „*Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus*“ (van Ermengem 1897). Wurde nach den Studien von Kerner und Ermengem zuerst angenommen, der Erreger käme nur in Fleisch oder Fisch vor, führte ein erneuter Ausbruch 1904 in Darmstadt nach dem Konsum von weißen Bohnen zu einer Ausweitung der Erregersuche. Tschichikine identifizierte 1905 das Botulinumtoxin als Neurotoxin (Tschichikine 1905), auch wenn es noch bis 1949 dauern sollte, den genauen Wirkmechanismus der präsynaptischen Acetylcholinhemmung zu entschlüsseln und die Hypothesen einer postsynaptischen Nervenblockade zu widerlegen (Burgen, Dickens et al. 1949).

## Einleitung

Nach der Entdeckung unterschiedlicher Serotypen des Toxins (Burke 1919a; Burke 1919b) zielten schon ab etwa 1920 Purifikationsversuche auf die Züchtung und Nutzbarmachung der Botulinumtoxine ab.

### 1.1.2 Botulinumtoxine – Forschung und erste Anwendungen bis heute

Wie vorangehend beschrieben, äußerte bereits Justinius Kerner Anfang des 19. Jahrhunderts erste Vermutungen über eine therapeutische Anwendung des ihm allerdings noch unbekanntes Botulinumtoxins. Weder Forschung noch zuständigen Regierungen blieb verborgen, dass die Potenz des Toxins mit keiner anderen zu vergleichen war, so dass im Zuge weltweiter Entwicklungen und hier insbesondere der beiden Weltkriege die Substanz in das Blickfeld biologisch-taktischer Kriegsführung fiel. Diese Entwicklungen und Interessen bescherten der Forschung erheblichen Auftrieb durch finanzielle sowie personelle Ausstattung. Für den ersten Weltkrieg ist zwar bekannt, dass deutsche Forscher versuchten, biologische und chemische Waffen zu entwickeln, es ist allerdings kein Einsatz von Botulinumtoxin als Kampfmittel beschrieben.

Genauere Zeugnisse gibt es darüber, dass mit dem Beginn des Zweiten Weltkrieges die US-amerikanische Regierung ihre Institute mit der intensiven Forschung an Biokampfstoffen beauftragte (Ting und Freiman 2004). So entwarf das *US Office of Strategic Services* (OSS) zum Beispiel den Plan, hochrangige japanische Offiziere von chinesischen Prostituierten ermorden zu lassen, indem diese eine tödliche Menge Botulinumtoxin in gelatinisierten, Stecknadelkopf-großen Kapseln unbemerkt in deren Nahrungsmittel schmuggeln sollten (Sotos 2001). Eine große Anzahl der Kapseln wurde produziert und zum US Navy Stützpunkt Chunking in China zum Testen gesendet. Als die Kapseln jedoch bei streunenden Affen nicht den gewünschten Effekt zeigten, wurde das Projekt eingestellt.

Zu gleicher Zeit errichtete die *US Academy of Sciences* ein Labor namens *Fort Detrick* in Maryland, in welchem gezielt Forschung zur Entwicklung biologischer Kampfstoffe vorangetrieben wurde und namenhafte Mikrobiologen und Ärzte aus den USA stationiert wurden (Schantz und Johnson 1997).

Nachdem es Ende der 1920er zwar bereits geglückt war, BTX Typ A zu isolieren und konzentrieren (Sommer, Nealon et al. 1928; Sommer und Snipe 1928), gewannen die

## Einleitung

Forscher in *Fort Detrick* erst 1946 eine kristallisierte Form des Toxins. Zeitgleich kam es auch zur ersten Antitoxin-Produktion.

1972 unterzeichneten auch die USA vertreten durch ihren Präsidenten Richard Nixon die „*Biological and Toxin Weapons Convention*“, die Entwicklung, Produktion, Lagerung und Anwendung jeglicher potentieller chemischer und biologischer Kampfstoffe verbietet (Wortlaut siehe <http://www.opbw.org/>). Damit ging die formale Schließung von *Fort Detrick* einher. Edward Schantz, welcher zuvor fast drei Jahrzehnte am „*Department of Defense laboratory*“ in *Fort Detrick* gearbeitet hatte, wechselte damit 1972 an die Universität von Wisconsin und nahm die zugrundeliegende Methode der Kristallisierung des Toxins mit, um die ersten Mengen Botulinumtoxin für Therapiezwecke am Menschen zu produzieren (Schantz und Johnson 1997).

In enger Zusammenarbeit mit Schantz setzte 1973 Alan B. Scott in San Francisco am *Smith-Kettlewell Institute* BTX A erstmals im Tierversuch zur nicht-chirurgischen Behandlung von Strabismus ein (Scott, Rosenbau et al. 1973) und behandelte 1977 erstmals einen freiwilligen Strabismuspatienten (Scott 1980; Scott 1984; Scott 2004; Scott 2007).

1979 hatte Schantz eine Menge von 200mg doppelt-kristallisierten Toxins hergestellt, welche von der „*Food and Drug Administration*“ (FDA), der offiziellen Zulassungsbehörde der USA, erst in einzelnen Protokollen, dann für die Indikationen Strabismus und Blepharospasmus 1989 zur Anwendung beim Menschen offiziell zugelassen wurde. Das originale Präparat von Schantz behielt seine Toxizität und war in wissenschaftlichem Gebrauch bis Ende 1997.

Nachdem 1991 das Protokoll zu Anfertigung medizinisch reinen Botulinumtoxins A von der Pharmafirma Allergan Inc. gekauft wurde, gaben diese der Substanz den Namen Botox® und begründeten damit die industrielle Herstellung des damit ersten BoNT (Botulinum Neurotoxin) Präparates (Klein 1996).

Zulassungen außerhalb der USA erfolgten in den darauffolgenden Jahren, in Deutschland ist beispielsweise seit 1993 Botulinumtoxin als Therapeutikum zugelassen. Seither erfährt die therapeutische Anwendung von insbesondere Botulinumtoxin A eine enorme Erweiterung und Ausdehnung über anfänglich Ophthalmologie und Neurologie hinaus in mittlerweile fast alle medizinischen Fachbereiche.

### 1.2 Mikrobiologische Taxonomie

Die Taxonomie (begrifflich zusammengesetzt aus den griechischen Wörtern *táxis* für Ordnung und *-nómos* für Gesetz) beschreibt die systematische Klassifikation in Kategorien. Dass die Taxonomie keine vollkommen statische Systematik ist, sondern in Abhängigkeit vom jeweiligen Forschungsstand und den Möglichkeiten der Analyse immer wieder neue Anpassungen erfährt, erklärt sich daher von selbst. Zur Taxonomie gehört ebenfalls die Namensgebung, für welche es eine Reihe gültiger Regeln gab und gibt. Speziell am Beispiel des heute als *Clostridium botulinum* bezeichneten Bakteriums lässt sich das Ringen um eine taxonomisch korrekte Zuordnung anhand der Literaturlage bis in die Mitte des vergangenen Jahrhunderts verfolgen. So sei an dieser Stelle nur darauf verwiesen, dass es noch eine Reihe weiterer, historisch gewachsener Bezeichnungen gab, die synonym verwendet wurden (NCBI 2008): "*Bacillus putrificus*" abgeleitet vom lat. „putris“ für ranzig und faulig (Cunningham 1932), "*Pacinia putrifica*", „*Clostridium putrificum*“, "*Bacillus botulinus*", "*Botulobacillus botulinus*", "*Ermengemillus botulinus*" (van Ermengem 1896). Alle diese Namen werden im heute gängigen Namen „*Clostridium botulinum*“ zusammengefasst, welcher von seinem Entdecker van Ermengem stammt (van Ermengem 1897).

Zur Familie der *Clostridiaceae* gehörig, ist das Bakterium *Clostridium botulinum* ein grampositives, obligat anaerobes, gasbildendes, peritrich begeißeltes und regelmäßig geformtes Stäbchen, dessen natürliches Vorkommen ubiquitär im Erdreich wie auch im Maritimen ist. Es bildet sehr thermoresistente Sporen, welche auch ein Erhitzen über 3 bis 4 Stunden bei 100°C oder 100 Minuten bei 105°C überstehen. Weiterhin widerstehen die Sporen Frost und Austrocknung. Die gebildeten Toxine (7 Serotypen) sind hochtoxisch, jedoch thermolabil und können durch eine Erwärmung von mindestens 85°C für mindestens 5 Minuten zerstört werden (Caya, Agni et al. 2004). Außerdem zerstört eine Reinigung von kontaminierten Objekten und Oberflächen mit Natriumhypochlorid (0,1%) oder Natriumhydroxid (0,1N) die Toxine.

### 1.3 Subtypen, Wirkmechanismen und Effekt der Botulinumtoxine

Die Spezies *Clostridium botulinum* besteht aus vier genetisch unterschiedlichen Gruppen (I – IV), welche aufgrund ihrer Gemeinsamkeit der Produktion von Botulinumtoxin nicht in einzelne Spezies eingeteilt werden (Smith 1977; Hatheway CL

## Einleitung

1998). Das Botulinumtoxin existiert in 7 genetisch verschiedenen Arten BoNT A – G. Durch immer feinere Analysen ergeben sich innerhalb der Subtypen Unterscheidungen in weitere Stämme (z.B. BoNT C1, C2 etc.pp.), so dass in verschiedenen Quellen auch von 9 und mehr bekannten Toxinen zu lesen sein kann.

Die Toxinarten sind definiert durch die Abwesenheit von Cross-Neutralisation, so dass beispielsweise Antitoxin A keines der anderen Toxine B bis G zu neutralisieren vermag.

Die genetischen Informationen der Toxin-Serotypen haben unterschiedliche Lokalisationen, so liegen diese bei BoNT A, B, E, F im Bakteriengenom, bei BoNT C und D in Bakteriophagen und bei BoNT G in einem Plasmid (Hill, Smith et al. 2007).

In Kultur vermag eine Kolonie eines Serotyps in der Regel nur ein Neurotoxin zu produzieren. Ausnahmen dazu sind die Typen C und D, sowie A und F, die von einer Kolonie produziert werden können (Thajeb, Chen et al. 2007).

Neuere Forschungen zeigen zudem, dass es in jüngster Zeit vermehrt zum Nachweis bivalenter *Clostridium botulinum* Stämme gekommen ist, deren Toxinproduktion sich folgend dargestellt hat: Ab, Ba, Af, and Bf, wobei der Großbuchstabe für das führend produzierte Toxin steht (Barash und Arnon 2004). Zusätzlich zu *Clostridium botulinum* vermögen auch einzelne Stämme von *Clostridium baratii* und von *Clostridium butyricum* Botulinumtoxine zu produzieren (Hall, McCroskey et al. 1985; Aureli, Fencia et al. 1986).

Der Serotyp A des Botulinumstoxins (BTX A, BoNT A) ist bezogen auf sein Molekulargewicht die giftigste derzeit bekannte Substanz (Gill 1982).

Die LD<sub>50</sub> (die Letaldosis, bei der 50% der Versuchstiere sterben) liegt bei intraperitonealer Verabreichung bei der Maus bei 10 µg. Die tödliche Dosis für Menschen ist nicht bekannt, wird aber anhand von Versuchen an Primaten abgeschätzt: So wird als tödlich für einen 70 kg schweren Menschen eine Dosis von ca. 0,09 -0,15 µg BoNT A intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.), eine Dosis von 0,70 – 0,90 µg per inhalationem (p.i.) und 70 µg per os (p.o.) angenommen (Herrero, Ecklund et al. 1967; Scott AB 1988; Schantz und Johnson 1992).

Strukturell zeigt sich das Botulinumtoxin als zweikettiges Polypeptid, das aus einer 100kDa (Kilo-Dalton) „schweren“ und einer 50kDa „leichten“ Kette aufgebaut ist, welche durch mindestens eine Disulfidbrücke verbunden sind. Anzahl und Positionen der Disulfidbrücken variieren bei den unterschiedlichen Serotypen. Die räumliche Struktur konnte 1998 entschlüsselt werden (Lacy, Tepp et al. 1998). Die „leichte“ Kette ist eine Zink<sup>2+</sup>-abhängige Endopeptidase, die Acetylcholin-haltige (ACh) Transmittervesikel

## Einleitung

durch Zerstörung des synaptischen Fusionskomplexes an der Fusion mit der terminalen Membran von Motorneuronen hindert (Montecucco, Schiavo et al. 1996; Schiavo, Matteoli et al. 2000; Verderio, Rossetto et al. 2006). Dies resultiert in einer schlaffen Muskellähmung.

Das Neurotoxin liegt in natürlicher Form als BoNT A Proteinkomplex assoziiert mit einem Hämagglutinin und weiteren, nicht toxischen Proteinen vor und weist ein Molekulargewicht von 450kDa auf. Zwei Moleküle dieses Proteinkomplexes lagern sich zu einem dann 900kDa schweren Dimer zusammen (Sathyamoorthy, Dasgupta et al. 1988; Antharavally und DasGupta 1997; Antharavally und DasGupta 1998).

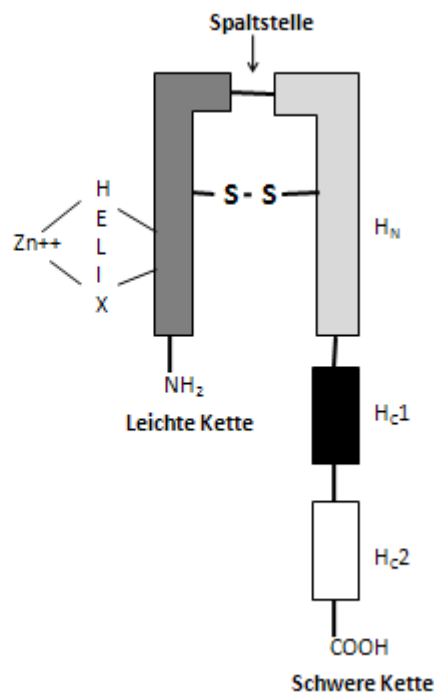


Abbildung 1 (Aufbau Botulinumtoxin)  
(Def.: Schwere Kette = Heavy chain, Abk. H<sub>c</sub>)

Botulinumtoxine sind nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren, weswegen sich die Klinik beim Botulismus peripher zeigt. Bislang sind keine zytotoxischen Effekte nachgewiesen (Ahnert-Hilger und Bigalke 1995). Botulinumtoxine können durch Schleimhäute und Augen dringen, nicht jedoch durch die intakte Haut.

Der genaue Wirkmechanismus kann vereinfacht in drei aufeinanderfolgende Schritte unterteilt werden (Simpson 1981; Brunger, Jin et al. 2008):

Zuerst erfolgt über membranständige Sialoglykoproteine eine Bindung an die Plasmamembran cholinergischer Nerven mittels des C-terminalen Endes der „schweren“ Kette. In einem zweiten Schritt wird der Toxin-Protein-Komplex durch

## Einleitung

rezeptorvermittelte Endozytose in das Axon aufgenommen. Im sauren Milieu des Axons kommt es zur Spaltung der Disulfidbrücke/n. Die eigentliche Entfaltung der Toxinwirkung geschieht im dritten Schritt: Die „leichte“ Kette verbleibt an der Axonmembran und spaltet irreversibel die Proteine des Fusionskomplexes, dessen eigentliches Ziel die Exozytose von ACh ist. Am Fusionskomplex sind für unseren Zusammenhang folgende drei sog. SNARE-Proteine (soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor) zu unterscheiden:

SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25kDa), VAMP (vesicle associated membrane protein), welches auch Synaptobrevin genannt wird, und Syntaxin.

BoNT A, C und E spalten hierbei SNAP-25, BoNT B, D, F und G spalten VAMP und der Serotyp C spaltet das Protein Syntaxin (Mitchell 1997; Lalli, Bohnert et al. 2003; Placzek 2006). Als Folge der jeweiligen Spaltung können ACh-Vesikel nicht mit dem terminalen Synapsenende fusionieren, eine Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt findet nicht statt.

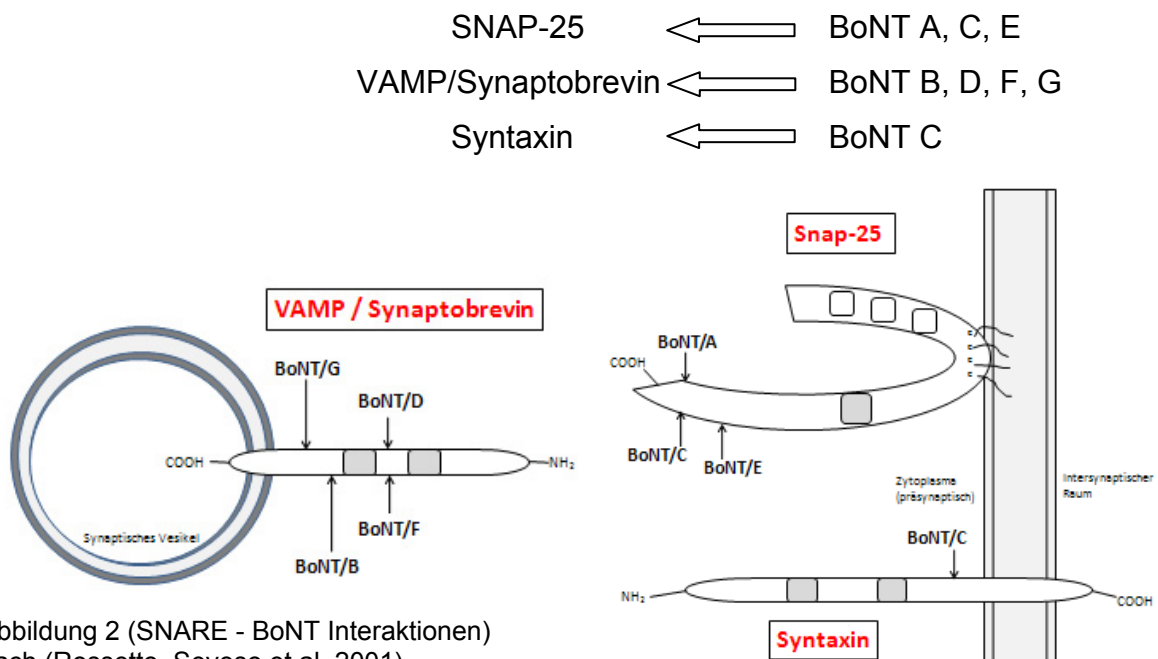


Abbildung 2 (SNARE - BoNT Interaktionen)  
nach (Rossetto, Seveso et al. 2001)

Die Blockade der Transmitterfreisetzung betrifft wiederum alle peripheren ACh-Synapsen, also nicht nur die neuromuskulären Endplatten, sondern auch cholinerge sympathische Nervenenden von Drüsen und letztlich alle parasympathischen Steuerungsprozesse der inneren Organe. Als Folgen resultieren schlaffe Lähmungen der quergestreiften Muskulatur, Atonie der glatten Muskulatur, gehemmte Sekretion aller cholinergen Drüsen sowie eine sekundäre autonome Dysfunktion parasympathisch

gesteuerter Organe. Die Klinik einer solchen Ausprägung entspricht dann dem Vollbild des Botulismus (siehe 1.4).

Neben diesen Acetylcholin-vermittelten Effekten der Botulinumtoxine werden in klinischen Studien nach therapeutischer Anwendung von BoNT ebenfalls analgetische und antiinflammatorische Effekte beschrieben, deren Auftreten nicht durch eine ausschließliche ACh-Blockade zu erklären ist (Argoff 2002; Acquadro und Borodic 2005). So wird derzeit diskutiert, dass es ebenfalls zu einer Hemmung der Exozytose von Glutamat, Dopamin, CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), Substanz P, VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) und Neuropeptid Y kommt (Humeau, Doussau et al. 2000; Schiavo, Matteoli et al. 2000; Durham und Cady 2004; Placzek 2006).

Vergeht nach unmittelbarer Toxinexposition und Wirkungseintritt einige Zeit, so ist ein Abbau von BoNT im präterminalen Axon und auch eine Neubildung von Fusionskomplexen zu beobachten. Durch diese Regeneration wird die betroffene Synapse nach etwa drei Monaten wieder funktionsfähig.

Zusätzlich induziert die Toxinblockade ein begleitendes kollaterales Aussprossen neuer Neurone, „sprouting“ genannt, und somit eine Zunahme funktioneller motorischer Endplatten (Duchen 1971; Pamphlett 1988; Comella, Molgo et al. 1993; Meunier, Schiavo et al. 2002). Im Tierexperiment nach BoNT Injektion nachgewiesene Atrophien, zeigten sich nach vier bis sechs Monaten als komplett reversibel (de Paiva, Meunier et al. 1999).

### **1.4 Erkrankung: Botulismus**

Das Eindringen von *Clostridium botulinum* oder seiner Toxine in den Körper kann auf unterschiedlichen Wegen geschehen, wobei eine Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt am häufigsten ist. Allen gemeinsam ist die Endstrecke, dass das Toxin in den zentralen Blutkreislauf gelangt. Durch Bindung des Toxins an neuronale Rezeptoren in Synapsennähe wird es internalisiert und verursacht durch genannte Mechanismen (siehe 1.3) eine irreversible Blockade der cholinergen Transmittersekretion der ganglionären Synapsen, der postganglionären parasympathischen Synapsen und der neuromuskulären Endplatten. Eine Vollaussprägung dieser ACh-Blockade resultiert in einer massiven Störung des autonomen Nervensystems und einer generalisierten schlaffen Lähmung, die unbehandelt meist durch eine Atemlähmung oder auch Herzstillstand zum Tod führt.



Auch behandelt führen Komplikationen wie Aspirationspneumonie oder nosokomiale Infektionen aufgrund langer Beatmungszeiten und Intensivpflege oft zum Tode.

Die 7 Toxin-Serotypen sind unterschiedlich pathogen für den Menschen: So gehen 98,5% der humanen Botulismusfälle auf die Serotypen A, B und E zurück (Caya, Agni et al. 2004), wohingegen sich andere Serotypen als eher tierpathogen erweisen.

In Deutschland sind der Verdacht auf Botulismus, die Erkrankung und der Tod namentlich innerhalb von 24h meldepflichtig.

### **1.4.1 Formen des Botulismus**

Es werden sechs klinische Formen des Botulismus unterschieden: klassischer oder lebensmittelbedingter Botulismus (engl. „food-borne“), Wundbotulismus, Säuglingsbotulismus oder Intestinaler Botulismus, versteckter Botulismus (engl. „hidden“) und versehentlicher Botulismus (engl. „inadvertent“) (Caya, Agni et al. 2004; Sobel 2005). Zusätzlich ist im Rahmen potentieller bioterroristischer Bedrohung noch von einem Inhalativen Botulismus die Rede, der allerdings bislang erst in drei Fällen überhaupt beschrieben wurde.

Die Zeitspanne von der Toxinaufnahme bis zu den ersten Symptomen stellt sich dabei als dosisabhängig (CIDRAP 2008) dar.

#### **1.4.1.1 Klassischer Botulismus**

Die älteste bekannte Form des Botulismus tritt nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln auf, welche mit dem bereits produzierten Neurotoxin verunreinigt sind und entspricht daher einer primären Intoxikation. Am häufigsten konnten dabei unsachgemäß selbst eingekochte, konservierte Nahrungsmittel als kontaminiert identifiziert werden, die nach einer Konservierungsmethode, welche keine 120°C erreicht, hergestellt wurden. Solche Temperaturen zerstören jedoch nicht die Sporen von *Clostridium botulinum*, was in ganz besonderem Maße zu einem Problem der Nahrungsmittelzubereitung in großen Höhen führt, wo der Siedepunkt des Wassers schon unter 100°C liegt. Begünstigend für eine Keimung der Sporen haben sich zudem Milieus mit geringem Säuregehalt (pH>4.6), geringem Sauerstoffgehalt und hohem Wassergehalt gezeigt. So verwundert es nicht, dass insbesondere Kartoffeln, (geräucherter) Fisch und selbst eingemachte Gemüsekonserven (hier speziell Mais, Rüben, Karotten, Spargel und Bohnen)

## Einleitung

besonders häufig als verseucht identifiziert wurden, wohingegen sauer konservierte Nahrungsmittel so gut wie nie mit Botulismus in Verbindung gebracht werden können (Sobel, Tucker et al. 2004). Konservendosen, die vorgewölbt erscheinen (bombiert), sind daher stets verdächtig auf eine Verunreinigung mit Gasbildnern wie *Clostridium botulinum*. Allerdings ist diese Form des Botulismus nicht nur als Krankheit aus der privaten Küche anzusehen, denn auch der Verzehr kommerziell hergestellter Speisen wie gebackene Kartoffeln, Käsesoße, Knoblauchöl oder Rindereintopf haben zu dokumentierten Botulismusfällen geführt (CDC 2008a).

Der Nahrungsmittel-assoziierte Botulismus ist die weltweit häufigste Form mit einer hohen Inzidenz in Ländern wie Polen, China, Deutschland, Frankreich und den USA. In Deutschland ist der Botulismus am häufigsten mit Wurst- und Fleischwaren assoziiert. Symptome und klinische Zeichen eines Lebensmittel-Botulismus, die sich in der Regel nach 12 – 72 manifestieren, sind folgender Tabelle zu entnehmen (CIDRAP 2008; Gutzwiller, Steffen et al. 2008), wobei die Häufigkeiten in Prozent dahinter vermerkt wurden:

Tabelle 1 (Klinik: Klassischer Botulismus)

Symptome	Klinische Zeichen
Optische Probleme (Verschwommenheit, Diplopie, Photophobie) (78%)	Patienten gut orientiert (90%)
Mundtrockenheit (82%)	Ptose (73%)
Müdigkeit (69%)	Dilatierte, träge reagierende Pupillen (44%)
Dysarthrie (63%)	Augenmuskelparesen/-paralysen (extraocular, Augenlid)
Dysphagie (75%)	Nystagmus (22%)
Dysphonie (76%)	Dysfunktion Nervus facialis (63%)
Dyspnoe (65%)	Trockene Schleimhäute in Mund und Kehle
Trockene Kehle / Halsschmerzen (40%)	Pharynxerythem
Kauprobleme	Spezifische Muskelparesen/-paralysen
Generalisierte (meist bilaterale) Schwäche (72%)	Verminderte bis fehlende Muskel-Sehnen-Reflexe (40%)
Benommenheit und/ oder Schwindel (56%)	Ataxie (17%)
Übelkeit (88%)	Somnolenz
Abdominelle Schmerzen, Krämpfe, Unwohlsein (40%)	Hypotension (auch postural)
Erbrechen (52%)	Ventilatorische / respiratorische Probleme
Diarrhoe (35%)	
Obstipation (45%)	
Harnblasenprobleme (Retention oder Inkontinenz)	
Parästhesie (29%)	

### 1.4.1.2 Wundbotulismus

Wundbotulismus wurde erstmals 1943 beschrieben und wurde als sehr seltene Erkrankung bis zum Anfang der 1990er Jahre eingeschätzt. Ab dieser Zeit stieg die Zahl der Fälle drastisch an, was in signifikantem Zusammenhang mit intravenösem Drogenkonsum mit verunreinigten Kanülen anzusehen ist (Passaro, Werner et al. 1998). In subkutanen Spritzenabszessen können die Sporen von *Clostridium botulinum* keimen und in vivo Neurotoxine produzieren (Schaefer, Thundiyl et al. 2007; Wenham 2008). Die klinischen Symptome treten im Vergleich zur klassischen Form des Botulismus verzögert auf, im Mittel zwischen 4 – 14 Tagen, entsprechen aber mit Ausnahme der gastrointestinalen Beschwerden den in Tabelle 1 (Klinik: Klassischer Botulismus) aufgelisteten. Zusätzlich kann es beim Wundbotulismus zum Auftreten von Fieber kommen.

### 1.4.1.3 Säuglingsbotulismus

Botulismus bei Kleinkindern wurde erstmals 1976 beschrieben (Arnon, Midura et al. 1979; Thompson, Glasgow et al. 1980; Midura 1996).

In den USA, bei denen im Schnitt pro Jahr 145 Fälle von Botulismus registriert werden, entfallen etwa 15% auf die Nahrungsmittel-assoziierte Form, etwa 20% auf den Wundbotulismus und 65% auf den Säuglingsbotulismus (CDC 2008a).

Diese infantile Form des Botulismus ist als eine Kombination von primärer Infektion und sekundärer Intoxikation anzusehen, bei der es in der Folge oral aufgenommener Bakterien oder deren Sporen im Gastrointestinaltrakt zum Keimen der Sporen kommt und somit zu einer in vivo Produktion des Botulinumtoxins. Dieser Mechanismus wird begünstigt durch den kindlichen Mangel einer protektiven Bakterienbesiedlung des Darms in Kombination mit einer relativ geringen Produktion von Gallensäuren. Als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines Kleinkind-Botulismus wurde Honigkonsum identifiziert, der in 15%-25% als Folge seines Herstellungsprozesses mit Sporen von *Clostridium botulinum* (insbesondere Typ B) besiedelt ist. Es wird daher empfohlen, Kinder unter einem Jahr nicht mit Honig zu füttern (Arriagada, Wilhelm et al. 2009).

## Einleitung

Zu den klinischen Symptomen des kindlichen Botulismus zählen (Wigginton und Thill 1993; Hatheway 1995; Caya, Agni et al. 2004):

Tabelle 2 (Klinik: Infantiler Botulismus)

Schwaches Schreien
Schwäche / Hypotonie
Lethargie / Somnolenz
Reizbarkeit
Hyporeflexie
Abgeschwächter Saugreflex
Schluckstörungen
Verminderte Nahrungsaufnahme
Schwache Kopfkontrolle
Abgeschwächte Mimik
Okulare Abnormalitäten (Mydriasis, Ptosis)
Trockener Mund
Pharynxerythem
Obstipation
Probleme der Ventilation / Atmung
Kardiovaskuläre Probleme (Hypotension, Tachykardie)
Neurogene Blasenstörung

Eine aktuelle Studie zeigt auf, dass bislang sehr wenige Länder Fälle von Kleinkind-Botulismus überhaupt registrieren, was in deutlicher Diskrepanz zum weltweiten Auftreten von sporenhaltigen Nahrungsmitteln steht (Koepke, Sobel et al. 2008). Dies lässt darauf schließen, dass diese Form des Botulismus in vielen Fällen nicht als solcher erkannt wird und damit Gefahr läuft, unterschätzt zu werden (Highet 2008), wird er nicht zuletzt auch als mögliche Ursache des plötzlichen Kindstodes diskutiert.

### 1.4.1.4 Versteckter Botulismus (engl. „hidden“)

Als versteckter Botulismus wird die Form adulten Botulismus bezeichnet, die auf eine intestinale Kolonisation von *Clostridium botulinum* zurückgeht und ohne herstellbaren Zusammenhang einer direkten Toxinaufnahme steht. Damit entspricht dies der adulten Form des infantilen Botulismus, bei dem das Toxin in vivo im Gastrointestinaltrakt erzeugt wird. Begünstigt wird der versteckte Botulismus durch Abnormalitäten des Gastrointestinaltraktes. Hierzu zählen Voroperationen, entzündliche

Darmerkrankungen, kürzlich zurückliegende Antibiotikatherapie oder Achlorhydrie (Chia, Clark et al. 1986).

### **1.4.1.5 Versehentlicher Botulismus (engl. „inadvertent“)**

Von der erst seit kurzem bekannten Form des versehentlichen Botulismus sind zwei Arten bekannt: Einerseits werden hierunter Fälle von Botulismus zusammengefasst, welche als Folge von Unfällen bei Laboranten beschrieben wurden (siehe 1.4.1.6), andererseits gehört hierzu die iatrogen verursachte Krankheit als Komplikation der in den letzten drei Jahrzehnten therapeutisch angewendeten Botulinumtoxine. Zu den Komplikationen der Therapie zählen eine Bandbreite lokaler Unverträglichkeiten und Überreaktionen bis hin zur systemischen Ausbreitung und damit generalisiertem Botulismus (Bakheit, Ward et al. 1997).

### **1.4.1.6 Inhalativer Botulismus**

Weltweit sind bisher erst drei Fälle von inhalativem Botulismus bekannt. So war zum Beispiel 1962 Veterinärpersonal re-aerosolisiertem BoNT ausgesetzt, als es Hasen- und Meerschweinchen entsorgen sollte, deren Fell mit BoNT A besprüht war (Holzer 1962). Hier dauerte es 72h bis die ersten Symptome wie Benommenheit, Schwindel und Schluckbeschwerden auftraten. Affenversuche zeigten eine Zeitspanne zwischen Exposition und Auftreten der Symptome von 12 – 80h (Arnon, Schechter et al. 2001). Diese Form der Aufnahme des Botulinumtoxins ist im Rahmen der Gefahr terroristischer Biokampfstoffentwicklung als relevant anzusehen (siehe 1.6).

## **1.4.2 Diagnostik, Therapie, Prävention**

Die Diagnostik des Botulismus beläuft sich primär auf Anamnese und Beachtung klinischer Symptome. Insbesondere in Gegenden, in denen Botulismus sehr selten ist, wird er auf Seiten der Ärzte oft verkannt.

In industrialisierten Staaten wird mithilfe von PCR-/ELISA-Analysen und Maus-Bioassays nach validem Initialverdacht der laborchemische Toxinnachweis bzw. die Erregeranzüchtung versucht (Lindstrom und Korkeala 2006).

## Einleitung

Unabhängig von der Expositionsart ist Botulismus durch die Trias einer akuten, afebrilen (Ausnahme Wundbotulismus) und symmetrisch absteigenden Lähmung charakterisiert. Typische Normalbefunde finden sich in der Sensorik, dem Mentalstatus und dem Elektrolyt-Haushalt (Robinson und Nahata 2003). Liquorpunktion, CT oder MRT von Wirbelsäule und Gehirn sind ebenso unauffällig wie das Blutbild.

Charakteristische Befunde zeigen sich im Elektromyogramm (EMG): Unter Serienreizung findet sich eine pathologische Amplitudenpotenzierung (Bahnung durch repetitive Reizung), die oft nur bei 50 Hz zu beobachten ist. Weiterhin treten polyphasische und kurze Gesamaktionspotentiale auf, die nach einem einzigen Nervenreiz eine verminderte Amplitude aufweisen. Die Funktion der sensorischen Nerven sowie die Nervenleitgeschwindigkeit motorisch wie sensorisch sind unbeeinträchtigt. Der Nutzen der EMG-Untersuchung ist jedoch begrenzt, da in bis zu 15% normale Befunde vorliegen können (Robinson und Nahata 2003).

In nachfolgender Tabelle 3 sind Krankheiten aufgelistet, die differentialdiagnostisch bedacht werden müssen.

Tabelle 3 (DD zum Botulismus)

Myasthenia gravis
Lambert-Eaton Syndrom
Guillain-Barré-Syndrom (speziell Miller-Fisher Variante)
Hirnschlag oder Massenläsion des ZNS
Poliomyelitis
Vergiftung mit Belladonna
Lähmung nach Zeckenbiss
Paralytische Schalentiervergiftung
Aminoglycosid-Intoxikation (Neomycin)
Intoxikation mit anderen Stoffe: - Hypermagnesiämie - Organophosphate - Nervengas - Kohlenmonoxid
Infektionen des ZNS
Entzündliche Myopathie
Hypothyreoidismus
Diabetische Neuropathie
Virale Infektionen
Streptokokken Pharyngitis

## Einleitung

Grundsätzlich gilt, dass eine Anhäufung von zwei oder mehr Fällen mit passenden Botulismus-Symptomen als pathognomonisch anzusehen ist (Gutzwiller, Steffen et al. 2008).

Die Therapie besteht in einem raschen Beginn supportiver Maßnahmen und schneller Antitoxingabe. Das Antitoxin vermag dabei nicht bereits eingetretene Symptome zu verbessern, sondern kann nur im Blutkreislauf zirkulierende Toxine abfangen und damit eine weitere Toxinresorption verhindern. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts betrug die Mortalität von Botulismus 60-70% und ist nunmehr auf 3-5% gesenkt worden. Dies ist der schnellen Gabe von equinem Antitoxin sowie den Entwicklungen der intensivmedizinischen Betreuung zu verdanken (Sobel 2005). Das trivalente equine Antitoxin deckt die Serotypen A, B und E ab, in manchen Ländern stehen auch heptavalente humane Antitoxine zur Verfügung (Byrne und Smith 2000). Insbesondere die rechtzeitig veranlasste maschinelle Beatmung hat große Bedeutung. Diese ist im Mittel 60 Tage bis zu 7 Monaten notwendig.

Antibiotika sollten nicht zum Einsatz kommen, da diese eine intraluminale Lyse von *Clostridium botulinum* herbeiführen und damit zu einer noch gesteigerten Toxin-Freisetzung führen können. Aminoglycoside und Clindamycin sind insbesondere kontraindiziert, da sie die neuromuskuläre Blockade verstärken können.

Präventiv ist in den USA für Laborarbeiter mit hohem Expositionsrisiko sowie militärischem Personal ein pentavalenter (A, B, C, D, E) Toxoid Impfstoff verfügbar, der durch das CDC erhältlich ist. Injektionen müssen in Woche 0, 2, 12 und 24 erfolgen. Nach 12 Monaten erhalten die Patienten einen Booster und danach eine jährliche Booster Auffrischung (CDC 2008c). Weitere Impfstoffe befinden sich gerade in der Entwicklung (Foyne, Holley et al. 2003; Park und Simpson 2003; Baldwin, Tepp et al. 2008).

### **1.5 Botulinumtoxine in der Therapie**

Das im Tierversuch seit 1973 bewährte Botulinumtoxin, wurde 1978 in einem von der FDA zugelassenen Protokoll an freiwilligen Probanden zur Strabismusbehandlung erprobt und erhielt für die Indikationen Strabismus und Blepharospasmus 1989 in den USA mit dem Präparat Botox® die erste Zulassung (siehe 1.1.2). Für Europa erfolgte 1991 mit dem Präparat Dysport® im Vereinigten Königreich (Groß Britannien) die erste

Zulassung, seit 1993 ist eine Behandlung meist neurologischer und augenärztlicher Erkrankungen auch in Deutschland zugelassen.

Grundsätzlich darf Botulinumtoxin nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und nachgewiesener Fachkenntnis in der Behandlung und Anwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden.

### 1.5.1 Präparate in der Übersicht

Zurzeit befinden sich vier Botulinumtoxin A und ein Botulinumtoxin B Präparat auf dem deutschen Markt (siehe Tabelle 4 (Botulinumtoxin-Präparate)).

In anderen Ländern sind gleiche Präparate der Anbieter auch unter anderen Namen erhältlich. So steckt zum Beispiel hinter Vistabel®, Vistabex® und Botox cosmetic® die gleiche Zusammensetzung des ersten BoNT A Präparates Botox® der Firma Allergan Inc. Ebenso entspricht Dysport® in Europa dem Präparat Reloxin® in den USA.

Für die Präparate Botox® und Dysport® liegen die längsten therapeutischen Erfahrungen vor. Weniger gut etabliert ist das erst 2005 eingeführte Präparat Xeomin®, dessen Besonderheit darin besteht, dass es sich um das reine Neurotoxin ohne Hüllproteine handelt. Obwohl dessen Sicherheit bereits in Studien belegt werden konnte (Wohlfarth, Muller et al. 2007), wird wegen des potentiellen Ausbreitungsrisikos für Xeomin® eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ausdrücklich untersagt. Als einziges BoNT B Präparat ist in Deutschland Neurobloc® zugelassen (in den USA unter dem Handelsnamen Myobloc® in Fertigspritzen erhältlich).

Besondere Vorsicht ist in der Einschätzung der Wirksamkeit der unterschiedlichen Präparate gegeben: Obwohl die Mengeneinheiten in MU für „mouse unit“ angegeben werden, unterscheiden sich die biologisch aktiven Einheiten in jedem der Botulinumtoxin-Präparate völlig voneinander. Dadurch können diese weder miteinander verglichen oder gar ineinander umgerechnet werden (Dressler und Hallett 2006; Foster, Bigalke et al. 2006):

Eine MU von Botox® entspricht der LD<sub>50</sub>. Die Äquivalenzdosen dazu entsprechen von Dysport® 2-4MU, etwa 50-100 MU Neurobloc® und bis zu 300MU von Xeomin®.



## Einleitung

Nähere Angaben zu den in Deutschland zugelassenen Präparaten sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 4 (Botulinumtoxin-Präparate)  
(modifiziert nach (Placzek 2006; Brashear 2008; Carruthers und Carruthers 2008))

	<b>Botox®</b>	<b>Dysport®</b>	<b>Neurobloc®</b>	<b>Xeomin®</b>	<b>Vistabel® / Botox® cosmetic</b>
<b>Einführungsdatum (in D)</b>	1989	1991	2001	2005	2006
<b>Serotyp</b>	BoNT A	BoNT A	BoNT B	BoNT A	BoNT A
<b>Wirkstärke (BoNT A : Produkt)</b>	1:1	1:2 - 1:4	1:50 - 1:100	1:300	1:1
<b>(Protein-komplex-) Gewicht (kDa)</b>	900	>500	700	150 (ohne Komplex- proteine)	900
<b>Sonstige Bestandteile</b>	Natriumchlorid, Albumin	Lactose, Albumin	Natrium- succinat, Natriumchlorid, Albumin	Sucrose, Albumin	Natriumchlorid, Albumin
<b>Finale Rezeptur</b>	Vakuum- getrocknet, pH: ~7	Gefrier- getrocknet, pH: ~7	Lösung	Gefrier- getrocknet, pH: ~7	Vakuum- getrocknet, pH: ~7
<b>Abpackung (MU = mouse unit)</b>	1 Durchstech- flasche á 100MU	1 Durchstech- flasche á 500MU	1 Durchstech- flasche á 2500MU, 5000MU, 10000MU	1 Durchstech- flasche á 100MU	1 Durchstech- flasche á 50MU
<b>Zugelassene Indikation</b>	Blepharospasmus, zervikale Dystonie, Hyperhidrosis, fokale Spastik, hemifazialer Spasmus, infantile Zerebralparese	Blepharospasmus, zervikale Dystonie, Hyperhidrosis, fokale Spastik, hemifazialer Spasmus, infantile Zerebralparese	Zervikale Dystonie	Blepharospasmus, zervikale Dystonie	Glabella-Falten
<b>Lagerung</b>	2 – 8°C	2 – 8°C	2 – 8°C	Bis 25°C	2 – 8°C
<b>Hersteller</b>	Pharm Allergan	IPSEN Pharma	Eisai	Merz Pharma	Pharm Allergan

### **1.5.2 Label / Off Label Use und Dosierungen**

Als Indikationen einer gesicherten und zugelassenen Anwendung (**label use**, Stand: 2008/9) gelten isolierte schmerzhafte Dystonien (Torticollis spasmodicus, Blepharospasmus, Hemispasmus facialis), therapierefraktäre Extremitätenspastiken nach Schlaganfall, Spastizität bei infantiler Zerebralparese (Koussoulakos 2009), für Botox® zusätzlich starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris und für Vistabel® vertikale Glabellafalten.

Eine allgemeingültige optimale Dosis und Anzahl an Injektionsstellen im jeweiligen Muskel ist nicht festgelegt. Daher muß die Behandlung eines Patienten vom Arzt individuell gestaltet werden und im optimalen Fall über eine Dosistitration erfolgen. Die hier angegebenen Einheiten beziehen sich jeweils auf Botox® Einheiten, die anderen Präparate müssen entsprechend umgerechnet werden.

#### **1.5.2.1 Blepharospasmus und hemifasziale dystone Bewegungsabläufe**

Grundsätzlich beträgt die empfohlene Initialdosis 1,25 – 2,5 Einheiten. Bei Wiederholungsbehandlungen kann die Dosis bis auf das Doppelte erhöht werden, wenn die Reaktion der Initialbehandlung als ungenügend eingeschätzt wird. Eine Applikation von mehr als 5 Einheiten pro Injektionsstelle hat jedoch keinen zusätzlichen Nutzen ergeben. Initial dürfen pro Auge nicht mehr als 25 Einheiten appliziert werden. Weiterhin erbringt eine Behandlung öfter als alle drei Monate keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt. Dosisanpassungen in hohem Lebensalter, bei Nieren- oder Leberinsuffizienz werden nicht empfohlen

#### **1.5.2.2 Idiopathischer Torticollis spasmodicus**

Als Initialdosis sollte die niedrigste Wirkdosis verwendet werden. In Studien wurde eine Dosierung von 95 – 360 Einheiten (mit einer mittleren Dosis von ca. 240 Einheiten) pro Behandlung eingesetzt. Pro Injektionsstelle dürfen nicht mehr als 50 Einheiten, in den M. sternocleidomastoideus allein nicht mehr als 100 Einheiten verabreicht werden. Um das Auftreten von Dysphagie zu mindern, sollte der M. sternocleidomastoideus nicht bilateral behandelt werden. Eine Gesamtdosis von 300 Einheiten pro Behandlung darf nicht überschritten werden.

### **1.5.2.3 Fokale Spastizität bei infantiler Zerebralparese**

Zur symptomatischen Behandlung fokaler Spastizität mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ist eine Behandlung mit Botulinumtoxin zugelassen.

Im Kindesalter beträgt bei Hemiplegie die anfänglich empfohlene Gesamtdosis 4 Einheiten, bei Diplegie 6 Einheiten, die zwischen den betroffenen Gliedmaßen aufgeteilt wird. Die Gesamtdosis darf 200 Einheiten nicht überschreiten.

### **1.5.2.4 Fokale Spastizität der oberen Extremität infolge eines Schlaganfalls**

Die genaue Dosis und die Anzahl der verwendeten Injektionsstellen muß auf den einzelnen Patienten je nach Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastizität, Vorliegen lokaler Muskelschwäche und individuellem Ansprechen auf Vorbehandlung ermittelt werden. In kontrollierten klinischen Studien wurden folgende Gesamtdosen, verteilt auf ein bis zwei Injektionsstellen angewendet:

- Flexor digitorum profundus: 15-50 Einheiten
- Flexor digitorum sublimis: 15-50 Einheiten
- Flexor carpi radialis: 15-60 Einheiten
- Flexor carpi ulnaris: 10-50 Einheiten
- Adductor pollicis: 20 Einheiten
- Flexor pollicis longus: 20 Einheiten

### **1.5.2.5 Primäre Hyperhidrosis axillaris**

Eine starke fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann, stellt eine zugelassene Indikation zur Botulinumtherapie dar.

Hierbei werden 50 Einheiten innerhalb des hyperhidrotischen Areals jeder Achselhöhle gleichmäßig verteilt an mehreren etwa 1-2cm auseinanderliegenden Stellen intradermal appliziert.

### **1.5.2.6 Glabellafalten**

Zur vorübergehenden Besserung des Aussehens bei mittelstarken bis starken vertikalen Glabellafalten zwischen den Augenbrauen beim Stirnrunzeln bei

## Einleitung

Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren, wenn diese Falten eine erhebliche psychologische Belastung für den Patienten darstellen ist eine Behandlung mit dem BoNT-Präparat Vistabel® zulässig. Hierbei beträgt das empfohlene Injektionsvolumen 0,1ml pro Muskel.

### 1.5.2.7 Wirkverläufe

Wirkungseintritt, Wirkungsmaxima und Wirkungsdauer der gewünschten Botulinumtoxin-Reaktion sind dosisabhängig. In der therapeutischen Anwendung stellen sich oben erläuterte Wirkmechanismen mit folgender Kinetik dar (Naumann, Lowe et al. 2003):

Tabelle 5 (BoNT Wirkungseintritt, -maximum, -dauer)

	<b>Blepharospasmus / hemifazialer Spasmus</b>	<b>Torticollis spasmodicus</b>	<b>Infantile Zerebralparese</b>	<b>Fokale Spastizität der oberen Extremität</b>	<b>Hyperhidrosis axillaris</b>
<b>Wirkungseintritt nach Injektion</b>	1 – 2 Tage	1 – 2 Wochen	Innerhalb von 14 Tagen	Innerhalb von 14 Tagen	Innerhalb von 7 Tagen
<b>Wirkungsmaximum</b>	1 – 2 Wochen	6 Wochen	keine Angabe	4 -6 Wochen	keine Angabe
<b>Wirkungsdauer</b>	12 Wochen	2 – 33 Wochen, durchschnittlich 12 Wochen	keine Angabe	12 Wochen	Bis zu 1 Jahr, durchschnittlich 7,5 Monate

Bei einem Einsatz von BoNT in der Schmerztherapie können Wirkmaximum und Wirkdauer verlängert sein (Acquadro und Borodic 2005).

### 1.5.2.8 Off label use

Zu den nicht gesicherten Anwendungsgebieten der BoNT-Therapie gehören neben anderen chronische Rückenschmerzen, Extremitätendystonien (z.B. Schreibkrampf), Spastik bei Multipler Sklerose, Strabismus, Kopfschmerzen unterschiedlicher Ursache (Ashkenazi und Silberstein 2009), schwere Tremorformen, dystoner Tremor, spasmodische Dysphonie, Stottern, Fibromyalgie, Achalasie, oromandibuläre Dystonien, Sphinkter-Oddi-Dysfunktion, Analfissur, fokale Hyperhidrose, gustatorisches Schwitzen, pathologische Tränensekretion, Sialorrhoe, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie,

kosmetische Faltenbehandlung, chronische Schmerzsyndrome oder Tumorbehandlung (Cheng, Chen et al. 2006; Cheng, Chen et al. 2006a; Fabbri, Travaglione et al. 2008).

### **1.5.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Resistenzen**

Eine Reihe von Nebenwirkungen sind beschrieben, zu denen am häufigsten allgemeine anticholinerge Effekte zählen wie lokale Muskelschwäche, Schluckbeschwerden, Ptosis, Diplopie, Mundtrockenheit oder Fazialisparesen. Nebenwirkungen treten in der Regel innerhalb der ersten Woche nach Injektion auf. Botulinumtoxin A diffundiert von der Applikationsstelle in das benachbarte Gewebe, wobei der Umfang der Diffusion von anatomischen Gegebenheiten (Aponeurosen und Faszien stellen ein mechanisches Hindernis dar), vom Injektionsvolumen und der Dosis abhängt. Es sind Fälle bekannt, bei denen es nach therapeutischer i.m.-Injektion zu generalisierten Lähmungserscheinungen entfernt vom Injektionsort, schwerer anhaltender Dysphagie und Aspirationspneumonie und in der Folge zum Tode gekommen ist (Bakheit, Ward et al. 1997). Allgemein gilt, je geringer das Injektionsvolumen, desto geringer fallen die unerwünschten Begleiterscheinungen aus.

## Einleitung

Unerwünschte Nebenwirkungen in Häufigkeit und Abhängigkeit der jeweiligen Erkrankung sind Tabelle 6 zu entnehmen:

Tabelle 6 (Unerwünschte Wirkungen BoNT-Therapie)

	<b>Blepharospasmus / hemifazialer Spasmus</b>	<b>Torticollis spasmodicus</b>	<b>Infantile Zerebralparese</b>	<b>Fokale Spastizität der oberen Extremität</b>	<b>Hyperhidrosis axillaris</b>	<b>Glabella-Falten</b>
<b>Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (&gt;1/10)</b>	Ptosis	Dysphagie, lokale Schwäche, Schmerz	Virusinfektionen, Ohrinfektionen			
<b>Häufige unerwünschte Wirkungen (&gt;1/100)</b>	Keratitis, Lagophthalmus, Schwellung Augenlid, Irritationen, Photophobie, Lakrimation, Diplopie	Schwindel, Muskelhypertonus, Taubheitsgefühl, Dysphonie, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Steifheit, Rhinitis	Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, Somnolenz, Unwohlsein, Exanthem, nervöses Zittern, Veränderungen im Gangbild	Ekchymose, Purpura, Blutung, Schmerzen in den Armen, Muskelhypertonus, Schwächung Armmuskulatur	Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen, Vasodilatation (Hitzewallungen)	Kopfschmerzen, Blepharoptosis, Gesichtsschmerzen, Erytheme, lokale Muskelschwäche
Schwächegefühl, Ermüdungserscheinung, Grippeähnliche Symptome, Hämatome, Schmerzen a.d. Einstichstelle						
<b>Gelegentliche unerwünschte Wirkungen (&gt;1/1000)</b>	Ektropium, Diplopie, Schwindel, diffuses Exanthem, Entropium, Lähmung Fazialmuskeln	Dyspnoe, Diplopie, Verschwommensehen, Fieber, Ptosis, Stimmveränderungen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen	Hypoästhesie, Arthralgie, Asthenie, Schmerzen, Bursitis, Unwohlsein, orthostatische Hypotonie, Depression, Insomnie, Amnesie			Spannungsgefühl der Haut, Parästhesie, Übelkeit, Zuckungen, Ödeme, Grippe-symptome, Fieber, Asthenie, Angst, Infektion
Juckreiz						
<b>Seltene unerwünschte Wirkungen (&gt;1/10000)</b>	Schwellung Augenlider, Entropium, Ophthalmoplegie	Atembeschwerden				
Exanthem, Muskelatrophie, Pruritus, allergische Reaktionen, Herzinfarkt, anaphylaktischer Schock, Tod						
<b>Sehr seltene unerwünschte Wirkungen (&lt;1/10000)</b>	Engwinkelglaukom, Ulcus corneae	periphere Neuropathie		Erkrankung des Plexus brachialis		

Zu Wechselwirkungen in Form einer Wirkungssteigerung kommt es bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden, Spectinomycin, Muskelrelaxanzien des Tubocurarin-Typs und anderen Pharmaka, die die neuromuskuläre Übertragung beeinflussen.

## Einleitung

Absolute Kontraindikationen einer Botulinumbehandlung bestehen bei gleichzeitigem Vorliegen von Störungen der neuromuskulären Übertragung wie bei Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton-Syndrom.

Relativ kontraindiziert ist eine Anwendung von BoNT bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen, ebenso wenn Infektionen oder Entzündungen an der Einstichstelle oder Atrophie des zu injizierenden Muskels vorliegen. Da sich bei Patienten mit Schluck- und Atemstörungen diese verstärken können, steigt die Gefahr einer Aspiration. Weiterhin gehören zu den relativen Kontraindikationen mangelnde Kooperation des Patienten, Schwangerschaft, Stillzeit und gleichzeitige Therapie mit Aminoglykosiden. Bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder peripheren neuromuskulären Dysfunktionen sollte Botulinumtoxin nur mit Vorsicht angewendet werden.

Primäre Resistenzen gegenüber einer Botulinumtoxintherapie werden sehr selten beschrieben. Häufiger jedoch treten sekundäre Resistenzen auf. Injektionen von BoNT verursachen immunologische Reaktionen, wobei Antikörper gegen viele Epitope produziert werden. Nur einige dieser Antikörper besitzen dabei die Fähigkeit, das Toxin zu neutralisieren (Atassi 2004; Dressler und Hallett 2006; Atassi, Dolirnbek et al. 2007). Das durch viele Studien belegte sekundäre Therapieversagen bei chronischer Verabreichung ist auf diesen Mechanismus neutralisierender Antikörper zurückzuführen (Greene 1993). Das Risiko des Auftretens solcher sekundären Resistenzen (4% - 17% bei Dysport® und Botox® nach (Brashear 2008)) hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der Proteinzusammensetzung des Präparats, der jeweils injizierten Dosis pro Zyklus, der kumulativen Dosis sowie der Frequenz der Behandlungen (Brashear 2008). Die genauen Abhängigkeiten konnten allerdings bis heute noch nicht klar definiert werden. Durch ein Ausweichen auf andere BoNT-Serotypen kann dieses antikörpervermittelte Therapieversagen weniger effektiv umgangen werden, als man erhofft hatte (Lange, Bigalke et al. 2009). In der Entwicklung von Antitoxinen wiederum, macht man sich genau diesen Mechanismus nützlich.

Die Methodik des Antikörpernachweises bei sekundären Resistenzen variiert stark und ist noch immer mit Schwierigkeiten und hohen Kosten verbunden (Homann, Wenzel et al. 2002; Sesardic 2004).

### 1.6 Botulinumtoxin als biologischer Kampfstoff

Per definitionem kann man biologische Waffen von biologischen Kampfstoffen unterscheiden: Biologische Waffen sind fertig einsetzbar und bedürfen keiner besonderen Vorbereitung (Pfeilgifte bestimmter Tierarten), wohingegen für biologische Kampfstoffe Aufbereitung, Anzucht und angepasste Verbreitungsmaßnahmen vonnöten sind. Demnach ist die Geschichte biologischer Waffen wiederum so alt wie es Auseinandersetzungen zwischen Menschen gibt, denn bereits vor 2000 Jahren verseuchten Perser die Brunnen ihrer Feinde mit verwesenden Leichen oder wurden im Mittelalter belagerte Städte mit Pesttoden beschossen. Für die Entwicklung biologischer – und im Falle von *Clostridium botulinum*, bakterieller Kampfstoffe spielt daher zum einen deren schrittweise Entdeckung zum Ende des 19. Jahrhunderts als Voraussetzung einer Anzucht eine entscheidende Rolle, zum anderen die historischen Entwicklungen mit den zuvor unbekanntem Ausmaßen der Weltkriege. Biologische Kampfstoffe sind daher als Waffen der gezielten Massenvernichtung anzusehen, worauf in diesem Abschnitt fokussiert werden soll.

Kam es trotz intensiver, von Deutschland angeführter Forschung im Ersten Weltkrieg nicht zu einem offenen Bioanschlag, so fürchteten doch andere Großmächten diese potentiellen Szenarien und starteten eigene B-Waffenprogramme (Frankreich 1922, Russland 1926, Japan 1932, Italien 1934, GB und Ungarn 1936, Kanada 1938, USA 1941). Vieles, was in den staatlichen Waffenprogrammen geforscht wurde, entzieht sich einer wissenschaftlich-öffentlichen Diskussion.

1972 wurde durch die „*Biological and Toxin Weapons Convention*“ die offensive Entwicklung, Forschung und Lagerung von biologischen Kampfstoffen untersagt, eine defensive Forschung blieb aber zulässig. Bis heute haben 171 Staaten diese Konvention unterzeichnet, 23 Staaten jedoch nicht – unter ihnen Israel und viele Staaten des afrikanischen Kontinents (<http://www.opbw.org/>).

Botulinumtoxin trat als biochemische Waffe erstmals im Umfeld des Zweiten Weltkrieges in Erscheinung (siehe auch 1.1.2).

- So verabreichte die „*japanische Gruppe für biologische Kriegsführung*“ (Einheit 731) während der Besetzung der Mandschurei *Clostridium botulinum* an Gefangene, was beabsichtigt qualvolle Tode zur Folge hatte (Sotos 2001).
- Von sowjetischen Überläufern wurde berichtet, dass in der sowjetischen Basis Aralsk-7 während des kalten Krieges mit Botulinumtoxin experimentiert wurde, wobei das codierende Toxin-Gen in andere Bakterien eingefügt werden sollte



## Einleitung

(Arnon, Schechter et al. 2001). Nach dem Zusammenbruch der UdSSR wurde versucht, die dort tätigen Wissenschaftler abzuwerben.

- Nach dem Golfkrieg von 1991 berichtete der Irak den Inspektoren der Vereinten Nationen, dass 19.000 Liter konzentriertes Botulinumtoxin hergestellt worden sei – eine Menge, die ausreichen würde, die gesamte Weltbevölkerung dreimal zu töten. Angeblich wurde nie die gesamte Menge sichergestellt (Zilinskas 1997).
- Zwischen den Jahren 1990 und 1995 versuchte die japanische Sekte „*Aum Shinrikyo*“ mehrmals mit allerdings untauglichen Methoden, Botulinumtoxin in Japan zu versprühen (Wohlleben 2003).

Im Zuge der Terror-Anschläge vom 11. September 2001 in den USA und nachfolgenden Milzbrand-Anschlägen, rücken auch die Botulinumtoxine erneut ins Blickfeld potentieller biologischer Kampfstoffe.

Das *Center for Disease Control Prevention* (CDC) vom *Department of Health and Human Services* der USA schätzt Gefahren durch bioterroristische Agenzien bzw. Krankheiten in drei Kategorien A bis C ein (CDC 2008b). Botulinumtoxin bzw. Botulismus liegt bei dieser Gefährlichkeitseinstufung in der höchsten Kategorie A. Definitorisch tragen Erreger in dieser Kategorie das Risiko, die nationale Sicherheit zu bedrohen, da sie

- (1.) leicht verbreitet und von Person zu Person übertragen werden können,
- (2.) mit einer hohen Mortalitätsrate einhergehen, was zu schweren Belastungen der öffentlichen Gesundheitsversorgung führen kann,
- (3.) zu öffentlicher Panik und sozialen Unruhen führen können,
- (4.) spezielle Vorbereitungen und Bereitschaft der Gesundheitsversorgung benötigen.

In dieser Kategorie A werden außerdem Anthrax (*Bacillus anthracis*), Pest (*Yersinia pestis*), Pocken (*Variola major*), Tularämie (*Francisella tularensis*) und durch verschiedene virale Erreger ausgelöste Hämorrhagische Fieber (*Filoviren* wie *Ebola* oder *Marburg* und *Arenaviren* wie *Lassa* oder *Machupo*) geführt.

Viele Bedingungen einer gefährlichen Biowaffe erfüllen die Botulinumtoxine, allen voran die – bei geeigneter Verbreitung - hohe Toxizität:

Bereits 50% der Personen würden bei einer inhalativen Exposition von 0,003µg/kg Körpergewicht versterben (LD<sub>50</sub>) (Bossi, Tegnell et al. 2004). Anders ausgedrückt wird

## Einleitung

geschätzt, dass das Versprühen von 1g aerosolisiertem Botulinumtoxin (Durchmesser 0,1 – 0,3µm) zu 1,5 Millionen Todesfällen führen könnte (Shapiro, Hatheway et al. 1997).

Da *Clostridium botulinum* ubiquitär im Erdboden vorkommt, kann es von dort ohne größere Probleme zur Anzucht der Toxine gewonnen werden (Arnon, Schechter et al. 2001). Probleme der Diagnostik und Therapie des Botulismus wurden bereits weiter oben beschrieben (siehe 1.4.2), so dass auch mit Sicherheit ein größerer Ausbruch der Erkrankung Panik verbreiten und Gesundheitssysteme lahm legen würde.

Eindeutige Gefahr geht von aerosolisierten Botulinumtoxinen aus. Eine solche Verbreitung bereitet jedoch nach heutigem Kenntnisstand technische Probleme und ist noch nicht möglich bzw. umgesetzt worden.

Daher gibt es bislang noch einige Gründe, die gegen Botulinumtoxine als bioterroristische Waffen sprechen (Ting und Freiman 2004). Dazu gehört:

- dass das Toxin (bislang) oral in suffizienten Dosen aufgenommen werden muss,
- dass die Mortalitätsrate bei Ingestion hoch variabel ist,
- dass es schnell durch standardisierte Wasser- und Sanitärprotokolle inaktiviert werden kann
- dass es sich nicht von Mensch zu Mensch überträgt
- dass es bei schneller Gabe durch Antitoxine behandelt werden kann (Lamb 2001).

Zusammenfassend erscheinen die Botulinumtoxine als giftigste bekannte Substanzen hoch interessant zur Herstellung biologischer Kampfstoffe, allerdings limitieren bis heute unzureichende technische Verbreitungsmethoden einen potentiellen Großeinsatz. Inwiefern eine genetische Veränderung der Toxine möglich oder bereits geschehen ist, so dass sie in ihrer Toxizität, Resistenz oder dem Ausbreitungsverhalten verändert und damit gefährlicher werden können, bleibt nach zugänglicher Literaturlage Spekulation.

### 2 Ziele und Fragestellung

Die eingangs erwähnte Vielschichtigkeit des Bakteriums *Clostridium botulinum* und seiner Toxine, die sich aufspannt zwischen Relevanz als Erreger potentiell tödlicher Krankheiten und damit auch verdächtigem Experimentierobjekt als biologischem Kampfstoff und auf der anderen Seite immer weitreichenderen Anwendungen in den unterschiedlichen medizinischen Fachbereichen in jüngsten Jahren, verdeutlicht eine umfassende und aktuelle Bedeutung als Forschungsgegenstand.

Ziel dieser Untersuchung soll es daher sein, die Vielzahl der bestehenden Forschungsliteratur zu erfassen und diese anhand genauer szientometrischer Studien zu analysieren, in ihrer jeweiligen Bedeutung auszuwerten und zu interpretieren.

Die zu erfassenden bibliographischen Daten zum Komplex *Clostridium botulinum und seiner Toxine* werden dazu nach quantitativen sowie qualitativen Aspekten evaluiert.

Hierbei treten vier Hauptziele der Analysen in den Vordergrund:

1. Grundmerkmale der Veröffentlichungen (Erscheinungszeitpunkt, Publikationsart, Anzahl der Literaturangaben, zugeordneter Fachbereich, Publikationsorgan, Sprache) sollen erfasst und ausgewertet werden.
  - ♦ Die quantitative Analyse der Publikationen soll einen Überblick über die zeitliche Entwicklung des Forschungsaufkommens liefern.
  - ♦ Es soll eine Analyse der Publikationsorgane, hier Zeitschriften, unter Berücksichtigung der Impact Faktoren erfolgen.
  - ♦ Ebenfalls soll eine Analyse der Publikationsformen in Abhängigkeit ihrer zeitlichen Entwicklung geschehen.
  - ♦ Die für die Publikationen verwendeten Sprachen werden analysiert. Die Sprachverwendung soll zusätzlich in ihrem zeitlichen Verlauf betrachtet werden.
  - ♦ Die Länge der Literaturreferenzlisten der Publikationen soll im zeitlichen Verlauf analysiert werden.
2. Es ist eine Analyse der Produzenten der wissenschaftlichen Publikationen vorzunehmen, wobei hierbei das Augenmerk zum einen auf die produktivsten, zum anderen auf die am häufigsten zitierten Autoren der relevanten Thematik gelegt wird.

## Ziele und Fragestellung

- ♦ In vergleichender Darstellung sollen Erst-, Co- und Seniorautorenschaften identifiziert werden.
  - ♦ Durch Analyse der Zitationsraten und h-Indices sollen Aussagen zum qualitativen Wert der Publikationen gemacht werden.
  - ♦ Eine Kooperationsanalyse zwischen den einzelnen Autoren soll Kollaborationen von Forschungsgruppen veranschaulichen.
3. Anhand der präzisen Zuordnung der veröffentlichten Publikationen zu ihren Ursprungsländern und weiterführend einzelnen Institutionen soll die geographische Verteilung des wissenschaftlichen Forschens zu dieser Thematik analysiert werden.
- ♦ Nach dem Prinzip des „Density Equalizing Mappings“ erfolgt eine kartographische Darstellung, die durch Einbindung verschiedener Algorithmen unterschiedliche Parameter zu berücksichtigen vermag, was in Bezug gesetzt zur Fläche einzelner Nationen zu Abbildungen in variablen Maßstäben führt (sog. Kartenanamorphoten).
  - ♦ Durch die quantitative Analyse der Zitationsrate der einzelnen Länder soll eine qualitative Aussage zum Zitationsverhalten der verschiedenen Nationen getroffen werden.
  - ♦ Die Forschungsschwerpunkte einzelner Länder sollen benannt und untereinander verglichen werden.
  - ♦ Internationale Kollaborationen sollen mittels einer Kooperationsanalyse untersucht und dargestellt werden.
  - ♦ Eine vergleichende Analyse aufgeschlüsselt nach beteiligten Institutionen soll weiterführend national sowie international erfolgen.
4. Analysen zur wissenschaftlichen Rezeption und Resonanz der Publikationen werden durchgeführt.
- ♦ Zitatanalysen sollen Art und Umfang erfolgter Zitationen ermitteln.
  - ♦ Zitat- sowie Zitierverhalten sollen im Zeitverlauf betrachtet werden.
  - ♦ Die Publikationen sollen bezüglich ihrer Zitationsrate und Impact Faktoren analysiert werden. Hierbei werden sowohl Erscheinungsjahre sowie Zitationsjahre Berücksichtigung finden.
  - ♦ Die am häufigsten zitierten Artikel sollen näher betrachtet werden.

Die Ergebnisse werden im Anschluss an die Analysen im Kontext allgemeinen medizinischen Forschungsverhaltens kritisch diskutiert.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Datenquellen**

##### **3.1.1 Institute for Scientific Information**

Das 1960 von Eugene Garfield gegründete „Institute for Scientific Information“ (ISI) ist heute eine der weltweit größten wissenschaftlichen Datenbanken und seit 1992 Teil der „Thompson Corporation“, eines der führenden Unternehmen der Informationsbranche (Jahresumsatz von 8 Milliarden Dollar) mit Sitz in Philadelphia, Pennsylvania. Der 1925 in New York geborene US-amerikanische Wissenschaftler Garfield gilt hierbei als Begründer der Bibliometrie und Pionier der empirischen Informationswissenschaft.

##### **3.1.1.1 ISI - Web of Science**

Um das Durchsuchen der ISI-Datenbank auch online zu ermöglichen, wurde 1997 die Suchplattform „ISI - Web of Science“ (WoS) eingeführt.

Diese ermöglicht gegenwärtig als einzige multidisziplinäre Datenbank das Durchsuchen von sieben Datenbanken, wobei insbesondere die bibliographischen Daten in Verbindung mit Zitationen gestellt und deren Analyse verfügbar gemacht werden. Mit 717 Millionen Einträgen allein in der Zitationsdatenbank ist das WoS damit als derzeit umfassendste Datenbank zu bewerten. Fachlich erfasst sie mit 256 Disziplinen ein breites Spektrum von Natur-, Geistes-, Sozial- und Wirtschaftswissenschaften, in denen kostenpflichtig recherchiert werden kann.

Zu den sieben Datenbanken zählen der „Science Citation Index Expanded“ (SCI-Expanded) mit naturwissenschaftlichem Schwerpunkt, der „Social Sciences Citation Index“ (SSCI) mit Themen aus den Sozialwissenschaften sowie der „Arts & Humanities Citation Index“ (A&HCI) für Recherchen im geisteswissenschaftlichen Bereich. Zwei weitere Datenbanken, der „Conference Proceedings Citation Index – Science“ (CPCI-S) und der „Conference Proceedings Citation Index - Social Sciences & Humanities“ (CPCI-SSH), erfassen veröffentlichte Beiträge der wichtigsten Konferenzen, Symposien, Seminare, Colloquien oder Workshops von einer Vielzahl von Fachdisziplinen. Weitere Datenbanken sind explizit dem Bereich der Chemie zuzuordnen und erlauben Recherchen zu Struktur- und Reaktionsverhalten („Index Chemicus“ (IC), „Current Chemical Reactions“ (CCR-Expanded)).

Die Ergebnisse der hier vorliegende Recherche entstammen maßgeblich dem "Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded). Dieser multidisziplinäre Index umfasst laufende und retrospektive Zeitschriftenbeiträge von Beginn des 20. Jahrhunderts an (1900) und nimmt laufend, im Mittel 19.000, Neueinträge pro Woche auf. Zusätzlich verzeichnet er wöchentlich fast 423.000 neue Zitationen der erfassten Artikel und stellt zudem für ca. 70% aller ab 1991 in englischer Sprache erschienenen Artikel die Abstracts in voller Länge zu Verfügung (Reuters 2009). Der SCI-Expanded erfasst über 6.650 Zeitschriften in mehr als 150 wissenschaftlichen Disziplinen, wobei von über 2000 jährlich eingesehenen Zeitschriften nur ca. 10-12% die Kriterien zur Aufnahme in die Datenbank erfüllen. Zu diesen objektiven Kriterien zählen neben einem aussagekräftigen Zeitschriften- und Artikeltitel sowie der Regelmäßigkeit des Erscheinens ebenfalls die Angabe aller Autoren mit Namen und Adressen, vollständige bibliographische Referenzen in Fuß- bzw. Endnoten, Angabe von Abstract und 15 erlaubten Suchbegriffen in englischer Sprache und ein Peer-Review Verfahren als Sicherung der Qualität. Zusätzlich werden einerseits die Anzahl der Zitierungen, die diese Zeitschrift erhalten hat, sowie andererseits ihr inhaltlicher Schwerpunkt erfasst (Falagas, Pitsouni et al. 2008).

Verschiedene Suchoptionen ermöglichen hierbei das Auffinden relevanter Informationen. So kann mit der „General Search“- Option nach Thema, Autor, Adresse, Titel, Quelle, Publikationsjahr, Sprache und Dokumentenart gesucht werden. Die „Cited Ref Search“ hingegen zeigt Einträge gelistet nach zitierten Autoren und Arbeiten bestimmter Jahrgänge an. Hinter der Option „Advanced Search“ verbergen sich schließlich differenziertere Optionen wie z.B. das Verwenden von Booleschen Operatoren zur verfeinerten Suche.

### **3.1.1.2 MeSH-Datenbank der MEDLINE-Online-Datenbank**

Die Internetplattform „ISI - Web of knowledge“ erlaubt ebenfalls den Zugriff auf die bibliographischen Informationen der „MEDLINE“-Datenbank. Bei dieser, in Medizinerkreisen eher unter der öffentlich zugänglichen Suchplattform PubMed bekannten Serviceleistung der „U.S. National Library of Medicine“ (NLM) sowie des „National Institutes of Health“ steht MEDLINE hierbei für Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. MEDLINE umfasst aktuell über 18 Millionen Publikationen sowie deren bibliographischen Daten vom 19. Jahrhundert bis heute. Bei täglicher Aktualisierung wächst die Datenbank um ca. 500.000 Dokumente

jährlich. Die verzeichneten ca. 6.000 Zeitschriften entstammen maßgeblich medizinischen Fachbereichen sowie nahverwandten Gebieten (Biomedizin, Bioethik, Pflege), wobei wiederum die Abstracts frei einsehbar, die Vielzahl der vollständigen Artikel gegen Entgelt über Verlinkungen zu erreichen sind. Zeitlich werden in MEDLINE Publikationen von 1950 bis heute erfasst (Falagas, Pitsouni et al. 2008). Für den Zeitraum 1948-1965 steht über PubMed zusätzlich die gesonderte Zitations-Datenbank OLD MEDLINE zur Verfügung, die allerdings bislang nicht den gesamten Funktionsumfang von MEDLINE bereit hält.

Die „Medical Subject Headings“ (MeSH) Datenbank bezeichnet einen separat abzurufenden Thesaurus, der zur Katalogisierung und Indexierung von Artikeln und Medienbeständen genutzt und jährlich aktualisiert wird. Dieser ist wiederum kostenfrei über PubMed bzw. nach Anmeldung ebenfalls über ISI – Web of knowledge zugänglich.

So werden jedem Artikel von fachlich qualifizierten Mitarbeitern 10 – 12 MeSH-Begriffe zur inhaltlichen Definition zugeordnet. Diese mehr als 25.000 verwendeten Begriffe ergeben dann in hierarchischer sowie alphabetischer Gliederung die Grundlage einer systematischen Analyse, die wiederum durch logische Ergänzung von Unterthemen einen großen Überblick über die inhaltliche Vielfalt einer gesuchten Thematik bietet.

Die MeSH-Datenbank wurde in der vorliegenden Arbeit zur Erfassung der thematischen, quantitativen sowie qualitativen Bezüge zum Thema Clostridium botulinum und seiner Toxine verwendet.

### **3.2 Bewertungsinstrumente**

#### **3.2.1 Impact Faktor**

Der Impact Faktor (auch als Journal Impact Factor (JIF) bezeichnet) dient der vorliegenden Untersuchung als ein Instrument qualitativer Einordnung von Periodika und wird als Mittel der Bewertung und Vergleichbarkeit von wissenschaftlicher Leistung kritisch herangezogen.

1960 erstmalig von Garfield verwendet (Garfield 2006), erfolgt auch heute noch die Berechnung innerhalb einer Drei-Jahresspanne mit folgender Formel:

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

Die jährlich aktualisierten Impact Faktoren sind über Suchfunktionen seit 1999 im „Journal Citation Report“ (JCR) des WoS zu finden, der unterteilt ist in die zwei Editionen „Science Edition“ und „Social Sciences Edition“. Die hier relevanten Zeitschriften sind dabei unter den 5.900 gelisteten Journalen der „Science Edition“. Zum Zeitpunkt der Recherche lagen die Impact-Faktoren von 1999 - 2008 vor.

### 3.2.2 h-Index

Der h-Index, auch nach seinem Erfinder als Hirsch-Faktor bezeichnet (Hirsch 2005), wird in dieser Arbeit als Bewertungsinstrument der Forschungsleistung einzelner Autoren verwendet. Dabei hat ein Wissenschaftler bzw. eine veröffentlichende Entität einen Index h, wenn h von seinen insgesamt N Veröffentlichungen mindestens jeweils h Zitierungen haben und die anderen Publikationen (also N-h) weniger als h Zitierungen. Einfacher ausgedrückt ist der h-Index eines Forschers diejenige Zahl, bei der die laufende Publikationsnummer mit der Zahl der Zitierungen übereinstimmt.

## 3.3 Darstellungen

### 3.3.1 Diagramme

Zur Veranschaulichung der szientometrischen Daten sind die jeweils relevanten Zahlenkolumnen graphisch aufgetragen, wobei maßgeblich einfach- sowie mehrfachskalierte Säulen-, Kurven- und Kreisdiagramme Anwendung finden.

Die Ergebnisse der Kooperationsanalysen (Länder, Institutionen, Fachbereiche, Autoren) werden zusätzlich in modifizierten Netzdiagrammen dargestellt, wobei hierbei zunehmende Dicke und individuelle Farbgebung der Verbindungslinien die Stärke der Kooperationen untereinander veranschaulichen.



### 3.3.2 Kartenanamorphoten

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Kartenanamorphoten sind kartographische Darstellungen variablen Maßstabes nach dem Prinzip des „Density Equalizing Mappings“ erstellt. (Gastner und Newman 2004) Hierbei werden geographische Regionen, in diesem Fall Staaten, mit weiteren Parametern attribuiert und auf Grundlage dieser neu dargestellt. Die hiermit neu entstandene Karte stellt die vorher festgelegte Region also proportional zum attribuierten Wert dar, was in einem „verzerrten“ Bild der Weltkarte resultiert (siehe Beispiel Abbildung 3). Diese wiederum ermöglicht eine anschauliche Darstellung des jeweiligen Parameters und damit einer anschaulichen Illustration komplexer Zusammenhänge und Verhältnisse (Tobler 2004).

Die zugrundeliegende Methode beruht auf der Anwendung des Diffusionsprinzips der Strömungsphysik: Die Zuweisung der Dichtewerte von Flächen erfolgt in Anlehnung an den jeweils zu untersuchenden Parameter, womit es zwischen Bereichen hoher und solchen niedriger Dichte zu linearer Diffusion kommt. Die äußere Form der Ländergrenzen erfährt hierbei im Verlauf der dichteabhängigen Verschiebungen je nach Ausmaß der stattfindenden Diffusion Verlagerungen. Um das gewohnte Bild der geographischen Weltkarte zur Wiedererkennung beizubehalten, wird hierbei den Meeren und der Antarktis der Mittelwert der Parameterwerte zugewiesen, womit diese neutral bleiben und in ihrer Ausbreitung nicht wesentlich verändert werden.

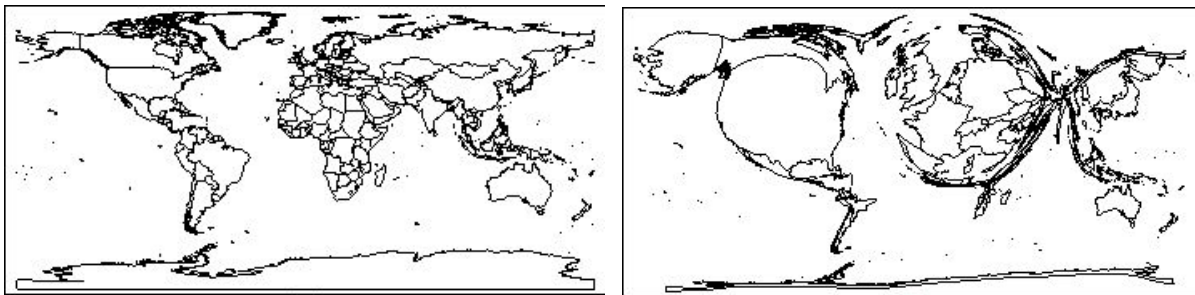


Abbildung 3 (Bsp. Weltkarte und Kartenanamorphote)

Die Anwendung der Diffusionsberechnungen führt also zu parameterabhängigen „verformten“ Weltkarten, deren Wichtung sich in Größe und Ausdehnung des jeweiligen Landes darstellen. Bereits seit Anbeginn des 20. Jahrhunderts gab es unterschiedliche Ansätze der Erstellung von Kartenanamorphoten, allerdings erst die moderne Computertechnologie ermöglicht das Durchführen der notwendigen Rechenleistungen zur Abbildung. Seither finden diese graphischen Präsentationen

zunehmende Verwendung zur Darstellung wissenschaftlicher Analysen in Abhängigkeit der Länderzugehörigkeit (Houle, Holt et al. 2009).

### 3.4 Suchstrategie und Datenerhebung

Grundlage der szientometrischen Analyse bildet das Erfassen der bibliographischen Rohdaten, wobei hierfür die online zu durchsuchende Plattform ISI – Web of Science (WoS) verwendet wurde. Die Kombination folgender, spezifischer Suchtermini zur möglichst vollständigen Erfassung aller relevanten Einträge wurde am 6.3.2009 vorgenommen:

„clostridium botulinum OR botulism OR clostridium botulinum toxin OR botox OR botulinum toxin OR BoNT OR botuli\*“.

Der verwendete Asterix (\*) wird dabei als sogenannte *wildcard* verwendet und ermöglicht eine Suche mit einer beliebig folgenden Zeichenkette an seiner Stelle. Der zeitliche Rahmen aller gelisteten Publikationen wurde auf 1900 bis inklusive 2008 gesetzt, wobei explizit Einträge aus dem laufenden Jahr 2009 nicht erfasst wurden. In die Suche wurden die folgenden drei relevanten Datenbanken einbezogen: (1) Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)--1900-present, (2) Social Sciences Citation Index (SSCI)--1956-present und (3) Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S)--1990-present.

Die Recherche ergab hierbei 14.825 wissenschaftliche Arbeiten, die die Basis der vorliegenden szientometrischen Analyse bilden.

Die recherchierten Datensätze wurden über die ISI-Web Funktion *Output records* in Form von *Full records* (also inklusive ihrer Referenzen) als *plain text files* in Datensätzen á 500 Einträge heruntergeladen und lokal gespeichert.

Hierbei codieren die Datenbanken die einzelnen Angaben mit Hilfe sogenannter „field indentifizier“ (oder auch Tags für Marker).

Die zur vorliegenden Analyse verwendeten Tags sind im Folgenden aufgelistet.

Tabelle 7 (Relevante Tags ISI-Web of Knowledge)

<b>AB</b> (Abstract)	Abstrakt
<b>AD</b> (Address)	Institutionsnamen innerhalb der Adressangabe
<b>AF</b> (Author Full Name)	voller Name des Autors
<b>AU</b> (Author)	Name der/des Autor/en
<b>BP</b> (Beginning Page)	Startseite
<b>C1</b> (Author Address)	Adresse des Autors

<b>CI</b> (City)	Stadtnamen innerhalb der Adressangabe
<b>CR</b> (Cited References)	Zitierte Referenzen
<b>CU</b> (Country)	Länderangaben innerhalb der Adressangabe
<b>DE</b> (Author Keywords)	Schlüsselbegriffe des Autors
<b>DT</b> (Document Type)	Dokumentart
<b>ED</b> (Editor)	Namen von Editoren
<b>EP</b> (Ending Page)	Schlussseite
<b>FN</b> (File Name)	Dateiname

## Material und Methoden

<b>GP</b> (Group Author)	Gruppenautoren
<b>LA</b> (Language)	Sprache
<b>NR</b> (Cited Reference Count)	Anzahl zitierter Referenzen
<b>OG</b> (Organization)	Organisationsnamen innerhalb der Adressangabe
<b>PD</b> (Publication Date)	Datum der Veröffentlichung
<b>PG</b> (Page Count)	Seitenanzahl
<b>PS</b> (Province/State)	Bundesstaaten innerhalb der Adressangabe (USA)
<b>PT</b> (Publication Type)	Publikationsart
<b>PU</b> (Publisher)	Veröffentlichende Institution
<b>PY</b> (Year Published)	Publikationsjahr
<b>RP</b> (Reprint Address)	Adresse des korrespondierenden Autors

<b>SA</b> (Street Address)	Straßenname / Autorenadresse innerhalb der Adressangabe
<b>SC</b> (Subject Category)	zugeordnete/r Fachbereich/e
<b>SO</b> (Publication Name)	Publikationsname
<b>TC</b> (Times Cited)	Zitationshäufigkeit
<b>TI</b> (Title)	Titel
<b>TS</b> (Topic)	Oberbegriffe innerhalb des Titels, des Abstracts und der Schlüsselworte
<b>ZP</b> (Zip/Postal Code)	Postleitzahl innerhalb der Adressangabe

Die vom WoS erhaltenen Rohdaten wurden weiterhin bezüglich der auszuwertenden Parameter für die Analysen aufbereitet und prozessiert. Dies geschah für die in Rede stehenden 14.825 Datensätze mittels Computersoftware (Microsoft Access, Borland C++) und lieferte schlussendlich unterschiedliche tabellarische Auflistungen (Microsoft Access-/ Excel-Tabellen) der relevanten Parameter.

Die für exakte szientometrische Analysen problematischen Zuordnungen durch ISI (z.B. Homonyme, Länderzuordnungen zu nicht mehr existenten Staaten) wurden hierbei erfasst, überarbeitet und korrigiert.

### 3.5 Analysen zur Publikationsaktivität

Die Datengewinnung der Analysen zur Publikationsaktivität geschah maßgeblich am 06.03.2009 und gilt als letzte Aktualisierung sofern kein anderes Datum vermerkt wird.

#### 3.5.1 Analyse der Veröffentlichungen nach Publikationsjahren

Nach unter 3.4 benannter Suchmethode wurden die ermittelten Veröffentlichungen nach ihren Publikationsjahren im Zeitraum von 1905 – 2008 analysiert.

#### 3.5.2 Analyse der Publikationen nach Erscheinungsform

Die Suche erfolgte unter der in 3.4 beschriebenen Suchstrategie. Die Publikationsarten wurden darauf mit der Funktion *Analyze Results* des WoS nach *Document types* gegliedert und in das Datenbankmanagementsystem MS Access überführt. Durch ergänzende Erfassung der Publikationsjahre wurden die Veröffentlichungen in ihrer zeitlichen Entwicklung betrachtet.

## Material und Methoden

Die zur Anwendung kommenden Unterteilungen der Dokumentarten werden von ISI-Web of Knowledge vergeben und hier übernommen. Die fünf häufigsten Publikationsformen sind hierbei Article, Meeting Abstract, Proceedings Paper, Letter und Editorial Material.

Publikationsformen, die über den gesamten Zeitraum betrachtet weniger als  $\leq 60$  Einträge hatten (entsprechend  $\leq 0,5\%$ ), werden als „Weitere“ zusammengefasst. Hierunter fallen:

Tabelle 8 (Dokumentart: Weitere)

<b>Dokumentart : Weitere</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl in %</b>
News item	60	0.40 %
Correction	41	0.28 %
Reprint	18	0.12 %
Book review	8	0.05 %
Correction, Addition	7	0.05 %
Discussion	4	0.03 %
Abstract of published item	3	0.02 %

Am 8.8.2009 erfolgte die letzte Aktualisierung.

### 3.5.3 Analyse der Sprachen

Die Suche erfolgte unter der in 3.4 beschriebenen Suchstrategie. Die in den Publikationen verwendeten Sprachen wurden anschließend durch weiterführende Analysen ermittelt (siehe Tabelle 7 Tag LA), sowie Grundzüge der Sprachverwendung der häufigsten Sprachen (Englisch, Deutsch und Französisch) im zeitlichen Verlauf analysiert.

Sprachen, deren Häufigkeit die Trefferzahl von 20 Publikationen unterschritt, werden als „Weitere“ zusammengefasst. Zu den Weiteren zählen hierbei:

Tabelle 9 (Publikationssprache: Weitere)

<b>Sprache: Weitere</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl in %</b>
Ungarisch	11	0.07 %
Chinesisch	4	0.03 %
Polnisch	3	0.02 %
Türkisch	3	0.02 %
Dänisch	1	0.01 %
Koreanisch	1	0.01 %
Slovakisch	1	0.01 %
Slowenisch	1	0.01 %

Die Darstellung der Verteilung der verwendeten Sprachen erfolgt in Form von Kreisdiagrammen. Am 8.8.2009 erfolgte die letzte Aktualisierung der Daten.

### **3.5.4 Analyse der Größe des Literaturverzeichnisses (1964-2008)**

Die Referenzen der in 3.4 erhaltenen Veröffentlichungen wurden quantitativ anhand des Tags *NR* (siehe Tabelle 7) bestimmt und deren Entwicklung im betrachteten Zeitraum analysiert. Die Ergebnisse wurden anhand eines Kurvendiagramms verdeutlicht.

### **3.5.5 Analyse zugeordneter Fachbereiche**

Die unter Abschnitt 3.4 ermittelten Artikel wurden durch ISI-Web of Knowledge unterschiedlichen Fachbereichen (*Subject Category*) zugeordnet. Die Zuordnung nehmen die Mitarbeiter von ISI innerhalb eines Katalogs definierter Fachbereiche vor und können hierbei auch einen Artikel mehreren Bereichen zuordnen. Zur Analyse wurde der Tag *SC* (*Subject Category*) ausgelesen. Die Analyse der Fachbereiche geschah zum einen durch Darstellung absolut und im zeitlichen Verlauf (1985 – 2008), zum anderen länderspezifisch und als Analyse häufig kombinierter Fachbereiche.

Dies ermöglichte die Abschätzung von Trends bezüglich einer qualitativen Analyse des Publikationsaufkommens zur Thematik *Clostridium botulinum und seiner Toxine*. Die Ergebnisse der einzelnen Analysen wurden durch Balken- sowie ein Netzdiagramm dargestellt.

## **3.6 Analyse der Publikationsorgane**

Nach Acquire der bibliometrischen Rohdaten (siehe 3.4) erfolgte die Ermittlung der Periodika, in denen zu *Clostridium botulinum* und seinen Toxinen publiziert wurde. Hierfür wurden die vollständigen Zeitschriftennamen identifiziert (Tag *SO*, siehe Tabelle 7), sowie über Eingabe in eine Online-Suchmaske zudem mögliche Umbenennungen oder Fusionierungen von Zeitschriften über die Zeit berücksichtigt. Die Analyse ergab 1.829 im WoS erfasste Publikationsquellen.

Die Analysen der Quellenzeitschriften identifizierten weiterhin zum einen die produktivsten Zeitschriften zur Thematik, zum anderen interessierten sie insbesondere mit Blick auf die Frage der Rezeption, hier also in der Anzahl ihrer Zitationen, Zitationsraten und abrundend ihrer Impact Faktoren.

Die Ergebnisse dieser Analysen sind daher dem Abschnitt zur Rezeption (4.5.7) zu entnehmen.

### **3.7 Autorenanalysen**

Die in 3.4 ermittelten Daten wurden über die *Analyze Results* Funktion von ISI-Web bezüglich der publizierenden Autoren analysiert.

Die weiterführenden Analysen zur Zusammenarbeit verschiedener Autoren sind dem speziellen Abschnitt 4.4.3 zu den Kooperationsanalysen zu entnehmen.

Die letzte Aktualisierung des Autoredatensatzes erfolgte am 6.3.2009.

#### **3.7.1 Analyse der Anzahl der Autoren pro Artikel**

Der ermittelte Grunddatensatz der Artikel wurde quantitativ nach der Anzahl der Autoren pro Artikel ausgelesen. In Verbindung mit einer Aufgliederung nach den Veröffentlichungszeitpunkten ließ sich der zeitliche Trend in Form eines Graphen darstellen und analysieren.

#### **3.7.2 Analyse der 15 produktivsten Autoren nach Anzahl publizierter Artikel sowie Art der Autorenschaft**

Durch die Autoredatenbank wurden die 15 produktivsten Autoren identifiziert, sowie deren Autorenschaften nach Erst-, Letzt- oder Koautorenschaft ermittelt. Die Ergebnisse wurden anhand von Säulendiagrammen veranschaulicht.

#### **3.7.3 Analyse der am häufigsten zitierten Autoren**

Die Referenzdaten der Autoredatenbank (siehe 3.7) wurden nach den meisten, auf die jeweiligen Autoren entfallenen Zitierungen aufgeschlüsselt. Die ersten 15 Autoren der so erhaltenen Rangfolge wurden näher betrachtet, sowie die Ergebnisse in Form eines Säulendiagramms dargestellt.

#### **3.7.4 Die produktivsten Autoren und deren Zitationsraten**

Durch Berechnung des Quotienten aus der Menge der Gesamtzitationen durch die Anzahl der publizierten Artikel insgesamt wurden die 15 Autoren mit den höchsten Zitationsraten ermittelt. Als Limit galt eine Minimalanzahl von 30 Veröffentlichungen.

### 3.7.5 Die produktivsten Autoren und Betrachtung von h-Indices

Durch konsequente Bestimmung des *Citation Reports* wurden die Zitationen, der h-Index sowie die durchschnittliche Zitationsrate des jeweiligen Autors ermittelt. Hierbei wurden die produktivsten Autoren ebenso berücksichtigt wie Autoren unterschiedlicher Produktivität, aber mit h-Indices >20. Die Ergebnisse der Analyse sind in Form eines Säulendiagramms dargestellt.

### 3.8 Länderspezifische Analysen

Für die unter der in 3.4 beschriebenen Suchstrategie erhaltenen Publikationen wurden die Herkunftsländer ermittelt und deren Verteilung analysiert. Dem hierfür in der Adresszeile erfassten Stadtnamen (siehe Tabelle 7, Tag *CI*) wurde in einem separaten Schritt das jeweilige Herkunftsland exakt zugeordnet. Länder, die hierbei Teil eines Staates waren, wurden dabei zusammengefasst. So wurden z.B. Wales, Schottland, England und Irland zusammengefasst als Vereinigtes Königreich. Städte, die heute Teil anderer Staaten sind als zum Publikationszeitpunkt, wie beispielsweise Orte des ehem. Jugoslawiens, der Tschechoslowakei oder Sowjetunion, wurden heutigen Staatsgrenzen zugeordnet (Stand 2009).<sup>1</sup> Varianten der Namensgebungen bedingt durch sprachliche Veränderungen oder Falschschreibungen wurden identifiziert und korrigiert. Die Erstellung der Länderdatenbank erfolgte am 06.03.2009.

#### 3.8.1 Analyse der Anzahl der Publikationen pro Herkunftsland

Die Länderdatenbank (siehe 3.8) wurde in einem ersten Schritt quantitativ ausgewertet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte in einer Kartenanamorphose nach dem unter 3.3.2 beschriebenen Prinzip des „Density Equalizing Mappings“.

---

<sup>1</sup> Früheres Jugoslawien heute: Montenegro, Bosnien und Herzegovina, Kroatien, Slovenien, Serbien, ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien; frühere UdSSR heute: Weißrussland, Ukraine, Usbekistan, Kasachstan, Georgien, Aserbaidschan, Litauen, Moldawien, Lettland, Kirgisistan, Armenien, Turkmenistan, Estland, Tadschikistan oder Russland

### **3.8.2 Analyse der Institutionen pro Herkunftsland**

Die in 3.4 erfassten Publikationen wurden bezüglich genannter Institutionen und deren staatlicher Zugehörigkeit analysiert. Auch hier gelten die den aktuellen Staatsgrenzen entsprechenden Zuordnungen wie unter 3.8 beschrieben. Die Anzahl der jeweils einem Land zuzuordnenden Institutionen wurde quantitativ bestimmt und in Relation mit dem Publikationsvolumen des Landes gesetzt. Weiterführende Analysen identifizierten die produktivsten Institutionen weltweit sowie diejenigen, auf welche die meisten Zitationen entfielen. Die Ergebnisse wurden als Säulendiagramme dargestellt. Eine letzte Aktualisierung erfolgte hierfür ebenfalls am 06.03.2009.

## **3.9 Kooperationsanalysen**

### **3.9.1 Kooperationsartikel absolut und im zeitlichen Verlauf**

Der Artikeldatensatz (siehe 3.4, Stand 06.03.2009) wurde bezüglich Mehrautorenschaften innerhalb des als relevant identifizierten Zeitraumes 1972 – 2008 untersucht und die Ergebnisse als Kurvendiagramm dargestellt.

### **3.9.2 Kooperationsanalyse zwischen Ländern**

Den getätigten Kooperationsanalysen zwischen Autoren verschiedener Länder lag die Analyse der Tags *PY* und *CI* (siehe Tabelle 7) zugrunde.

Nach tabellarischer Auflistung aller Länder, die mindestens einmal als Herkunftsland einer Publikation benannt wurden (siehe unter Länderanalyse 3.8), wurde eine Matrix erstellt, die die 92 Länder in beiden Richtungen auftrug. An dieser konnte wiederum abgelesen werden, wie häufig welche Länder miteinander kooperieren.

Für die graphisch-reduzierte Darstellung wurden die Länder, die mindestens 10 Kooperationen mit einem anderen Land aufweisen, durch Linien verbunden, deren Dicke und Farbe die Summe der gemeinsamen Publikationen illustrieren.

Weitere Spezialanalysen konnten zudem identifizieren, in welchem Verhältnis hierbei Kooperationen benachbarter versus nicht benachbarter Länder auftraten und wie sich dies im historischen Verlauf entwickelte. Die Datenerhebung dieser Analyse fand am 6.3.2008 statt.



### **3.9.3 Kooperationsanalysen zwischen Institutionen**

Die ermittelten Datensätze (siehe 3.4 und 3.8.2) wurden hinsichtlich der den Autoren zugeordneten internationalen Institutionen analysiert. In einem weiteren Schritt wurden die Kooperationen dieser Institutionen über den erfassten Zeitraum analysiert und graphisch dargestellt. Die Datenbasis wurde letztmals am 06.03.2009 aktualisiert.

### **3.9.4 Kooperationsanalysen zwischen Autoren**

Im Grunddatensatz aller Artikel wurden die Autorenschaften erfasst (siehe 3.7) und durch weiterführende Analysen kooperierende Autoren identifiziert. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden durch Verbindungslinien unterschiedlicher Farbe und Dicke kooperierende Autoren mit mehr als 15 gemeinsamen Artikeln graphisch dargestellt und näher analysiert. Die Datenbasis dieser Analyse wurde am 06.03.2009 erhoben.

### **3.10 Analysen zur Rezeption**

Für das Verständnis insbesondere der Rezeptionsanalysen, das heißt der messbaren wissenschaftlichen Erfassung, Verwendung und Referenzzuweisung publizierter Artikel sollen hier die Definitionen der Begriffe Referenz, Zitation, Zitat, Zitierung sowie Zitationsrate vorangestellt werden: Verweist eine Veröffentlichung in Form von bibliographischen Fuß- oder Endnoten aktiv auf andere Veröffentlichungen als eigene Informations- oder Bezugsquellen, so nennt man diese Verweise Referenzen oder Zitationen. Wird hierbei wortwörtlich Text übernommen, so nennt man dies Zitat. Die jeweils zitierte Veröffentlichung erfährt in beiden Fällen passiv eine Zitierung. Wird folgend von der Zitierrete die Rede sein, so berechnet sich diese aus der Anzahl aller Zitate, die auf eine bestimmte Zeitschrift oder ein Dokument innerhalb eines untersuchten Zeitraumes entfallen sind, geteilt durch die Artikelanzahl.

Die nachfolgenden Analysen werden den Artikeldatensatz zur Thematik *Clostridium botulinum* jeweils als aktiv zitierende sowie als passiv zitierte Größe wissenschaftlichen Arbeitens untersuchen.

### **3.10.1 Gesamtzahl der Zitationen**

Die Gesamtzahl der Zitationen der in 3.4 ermittelten Publikationen wurde über die ISI-Web-Funktion *Citation report* für das jeweilige Jahr notiert. Die Recherche umfasste die Jahre von 1955 - 2008. Eine letzte Aktualisierung der Daten wurde am 08.05.2009 vorgenommen.

### **3.10.2 Zitierungen nach Publikations- sowie Zitationsjahr**

Die durch die zugrundeliegende Datenerfassung (siehe 3.4) ermittelten Artikel werden mittels *Citation Report* Funktion von ISI-Web bezüglich ihrer in der Gesamtheit jemals erhaltenen Zitierungen analysiert und in einzelnen Jahren dargestellt. Diese Analyse wurde am 06.03.2009 durchgeführt und durch eine Graphendarstellung veranschaulicht.

### **3.10.3 Zitationsrate nach Publikationsjahr**

Mithilfe des unter ISI-Web bereitgestellten *Citation reports* wurden für die unter 3.5 ermittelten Veröffentlichungen nach Publikationsjahren die Summe der Zitierungen eines jeden Jahres ermittelt und als durchschnittliche Rate pro Artikel pro Zeit berechnet. Weiterhin wurden die Zitationsraten der Publikationen des jeweiligen Zitationssjahres erfasst.

Die Analyse liegt graphisch als Kurvendiagramm vor und wurde letztmals am 06.03.2009 aktualisiert.

### **3.10.4 Analyse des Lebenszyklus der Zitationen**

Für die Jahre 1955 bis 2007 wurde mittels der WoS-Funktion *Citation Report* für jeden Artikel die Anzahl seiner Zitierungen samt Publikationsjahr erfasst. Nach Übertragung der Daten in Excel unter der Achsenauftragung der Zitationsjahre gegenüber den Publikationsjahren ließ sich berechnen, nach welcher Zeit die Artikel eines Publikationsjahres prozentual die Hälfte ihrer Zitationen erfahren haben, was wiederum Literaturhalbwertszeit genannt wird und Aufschluss über die Dynamik wissenschaftlichen Zitierens gibt. Die Ergebnisse wurden zudem unter Auslassung der jeweils letzten 5 Jahre mehrfach berechnet, da bei jüngeren Publikationsjahren der prozentuale Anteil eines Jahres an der Gesamtzitationsrate deutlich stärker ins Gewicht fällt. Die Ergebnisse wurden in einem Kurvendiagramm aufgetragen.

### **3.10.5 Zitierungen und Zitationsraten der Publikationen im Ländervergleich**

Es wurde sich der unter 3.8 ermittelten Publikationen der einzelnen Länder bedient und unter Anwendung der Funktion *Citation Report* die jeweiligen Zitationen ermittelt und daraus die Zitationsraten berechnet. Zur Vermeidung einer relevanten Bias bei der Zitationsrate wurden nur Staaten mit  $\geq 30$  Publikationen bestimmt und dargestellt. Die graphischen Darstellungen erfolgten mittels Kartenanamorphoten, die letzte Aktualisierung der Daten am 06.03.2009.

### **3.10.6 Zeitschriftenanalyse nach Produktivität, Zitationen, Zitationsraten und Impact Faktoren**

Innerhalb der mit der Suchroutine (siehe 3.4) erfassten Publikationen wurden die 15 produktivsten sowie die 15 am häufigsten zitierten Zeitschriften mittels der ISI-Web-Funktion *Analyze Results* ermittelt. Zitationen sowie Zitationsraten der Ergebnisse wurden anschließend über die *Citation Report* Funktion bestimmt.

Der aktuelle Impact Faktor der Zeitschrift wurden daraufhin per Direkteingabe des Zeitschriftentitels im *Journal Citation Report* (JCR, Stand: 2008) von ISI-Web bestimmt. Hierbei wurden eventuelle Namensänderungen der Zeitschriftentitel über die Zeit ebenso berücksichtigt wie Fusionierungen von Zeitschriftenorganen.

Die Ergebnisse wurden als Säulendiagramme dargestellt.

### **3.10.7 Analyse der am häufigsten zitierten Artikel**

Die unter der Suchstrategie siehe 3.4 gewonnen Artikel werden hinsichtlich der Anzahl ihrer Zitierungen sortiert. Hierbei sollen die zehn Veröffentlichungen, auf die quantitativ die meisten Zitierungen entfallen, erfasst und qualitativ näher analysiert werden. Die letzte Aktualisierung erfolgte am 06.03.2009.

## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der szientometrischen Untersuchung zum Thema *Clostridium botulinum und seine Toxine* werden in ihrer Darstellung gegliedert aufgeführt in Analysen zur Publikationsaktivität, Autoren- sowie länderspezifische Analysen, Untersuchungen zu Kooperationsverhalten und schließlich der Rezeption.

### 4.1 Analysen zur Publikationsaktivität

#### 4.1.1 Veröffentlichungen nach Publikationsjahren

Die Analyse der Anzahl der Veröffentlichungen sortiert nach den Erscheinungsjahren ergab für den betrachteten Zeitraum von 1905 – 2008 einen deutlich ansteigenden Trend (siehe Abbildung 4).

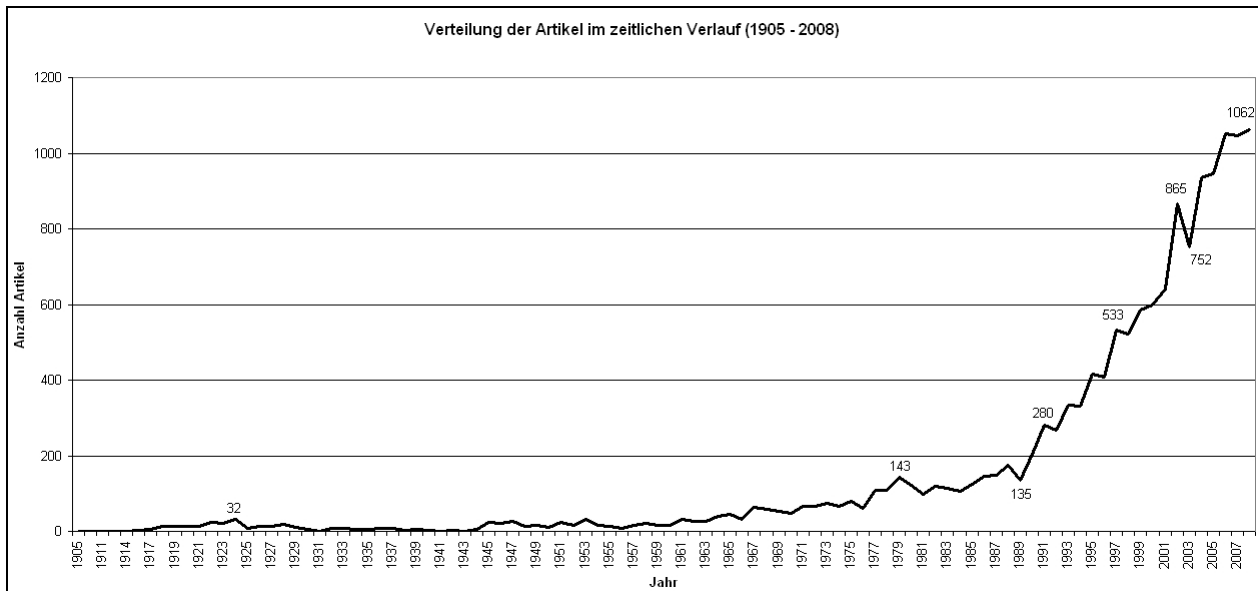


Abbildung 4 (Anzahl Artikel im zeitlichen Verlauf)

Wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts nur einstellige Publikationszahlen erreicht (in den Jahren 1905, 1910, 1911, 1913, 1914, 1915 und 1917), so steigerte sich das Volumen von 1918 bis 1929, um dann wiederum von 1930 bis 1944 pro Jahr betrachtet im einstelligen Bereich zu verharren. Der bis 1963 gültige Maximalwert der Veröffentlichungen wurde 1924 mit insgesamt 32 Publikationen erreicht. Erst im Jahr 1961 wurden wieder 32 Publikationen verzeichnet und erst ab 1964 war mit 39 Publikationen ein wirklicher Anstieg der Aktivität bemerkbar. Ab diesem Zeitpunkt kann man von einer im Trend betrachtet kontinuierlichen Steigerung der erfassten Publikationen sprechen. Mit Spitzenwerten in den Jahren 1979 (143 Publikationen)

## Ergebnisse

sowie 1988 (175 Publikationen), fielen insbesondere Phasen fast linearen Anstiegs der Publikationszahlen auf. Die geschah zum einen von 1989 (135 Publikationen) über 1990 (205 Publikationen) auf 1991 (280 Publikationen), was einem Wachstum von 37% entspricht. Ähnlich verhielt sich der deutliche Publikationsanstieg von 2001 (642 Publikationen) auf 2002 (865 Publikationen), 35% gegenüber dem Vorjahr entsprechend. Deutlich ist ebenfalls der hierauf folgende Knick im Jahr 2003 (752 Publikationen) mit anschließender Weiterführung des Trends der Vorjahre mit 934 Publikationen in 2004. Die maximal erreichte Anzahl an Veröffentlichungen im betrachteten Zeitraum wurde im Jahr 2008 mit 1.062 Publikationen erreicht.

Zusammenfassend fiel also ein deutlicher Zuwachs der Anzahl der Veröffentlichungen auf, wobei in den letzten 40 Jahren (1968 – 2008) 94% bzw. in den letzten 20 Jahren (1988 – 2008) allein 82% des gesamten Publikationsvolumens verzeichnet wurden.

### **4.1.2 Erscheinungsform der Publikationen**

#### **4.1.2.1 Verteilung der Publikationsformen insgesamt**

Die Analyse der Publikationen (siehe Abbildung 5) ergab mit 60% aller Veröffentlichungen eine klare Majorität der Erscheinungsform Article (8.895 Treffer). Bei 2029 Publikationen (14%) handelte es sich um Meeting Abstracts. Je 7% erreichten Proceedings Paper (1.077) sowie Reviews (1.043). Mit 778 Treffern (5%) wurde die Brief-Kategorie repräsentiert. Jeweils 3% aller Veröffentlichungen entfielen auf Editorial Material (447 Einträge) sowie Notes (417 Einträge). Publikationsformen, die weniger als jeweils 0,5% des gesamten Publikationsvolumens ausmachten, sind unter 3.5.2 als „Weitere“ beschrieben und in dieser Analyse zusammengefasst worden. Sie machten zusammen 141 Publikationen und damit 1% des Publikationsvolumens aus.

Sechs Veröffentlichungen konnten laut ISI Web nicht zugeordnet werden. Um mit einer eigenen Zuordnung keine Verzerrung der von ISI angewendeten Kriterien der Zuordnung zu riskieren, wurden daher diese 6 Veröffentlichungen von der Analyse ausgeschlossen.

## Ergebnisse

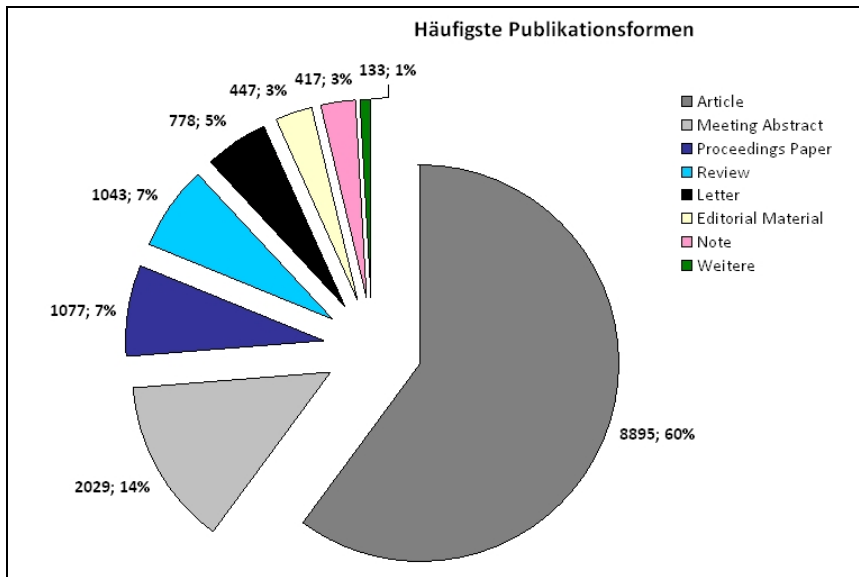


Abbildung 5 (Publikationsformen)

### 4.1.2.2 Die häufigsten Publikationsformen im zeitlichen Verlauf

Die fünf häufigsten Artikeltypen (Article, Proceedings Paper, Review, Meeting Abstract, Letter) wurden nachfolgend ihren Publikationsjahren zugeordnet, so dass in Zehnjahresschritten zurückführend bis zum Jahr 1939 die Verteilung im zeitlichen Verlauf analysiert werden konnte (siehe Abbildung 6).

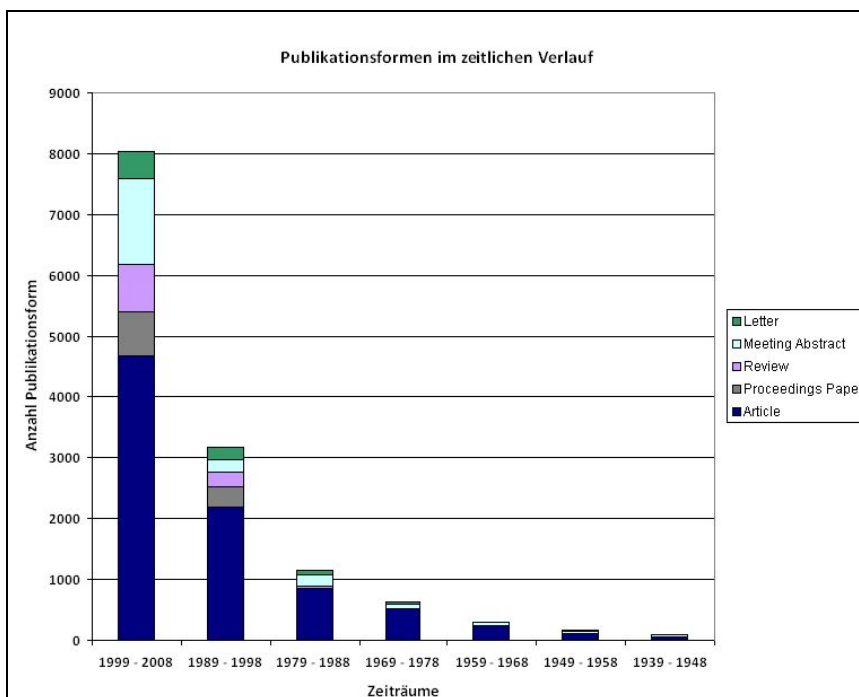


Abbildung 6 (Publikationsformen im zeitlichen Verlauf)

Zu jeder hier betrachteten Zeit wurden anteilig am meisten Artikel publiziert. Eine über die Zeit deutliche Zunahme quantitativ sowie prozentual erfuhr die Dokumentart

## Ergebnisse

Review: Wurden anfänglich keine, dann zwei (1959-1968) und folgend sechs (1969-1978) Reviews gezählt, so stieg die Anzahl in den darauffolgenden Zeiträumen von 28 (1979 - 1988) über 225 (1989 - 1998) auf 780 (1999 - 2008) an. Einen ähnlich deutlichen Zuwachs erreichten die Proceedings Papers, welche erstmals 1979 - 1988 fünfmal und darauf 343mal (1989 - 1998) sowie 729mal (1999 - 2008) verzeichnet waren. Besonders der Anteil der Meeting Abstracts stieg mit 215 (1989 - 1998) auf 1.406 (1999 - 2008), was prozentual einem Zuwachs von 6,8% auf 17,5% bedeutet.

### 4.1.3 Analyse der Sprachen

#### 4.1.3.1 Sprachverwendung insgesamt

Mit 13.755 Artikeln wurde die große Majorität der erfassten Artikel (gerundet 93%) in englischer Sprache verfasst (siehe hierzu Abbildung 7). Als zweithäufigste Schriftsprache wurde mit großem Abstand Deutsch identifiziert (446 Artikel, 3%). Mit 247 Artikeln (1,7%) beschloss Französisch das Feld der Sprachen, die prozentual eigenständig mehr als 1% der Veröffentlichungen ausmachten. Zwischen 0,1% - 0,9% der Veröffentlichungen entfielen jeweils auf die Sprachen Russisch, Spanisch, Portugiesisch, Holländisch, Tschechisch, Japanisch und Italienisch. Mit jeweils weniger als 0,1% der Veröffentlichungen wurden die unter Weitere genannten Sprachen (siehe 3.5.3) in der Analyse zusammengefasst (insgesamt 25 Publikationen).

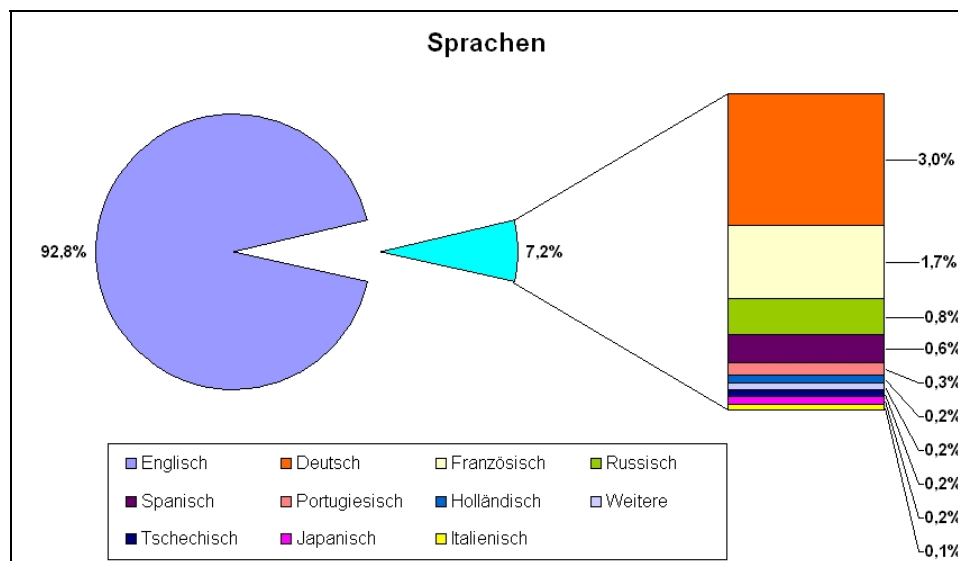


Abbildung 7 (Publikationssprachen)

### **4.1.3.2 Zeitlicher Verlauf der Sprachverwendung (Top 3 Sprachen)**

Bezog sich die in 4.1.3.1 dargelegte Verwendung der Sprachen auf den gesamten Zeitraum, also von 1905 bis inklusive 2008, so wurde folgend exemplarisch der zeitliche Verlauf der häufigsten drei Sprachen analysiert.

#### **4.1.3.2.1 Englisch**

Als Top 1 erfasste Sprache wurde Englisch mit knapp 93% aller Publikationen identifiziert. Wie in Abbildung 8 dargestellt war ein deutlicher Zuwachs der englischsprachigen Veröffentlichungen über die betrachtete Zeitperiode zu erkennen.

Mit einer Unterbrechung in den Jahren 1918 – 1929 verharrte bis 1945 das jährliche Publikationsvolumen im einstelligen Bereich.

1918 wurden 13 Publikationen verzeichnet, 1919 dann 11, in den Jahren 1920 und 1921 jeweils 15. 1922 stieg das Publikationsvolumen auf 27 an, zeigte 1923 weitere 20 Treffer und erreichte 1924 mit 25 Publikationen den vorläufig höchsten Wert, der erst 1945 erneut erreicht wurde. Von 1944 (eine Publikation) auf 1945 (25 Publikationen) ereignete sich also ein sprunghafter Anstieg des Publikationsvolumens um das 25fache. Bei Werten um 21 und 27 Publikationen (1946 und 1947), schwankten die erfassten Veröffentlichungen in den Folgejahren um Werte der Maxima 27 und 31 (1947 und 1953) und Minima von 13 und 11 (1948 und 1950). 1956 wurde mit nur 7 Publikationen der letzte einstellige Wert verzeichnet. Ab 1957 war mit minimalen Schwankungen ein stetiges Wachstum des englischsprachigen Publikationsvolumens zu erkennen.

Ins Auge fiel nach einem kontinuierlichen Zuwachs der Werte der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts (1990 – 2000: 263, 255, 362, 311, 386, 387, 496, 480, 545, 560) der plötzliche Anstieg von 2001 auf 2002 mit 582 zu 819 Publikation, ein Zuwachs also von 41%. Im Jahr 2003 fiel das Volumen nochmals auf 688 Veröffentlichungen zurück, schloß aber 2004 mit 891 Publikationen wieder an den Trend von 2002 an. Von 2005 (898 Veröffentlichungen) stieg das Volumen auf 2006 (991 Veröffentlichungen) nochmals um 10% an. Das Maximum wurde 2008 mit 998 englischsprachigen Veröffentlichungen erreicht.



## Ergebnisse

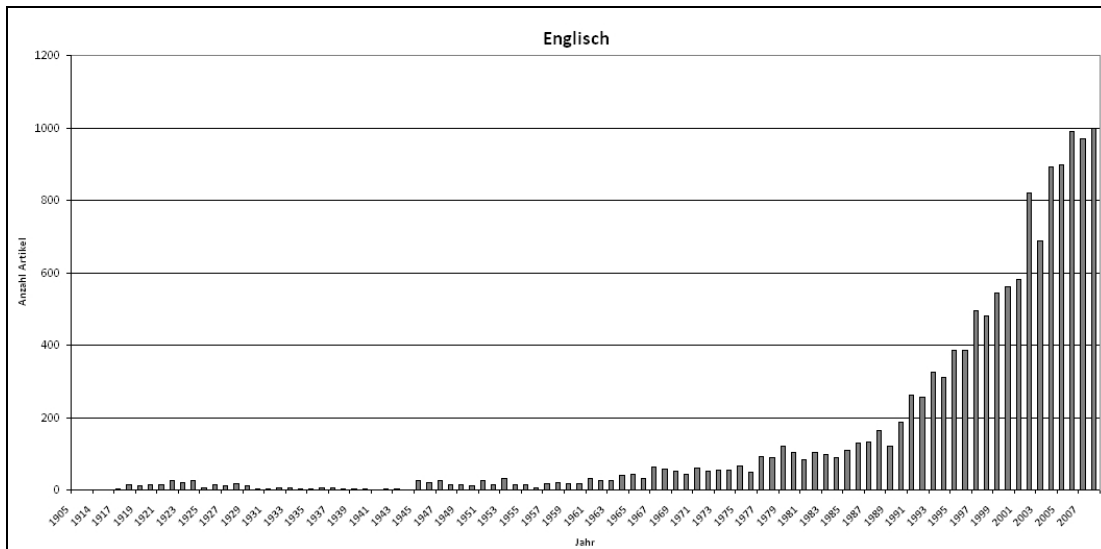


Abbildung 8 (Publikationssprache Englisch im zeitlichen Verlauf)

### 4.1.3.2.2 Deutsch

Unter den durch ISI erfassten Publikationen zum Thema *Clostridium botulinum* wurden insgesamt 446 deutschsprachige vermerkt (siehe 4.1.3.1).

Wie in Abbildung 9 dargestellt summierten sich 74% dieses Publikationsvolumen zeitlich auf die letzten 15 Jahre dieser Analyse. 1994 wurde erstmalig mit 11 Artikeln ein zweistelliger Wertebereich erreicht. Das Maximum der deutschsprachigen Publikationen wurde im Jahr 2001 mit 41 Publikationen erreicht, der zweithöchste Wert lag bei 35 Veröffentlichungen aus dem Jahr 2007.

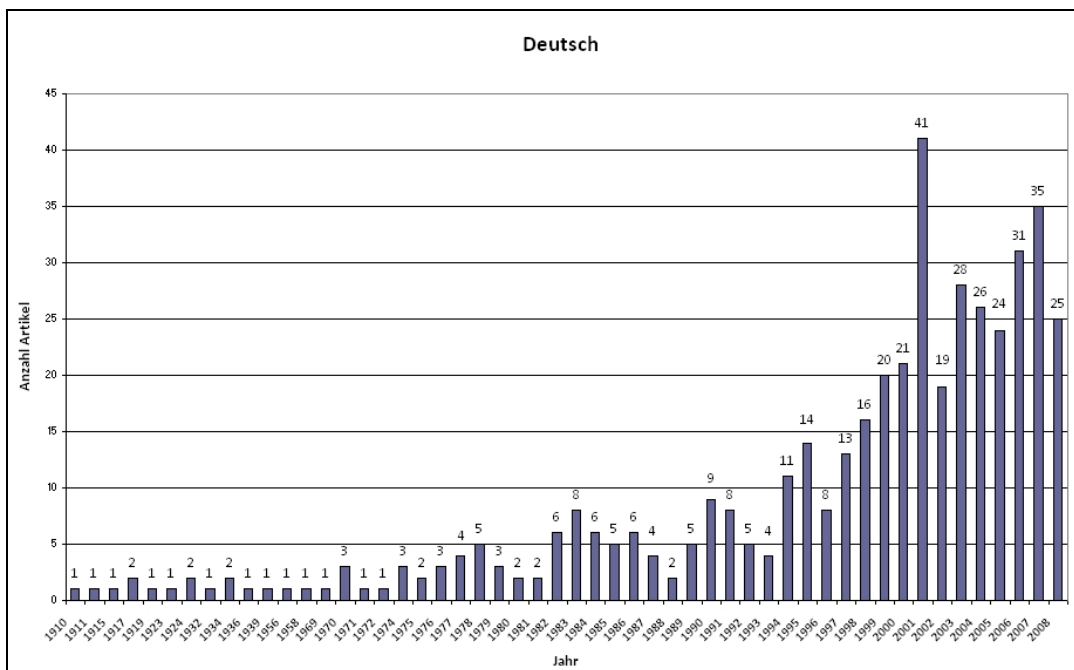


Abbildung 9 (Publikationssprache Deutsch im zeitlichen Verlauf)

## Ergebnisse

### 4.1.3.2.3 Französisch

Die zeitliche Zuordnung der 247 erfassten französischen Artikel sind der Abbildung 10 zu entnehmen. Hier zeigte sich, dass in nur einem Jahr (2007) mit 24 Artikeln die Marke von >20 Artikeln pro Jahr überschritten wurde. Mit Werten von 13, 15, 12, 18 und 17 Publikationen in den Jahren 1979, 2003, 2005, 2006 und 2008 sind alle Jahre beschrieben, die jeweils  $\geq 10$  Einträge pro Jahr verzeichnen.

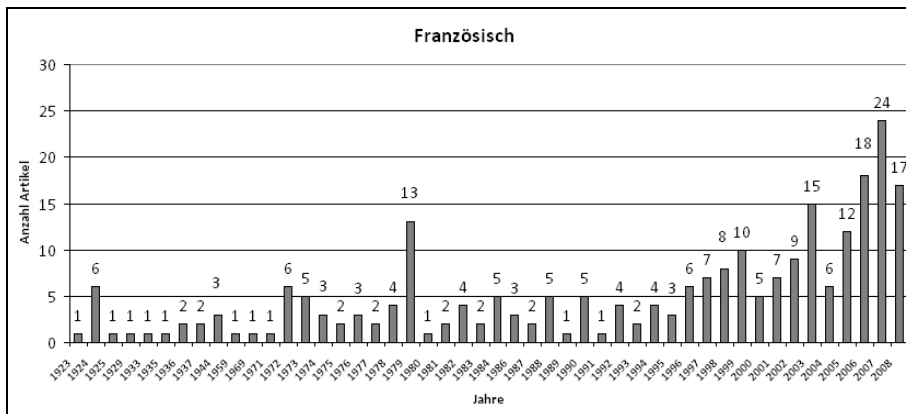


Abbildung 10 (Publikationssprache Französisch im zeitlichen Verlauf)

### 4.1.4 Analyse der Größe des Literaturverzeichnisses (1964-2008)

Die Ergebnisse der Analyse zur zeitlichen Entwicklung der durchschnittlichen quantitativen Größe der jeweils aufgeführten Referenzen einer Publikation werden in Abbildung 11 veranschaulicht.

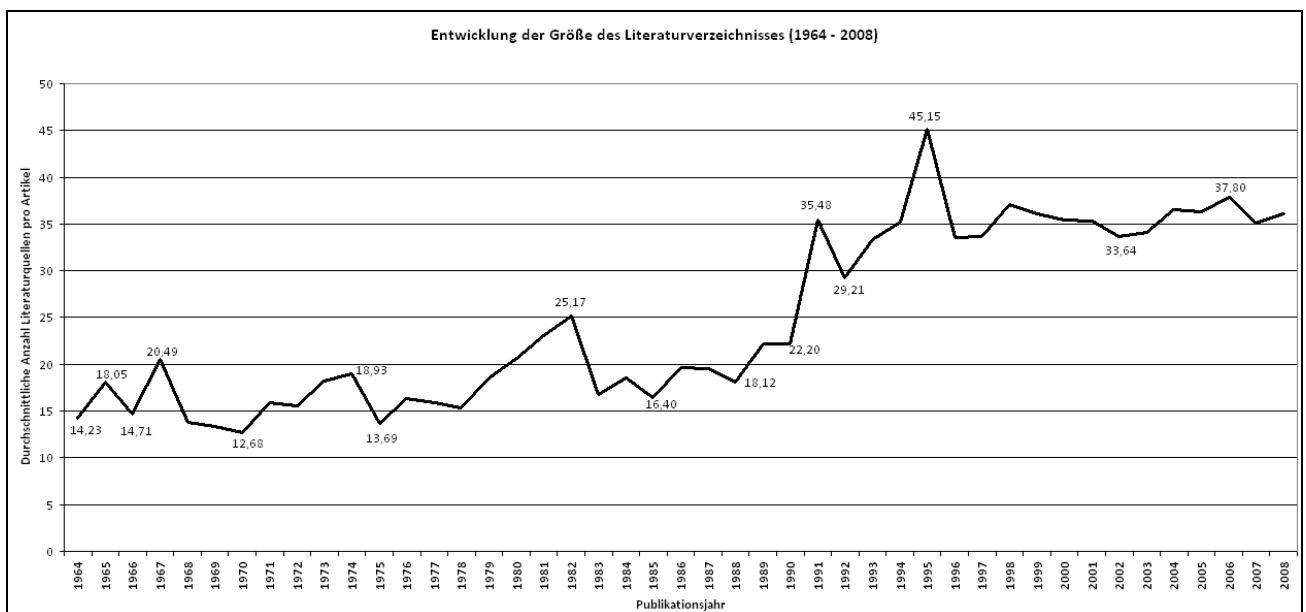


Abbildung 11 (Entwicklung der Größe des Literaturverzeichnisses (1964-2008))

## Ergebnisse

Hier zeigte sich über den gesamten Zeitraum betrachtet eine zunehmende Tendenz der Anzahl notierter Referenzen, wenn auch der Kurvenverlauf selbst als schwankend beschrieben werden kann.

Die geringste Anzahl aufgeführter Referenzen wurde 1970 mit durchschnittlich 12,68 erfasst. Das Maximum der quantitativen Literaturverzeichnisgröße wurde 1995 mit durchschnittlich 45,15 Referenzen erreicht. Insgesamt ergab dies über die gesamte Zeitperiode von 45 Jahren eine maximale Differenz von durchschnittlich 32,47 Referenzen.

Beginnend mit durchschnittlich 14,23 Referenzen im Jahr 1964, wurden 1965 18,05 Referenzen und 1966 14,71 Referenzen ermittelt. Schwankend zeigten sich die Folgejahre mit 20,49 Referenzen (1967) und über 3 Jahre folgender Abnahme der Referenzanzahl mit 13,79 (1968) über 13,40 (1969) bis zu 12,68 Referenzen (1970). Nach 1971 durchschnittlich 15,88 und 1972 durchschnittlich 15,53 Referenzen stieg die Anzahl in den Folgejahren auf 18,26 (1973) bzw. 18,93 (1974) Literaturangaben. Als Abfall in der Kurve zu erkennen wiesen die Artikel des Jahres 1975 daraufhin nur durchschnittlich 13,69 Referenzen aus. In den Folgejahren (1976 – 1982) war eine zunehmende Tendenz zu verzeichnen mit durchschnittlichen Werten in zeitlicher Reihenfolge von 15,89 – 15,38 – 18,50 – 20,69 – 23,05 und 25,17 Referenzen.

Im Jahr 1983 wurde der zunehmende Trend mit nur 16,80 Referenzen unterbrochen, was wiederum als deutlicher Abfall der Kurve in Abbildung 11 zu erkennen ist.

Mit kleineren Schwankungen und leichtem Zunahmetrend in den anschließenden Jahren (1984 – 1990: 18,56 - 16,40 - 19,64 - 19,50 - 18,12 - 22,15 - 22,20) war der eindrucklichste Zuwachs der Menge angefügter Referenzen im Jahr 1991 mit durchschnittlich 35,48 Referenzen pro Artikel zu verzeichnen. Nach einem Kurvenabfall im Folgejahr (1992 mit 29,21 Referenzen) zeigte sich bis zur Erreichung des Maximalwertes 1995 (45,15 Referenzen) ein Aufwärtstrend (1993 mit 33,33 und 1994 mit 35,23 Referenzen). In den Jahren ab 1996 wiederum konnte die durchschnittliche Größe des Literaturverzeichnisses als weitestgehend konstant bezeichnet werden, da sich die Werte nunmehr um einen Mittelwert von 35,45 notierten Referenzen bewegen mit einer Amplitude von minimal 33,60 (1996) bis maximal 37,80 (2006).

## Ergebnisse

### 4.1.5 Fachzuordnung der Publikationen

Die Artikel der Thematik *Clostridium botulinum* wurden insgesamt 177 Fachbereichen, *Subject Areas*, zugeordnet. Durch Mehrfachzuordnung eines Artikels zu mehreren Fachbereichen umfasst die Analyse daher 21.718 Datensätze, also deutlich mehr als die in 3.4 ermittelte Gesamtzahl an 14.825 Veröffentlichungen.

#### 4.1.5.1 Häufigste Fachbereiche und Zitierungen

Die den Fachbereichen zugeteilten Artikel (siehe 4.1.5) wurden mitsamt den auf sie entfallenen Zitierungen analysiert und die Ergebnisse der 15 Top-Fachbereiche in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

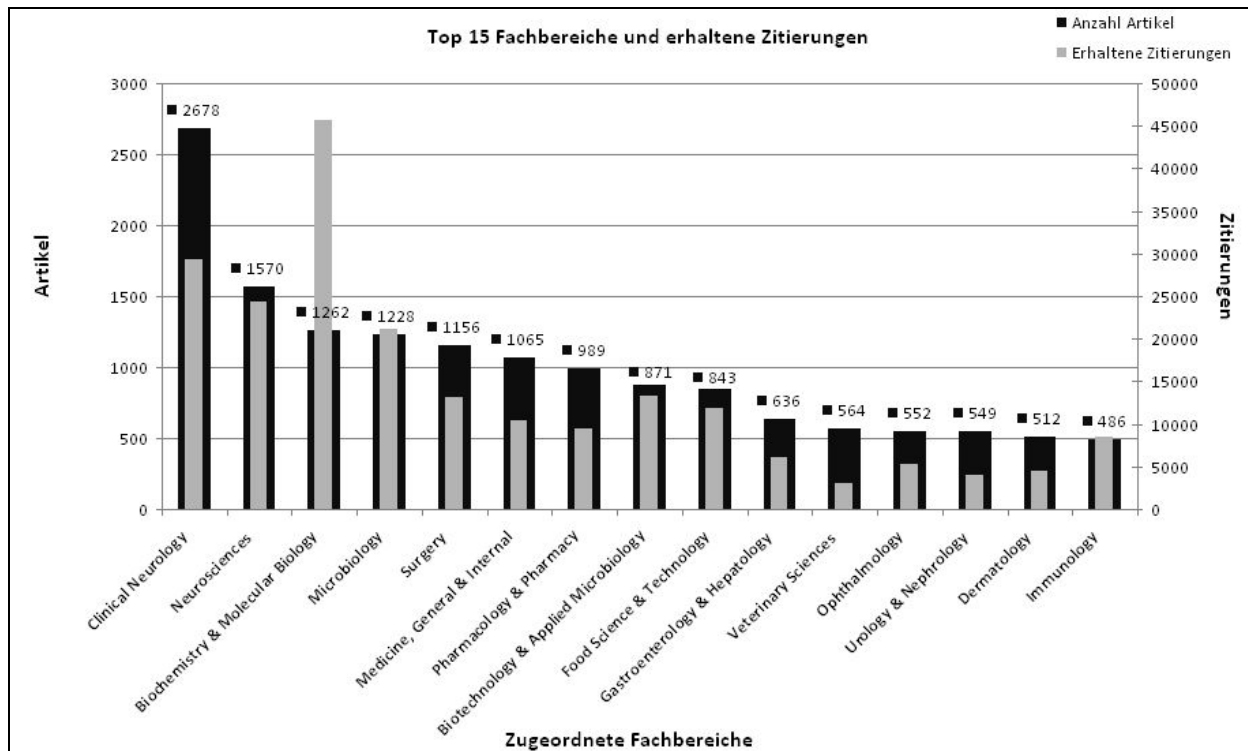


Abbildung 12 (Top 15 Fachzuordnungen mit Zitierungen)

Als häufigster Fachbereich des Publikationsaufkommens der *Clostridium botulinum* Thematik stellte sich die Klinische Neurologie heraus, auf die allein 12,3% aller Zuordnungen sowie 9,3% aller Zitierungen entfielen. Zweithäufigster Fachbereich waren die Neurowissenschaften mit 7,2% der Zuordnungen und 7,7% erhaltenen Zitierungen. Die gemeinsame *Subject Category* Biochemie und Molekulare Biologie wies mit 1262 Zuordnungen zwar nur 5,8% des gesamten Datensatzes auf, die hier erfassten Artikel machten jedoch allein 14,5% der gesamten Zitierungen aus. Auf die der Mikrobiologie zugeordneten Veröffentlichungen von 5,7% entfielen weiterhin 6,7% der Zitierungen. Als fünfthäufigste Fachrichtung stellte sich die Chirurgie mit 5,3%

## Ergebnisse

Zuordnungen dar, auf die zum Zeitpunkt der Analyse 4,2% der erhaltenen Zitierungen entfielen.

Der Allgemeinen/Inneren Medizin wurden weiterhin 1.065 Artikel zugeordnet. Jeweils zwischen 1.000 – 800 Artikel wurden zu Thematiken der Pharmakologie/Pharmazie (989), Biotechnologie/Angewandter Mikrobiologie (871) sowie Lebensmittelwissenschaft/-technologie (843) veröffentlicht. Die letzten sechs häufigsten Fachbereiche waren schließlich Gastroenterologie/Hepatology mit 636 Artikeln, Veterinärwissenschaften (564), Ophthalmologie (552), Urologie/Nephrologie (549), Dermatologie (512) sowie Immunologie (486).

Bezüglich der Zitationen ließ sich zusammenfassend feststellen, dass Artikel der Grundlagenfächer bzw. Grundlagenforschung häufiger zitiert wurden als Artikel klinisch-medizinischer Fachbereiche mit Ausnahme der Klinischen Neurologie.

### 4.1.5.2 Schwerpunktfachbereiche der produktivsten Länder

Die Veröffentlichungen der 11 produktivsten Länder wurden in ihrer Fachbereichszuordnung und ihrer Verteilung zu den wiederum 10 häufigsten *Subject Categories* analysiert. Die bereits oben erwähnte Mehrfachzuordnung eines Artikels zu verschiedenen Fachbereichen konnte hierbei zu graphischen Werten über 100% führen. In der graphischen Darstellung (siehe Abbildung 13) wurde zudem der pro Staat am stärksten vertretene Forschungsbereich prozentual gekennzeichnet.

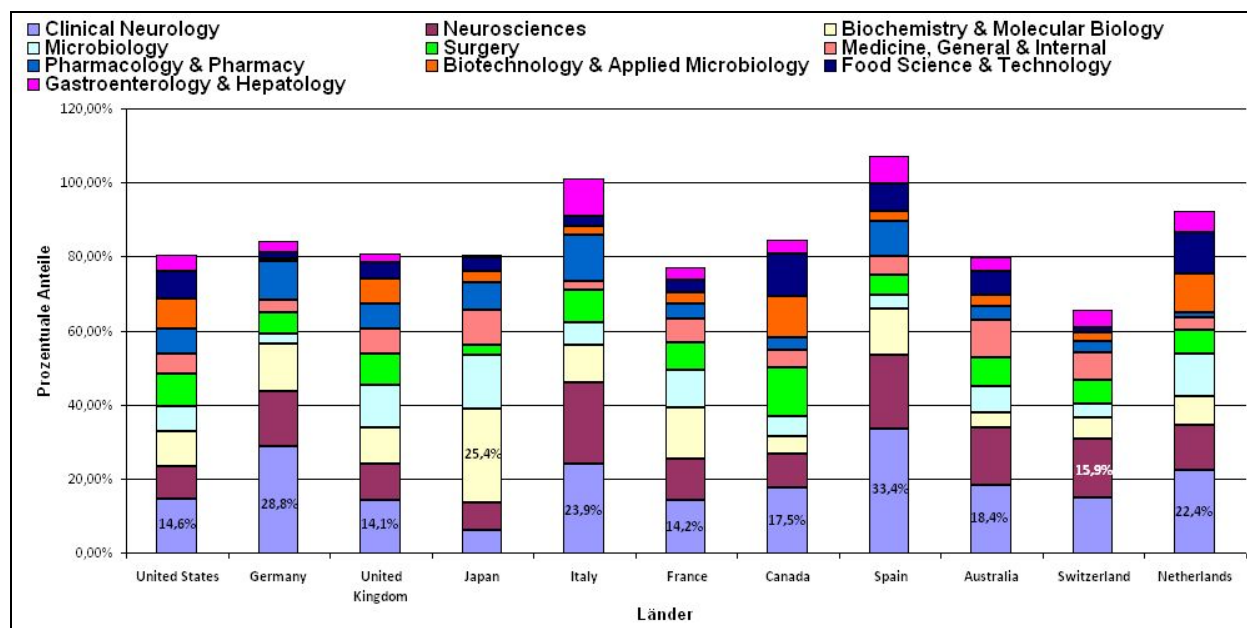


Abbildung 13 (Schwerpunktfachbereiche der produktivsten Länder)

## Ergebnisse

Es zeigte sich, dass bis auf zwei Länder (Japan und die Schweiz) alle übrigen besonders produktiven Länder den prozentual größten Teil ihres Forschungsaufkommens im Bereich der Klinischen Neurologie aufwiesen.

Japan fiel dagegen durch einen deutlichen Schwerpunkt im Bereich der Grundlagenforschung von 25,4% auf, erzielt in der *Subject Area* Biochemie / Molekulare Biologie gefolgt von 14,4% in der Mikrobiologie.

In der Schweiz halten sich die beiden am stärksten vertretenen Fachbereiche fast die Waage: Neurowissenschaften mit 15,9% knapp vor Klinischer Neurologie mit 14,9%.

Bezüglich nun der einzelnen Fachbereiche wies den prozentual größten Anteil des eigenen Publikationsvolumens im Gebiet der Klinischen Neurologie Spanien mit 33,4% auf (cave: hiermit sind also nicht die absoluten Zahlen gemeint). Die Neurowissenschaften waren anteilig mit 21,9% in italienischen Veröffentlichungen am stärksten vertreten, so wie die Biochemie / Molekulare Biologie mit 25,4% sowie die Mikrobiologie mit 14,4% in japanischen. Nirgendwo sonst als in Kanada wurde anteilig mehr als 13,3% eigenen Forschungsaufkommens im Bereich der Chirurgie publiziert. Sowie wiederum anteilig die Innere Medizin mit 10,1% in Australien am prozentual stärksten vertreten war wie die pharmakologische Forschung in Italien (12,5%) oder die Biotechnologie in Kanada (11,7%). Nach prozentual vergleichender Analyse der Staaten untereinander zeigten sich schließlich die Niederlande am stärksten innerhalb der Lebensmittelforschung mit 11,7% sowie Italien in der Publikation zu gastroenterologischen Themen (10,2%).

### **4.1.5.3 Fachbereiche im zeitlichen Verlauf (1985 – 2008)**

Abbildung 14 verdeutlicht die Ergebnisse der Analyse des prozentual signifikantesten Publikationszuwachses der 11 am stärksten vertretenen *Subject Areas* innerhalb des betrachteten Zeitraumes.

## Ergebnisse

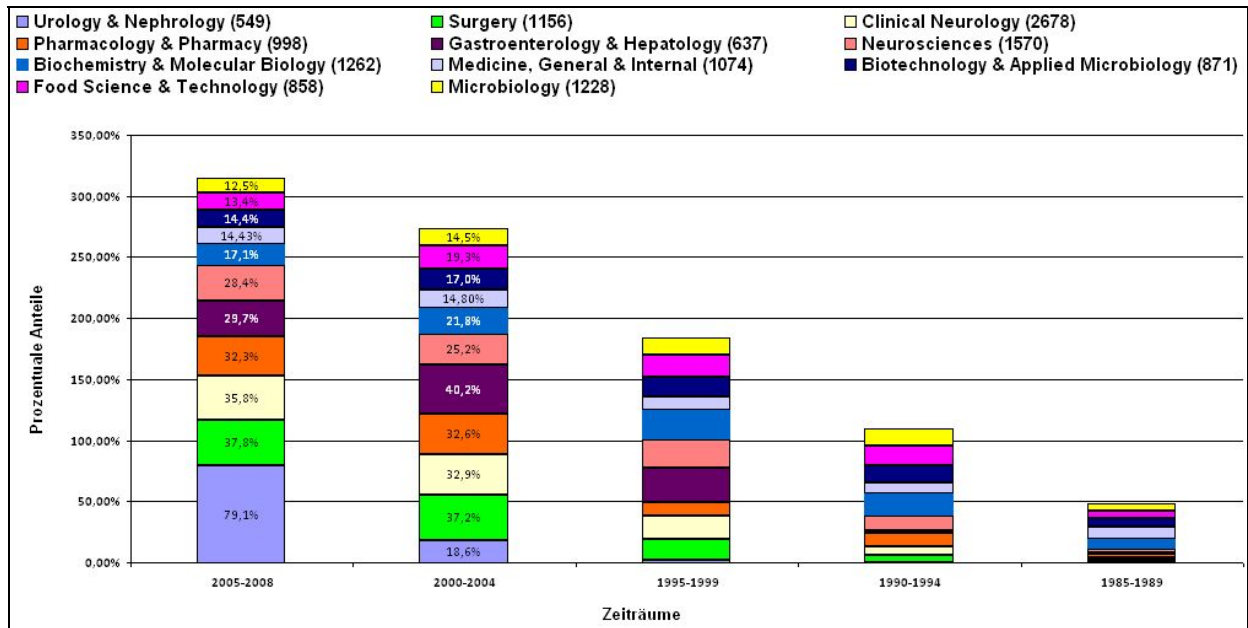


Abbildung 14 (Zugeordnete Fachbereiche der Artikel im zeitlichen Verlauf)

Hierbei fiel für die Klinische Neurologie auf, die häufigste Fachzuordnung (siehe 4.1.5.1), dass allein 68,7% aller hier relevanten Publikationen auf den Zeitraum der letzten acht Jahre (2000-2008) entfielen. Eine ähnliche Verteilung zeigten die Artikel des Fachbereichs Pharmakologie mit 64,9% aller Veröffentlichungen zwischen 2000-2008.

Besonderen Zuwachs verzeichneten die Fachbereiche Chirurgie und Gastroenterologie/Hepatology, wobei auf chirurgische Thematiken 92,1% und auf gastroenterologische Themen 97,7% aller Veröffentlichungen seit 1995 entfielen.

Den deutlichsten Publikationszuwachs gab es in der Urologie innerhalb der letzten drei Jahre (2005-2008) mit 79,1%, im Zeitraum 2000-2008 wurde mit 97,7% sogar das fast komplette urologische Publikationsvolumen erfasst.

Relativ gesehen konstanter zeigte sich dagegen das Publikationsaufkommen zu *Clostridium botulinum* seit 1990 mit den Schwerpunkten Mikrobiologie, Neurowissenschaften, Lebensmittelwissenschaften/-technologie, Allgemeine/Innere Medizin sowie Biotechnologie/Angewandte Mikrobiologie.

Im Bereich der Biochemie/Molekularen Biologie war mit 24,4% im Zeitraum 1995-1999 die stärkste Zunahme der Anzahl der Veröffentlichungen zu verzeichnen, die in den Folgejahren mit 21,8% (2000-2004) und 17,1% (2005-2008) eine eher abnehmende Tendenz zeigte (eingedenk der Tatsache, dass der letzte Zeitraum noch keine 5 Jahre umfasste, wie die anderen zuvor).

### **4.1.5.4 Häufigste Kombinationen von Fachbereichen**

Die Analyse der am häufigsten miteinander kombinierten *Subject Areas* mit einer Mindestschwelle von 10 ergab, dass mehr als 750 Publikationen thematisch einer Verknüpfung von Neurowissenschaften und Klinischer Neurologie entsprachen (siehe Abbildung 15; die absolute Anzahl der Publikationen zu einem Fachbereich in Klammern dahinter). Der farblich kodierten Darstellung ist in hellgrün zu entnehmen, dass die Kombination von Mikrobiologie und Biotechnologie/Angewandter Mikrobiologie innerhalb des veröffentlichten Publikationsvolumens in einer Häufigkeit von >350 und <500 auftrat.

Mit einer Anzahl zwischen 250 und 375 gemeinsamen Artikeln zeigten sich die Fächerkombinationen von Biotechnologie/Angewandter Mikrobiologie mit Lebensmittelwissenschaften/-technologie, von Biochemie/Molekularer Biologie mit jeweils Zellbiologie sowie Biophysik und von Pharmakologie/Pharmazie mit Toxikologie. In den bis hierhin benannten Bereichen spielten sich die zahlreichsten Fachbereichsnetzungen ab, quantitativ einzeln gewertet geringere Kombinationen sind Abbildung 15 (in hell- sowie dunkelblau) zu entnehmen.



# Ergebnisse

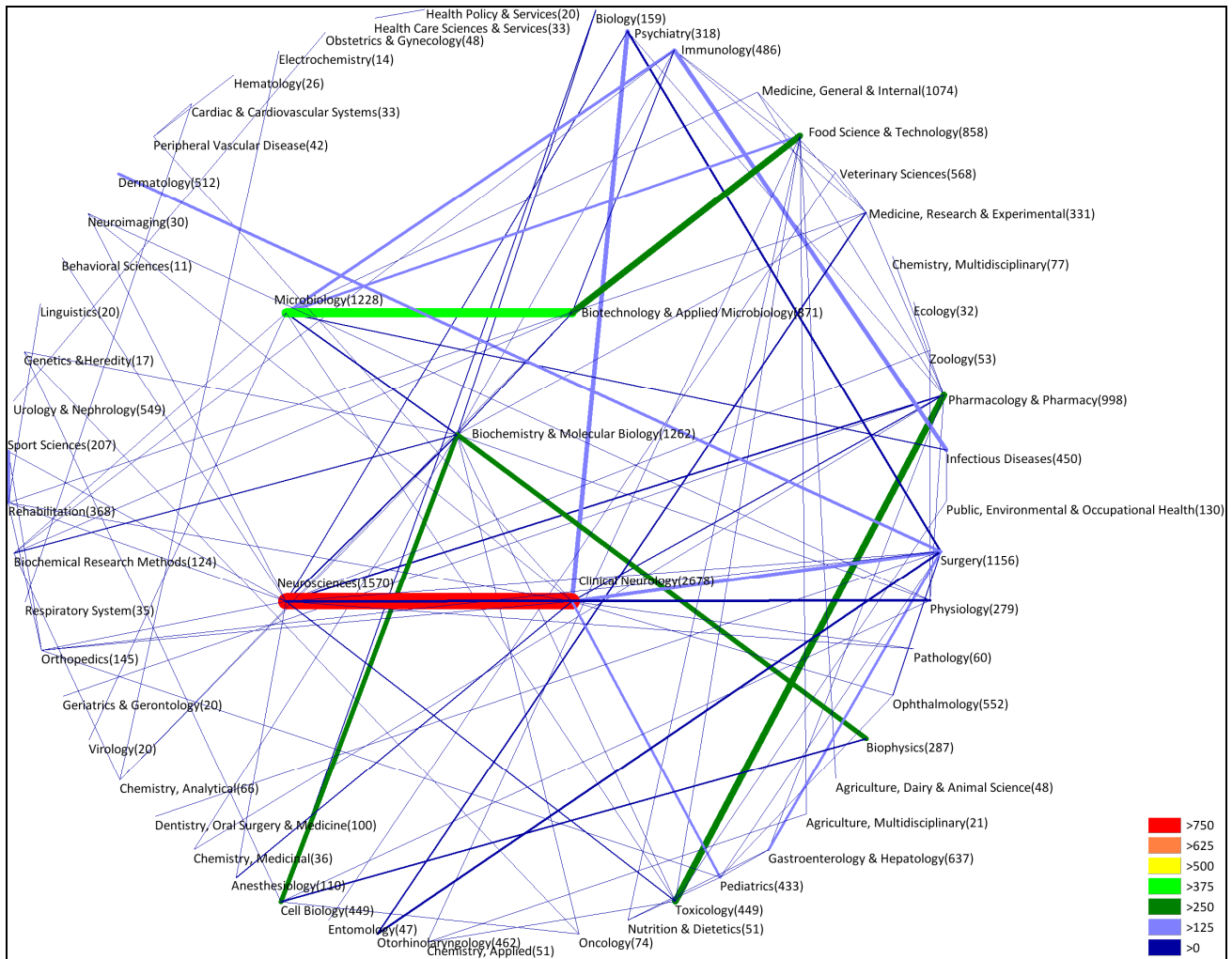


Abbildung 15 (Häufigste Kombinationen von Fachbereichen)

## 4.2 Autorenanalysen

Bei der Analyse der Autoren konnten 201 Artikel nicht eindeutig in ihrer Autorenschaft zugeordnet werden, wodurch sie für die Analyse entfielen. Der ermittelte Autoredatensatz verzeichnete insgesamt 26.872 Autoren. Von diesen waren wiederum 19.096 Autoren, also 71,1% aller Autoren, nur jeweils an einer Veröffentlichung zur *Clostridium botulinum* –Thematik beteiligt.

Weitere 6.534 Autoren (24,3%) wiesen eine Beteiligung an jeweils zwei bis fünf Artikeln auf.

793 Autoren (3%) waren an der Publikation von 6 bis 10 Artikeln beteiligt, so dass zusammenfassend nur 1,7% aller Autoren (449) mit >10 Gesamtartikeln für die hier betrachtete Thematik quantitativ als Schwerpunktforscher eingeordnet werden können.

In den folgenden Analysen wird bei jeder neuen Nennung eines Autors dessen institutionelle Zugehörigkeit benannt. Die hierfür relevanten Daten wurden der jeweils aktuellsten Publikation entnommen. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass Autoren

## Ergebnisse

über die Zeit ihres Forschens Institutionen wechseln können, sie und ihre Veröffentlichungen also ggf. zu früheren Zeiten anderen Institutionen zuzurechnen sein könnten.

### 4.2.1 Durchschnittliche Autorenanzahl pro Artikel im zeitlichen Verlauf

Zur Darstellung der Ergebnisse der Analyse zur durchschnittlichen Anzahl ausgewiesener Autoren pro Artikel im betrachteten Zeitraum 1924 bis 2008 wurde ein Kurvendiagramm angefertigt (siehe Abbildung 16). Diesem ist ein deutlicher Aufwärtstrend, d.h. die durchschnittliche Zunahme partizipierender Autoren pro veröffentlichter Publikation abzulesen.

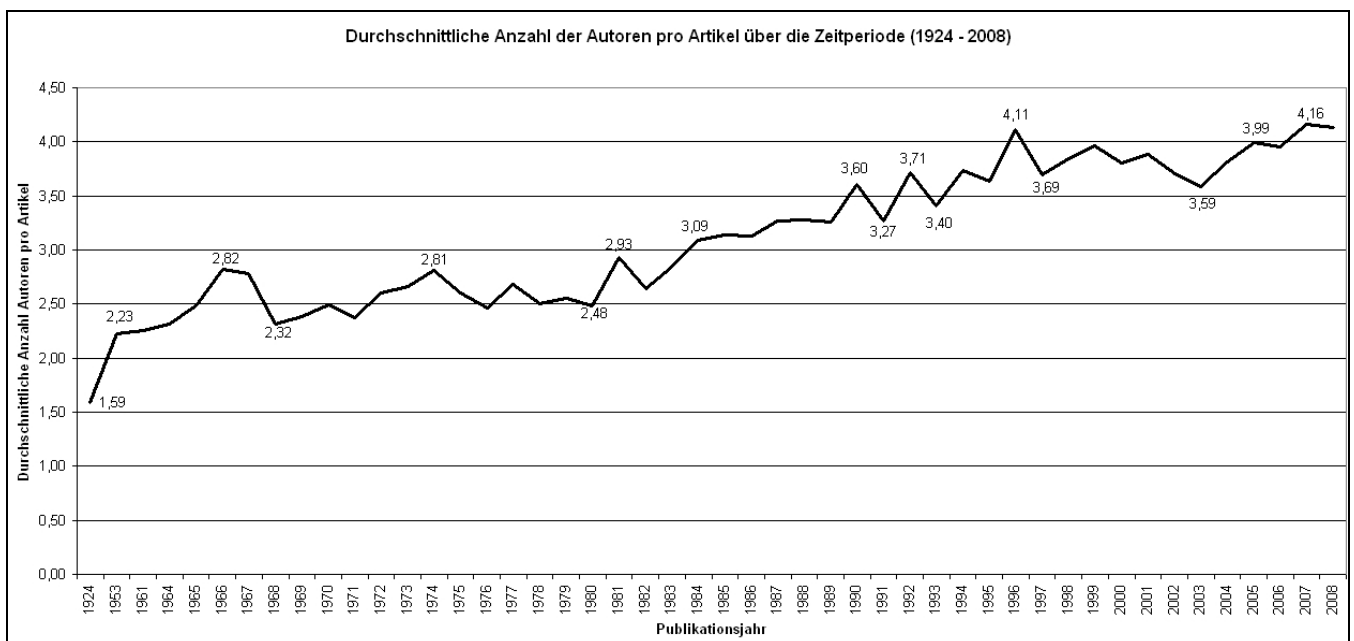


Abbildung 16 (Durchschnittliche Anzahl Autoren pro Artikel (1924-2008))

Waren also mit einem Initialwert im Jahr 1924 durchschnittlich 1,59 Autoren an der Erstellung einer Publikation beteiligt, stieg dieser Wert auf 2,23 Autoren für das Jahr 1953 an und bewegte sich daraufhin bis 1982 (2,65 Autoren) zusammenfassend im Bereich von durchschnittlich 2,5. Ab 1984 wurde mit 3,09 die Marke von durchschnittlich 3 Autoren pro Artikel durchschritten. Als Zeichen des Aufwärtstrends wurden 1990 durchschnittlich 3,60 Autoren verzeichnet, worauf sich in den Folgejahren bis 1997 ein insgesamt ansteigendes, aber schwankendes Werteprofil ergibt, welches sich als zackenförmiger Verlauf der Kurve zeigt (1991 – 1997: 3,27 - 3,71 - 3,40 - 3,74 - 3,63 - 4,11 - 3,69). Für den Zeitraum 1998 – 2006 ergab sich ein durchschnittlicher

## Ergebnisse

Mittelwert der quantitativen Autorenanzahl pro Artikel von 3,84 (Minimum 2003 mit 3,59 Autoren; Maximum 2005 mit 3,99 Autoren). In 2007 und 2008 wurden mit 4,16 und 4,13 die beiden absoluten Maximalwerte der durchschnittlichen Autorenanzahl erreicht, was zusammenfassend den allgemeinen Trend der Zunahme von Autoren pro Publikation verdeutlicht.

Jenseits der eben dargestellten durchschnittlichen Autorenanzahlen pro Jahr, wies der untersuchte Artikeldatensatz eine Schwankungsbreite zwischen einem Autor pro Artikel bis maximal 38 Autoren pro Artikel auf. Bei dem Artikel mit der Maximalautorenschaft von 38 handelte es sich um den 10seitigen, aus Thailand stammenden Einzellandartikel mit 13 zitierten Referenzen (Kongsaengdao, S., K. Samintarapanya, et al. (2006): "An outbreak of botulism in Thailand: Clinical manifestations and management of severe respiratory failure." *Clinical Infectious Diseases* 43(10): 1247-1256.).

### 4.2.2 Die produktivsten Autoren nach Anzahl publizierter Artikel

Der Autoredatensatz (siehe 3.7) wurde hinsichtlich der 15 produktivsten Autoren gefiltert. Die Ergebnisse der Analyse veranschaulicht Abbildung 17, kombiniert mit den auf die Autoren entfallenen Zitaten:

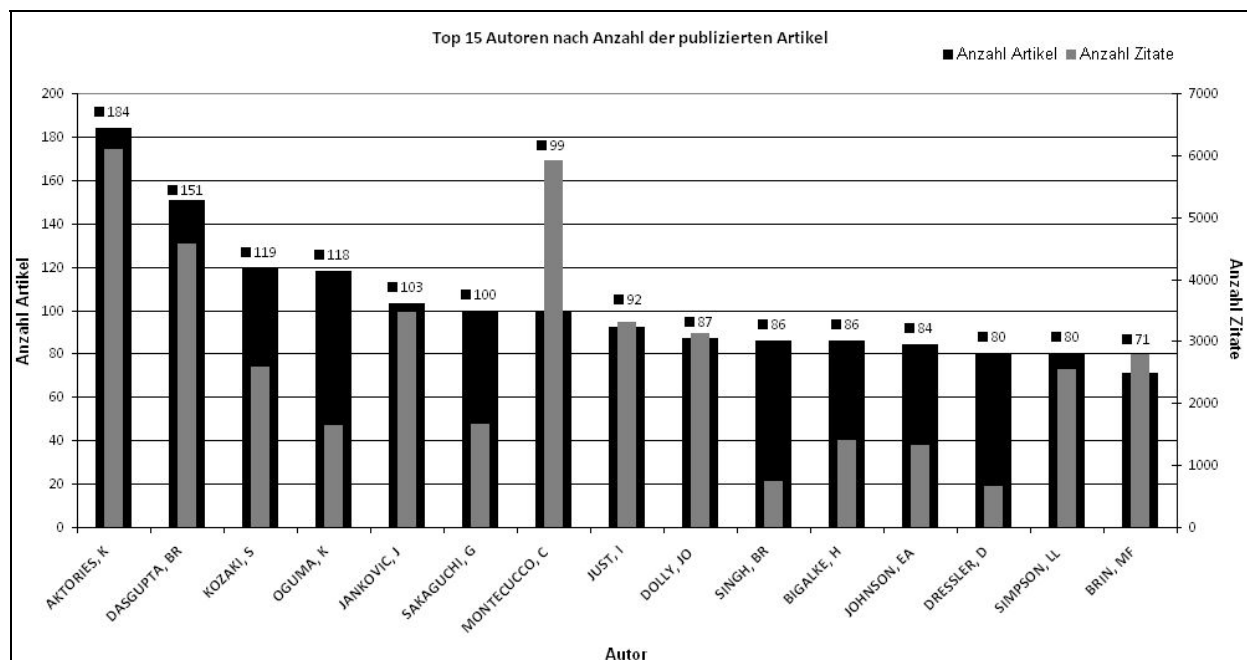


Abbildung 17 (Top 15 produktivste Autoren nach Anzahl publizierter Artikel)

Die 15 produktivsten Autoren vereinigten jeweils alle mehr als 70 Artikel auf sich, wobei Klaus Aktories (Universität Freiburg, Deutschland) mit 185 Artikeln und 6.103 auf ihn

## Ergebnisse

entfallende Zitate die Liste vor Bibhuti R. DasGupta (Universität Wisconsin, USA) mit 151 Veröffentlichungen und 4.565 Zitaten anführte. Der Japaner Shunji Kozaki (Osaka Prefecture Universität, Japan) arbeitete an 119 Artikeln mit (2.593 Zitate), wobei sein Landsmann Keiji Oguma (Okayama Universität, Japan) Mitautor von 188 Veröffentlichungen war, welche 1.647mal zitiert wurden. Über 100 Publikationen verzeichneten noch ebenfalls Joseph Jankovic vom Baylor College of Medicine, USA (103 Artikel bei 3.464 Zitaten), sowie Genji Sakaguchi (Osaka Prefecture Universität, Japan) mit 100 Artikeln bei 1.663 Zitaten.

### 4.2.3 Die produktivsten Autoren nach Art der Autorenschaft

Wurden zuvor (siehe 4.2.2) die 15 produktivsten Autoren quantitativ total ermittelt, so identifizierte die folgende Analyse zusätzlich die qualitative Teilhabe der Autoren an den Veröffentlichungen. In Abbildung 18 wurde in schwarz der Anteil an Erstautorenschaften, in mittelgrau der Anteil an Letztautorenschaften sowie in hellgrau der Anteil an Koautorenschaften dargestellt:

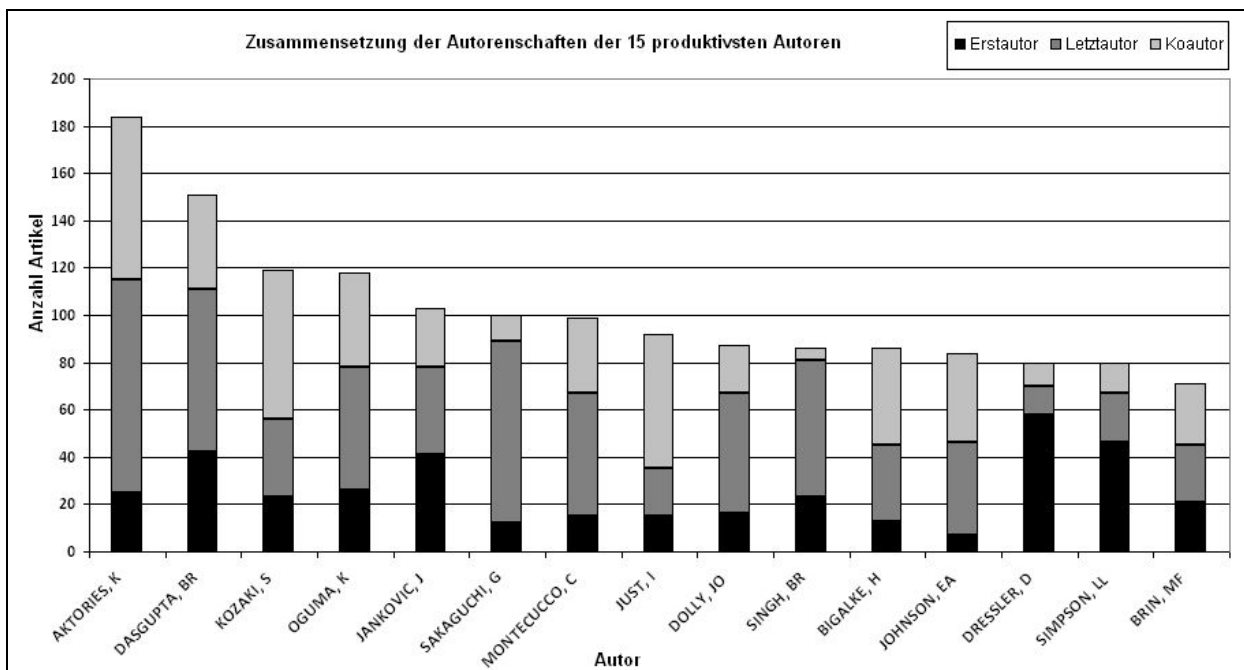


Abbildung 18 (Autorenschaften der 15 produktivsten Autoren)

Die Erstautorenschaften machten bei den meisten der Top 15 produktivsten Autoren nur den geringsten Anteil ihres jeweiligen Publikationsvolumens aus (siehe Abbildung 18), wobei hier als deutliche Ausnahme Dirk Dressler (Universität Rostock, Deutschland) mit 72,5% anteiligen Erstautorenschaften hervortrat, d.h. mit fast Dreiviertel aller seiner erfassten Veröffentlichungen und zudem der quantitativ höchsten Anzahl mit 58 Artikeln. Ihm folgten Lance L. Simpson von der Thomas

## Ergebnisse

Jefferson Universität, USA, mit 57,5% und Joseph Jankovic mit 39,8% anteiligen Erstautorenschaften. Zwischen einem Drittel und einem Viertel aller getätigten Veröffentlichungen als federführende Autoren erarbeiteten Mitchell F. Brin (Allergan Pharmaceutic Inc. sowie Universität von Californien, USA) mit 29%, Bibhuti R. DasGupta mit 27,8% und Bal Ram Singh von der Universität Massachusetts, USA, mit 26,7%. Weniger als ein Viertel aller Veröffentlichungen als Erstautoren verzeichneten die restlichen Autoren, namentlich und in absteigender Anordnung Keiji Oguma (22%), Shunji Kozaki (19,3%), J. Oliver Dolly (Dublin City Universität, Irland) (18,4%), Ingo Just (Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland) (16,3%), Cesare Montecucco (Universität Padua, Italien) (15,2%), Hans Bigalke (Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland) (15,1%), Klaus Aktories (13,6%), Genji Sakaguchi (Universität Hiroshima, Japan) (12%), Eric A. Johnson (Universität von Wisconsin, USA) (8,3%).

Bei der Analyse der Senior- oder Letztautorenschaften führte mit 90 Artikeln Klaus Aktories vor Genji Sakaguchi mit 77 und Bibhuti R. DasGupta mit 69 Veröffentlichungen. Auf Seniorautorenschaften zwischen 60 – 50 Artikeln kamen weiterhin Bal Ram Singh (58), Keiji Oguma und Cesare Montecucco (52) sowie J. Oliver Dolly (51). Die geringsten Letztautorenschaften verzeichneten Dirk Dressler (12), Ingo Just (20) sowie Lance L. Simpson (21). Wiederum auf die eigenen Artikelgesamtvolumina bezogen lag der größte prozentuale Anteil an Letztautorenschaften bei Genji Sakaguchi mit 77%, vor Bal Ram Singh mit 67,4% und J. Oliver Dolly 58,6%.

Innerhalb der Analyse der Koautorenschaften lag auch hier zahlenmäßig Klaus Aktories mit 69 Artikeln vor Shunji Kozaki mit 63 und Ingo Just mit 57 Artikeln. Innerhalb des jeweils eigenen Publikationsvolumens betrachtet erreichte Ingo Just damit den höchsten Koautorenschaftsanteil von 62% gefolgt von Shunji Kozaki mit 52,9% und Klaus Aktories mit 37,5%. Auffällig geringe Koautorenschaften entfielen auf Bal Ram Singh mit 5 Publikationen, Dirk Dressler mit 10 und Genji Sakaguchi mit 11 sowie Lance L. Simpson mit 13 Artikeln.

### **4.2.4 Analyse der am häufigsten zitierten Autoren**

Nach Auswertung des Autoredatensatzes nach dem quantitativem Publikationsaufkommen einzelner Autoren (siehe 4.2.2) kam die folgend erläuterte Analyse der Top 15 Autoren gewichtet nach der Anzahl der auf sie entfallenden Zitate zu den graphisch in Abbildung 19 präsentierten Ergebnissen:

## Ergebnisse

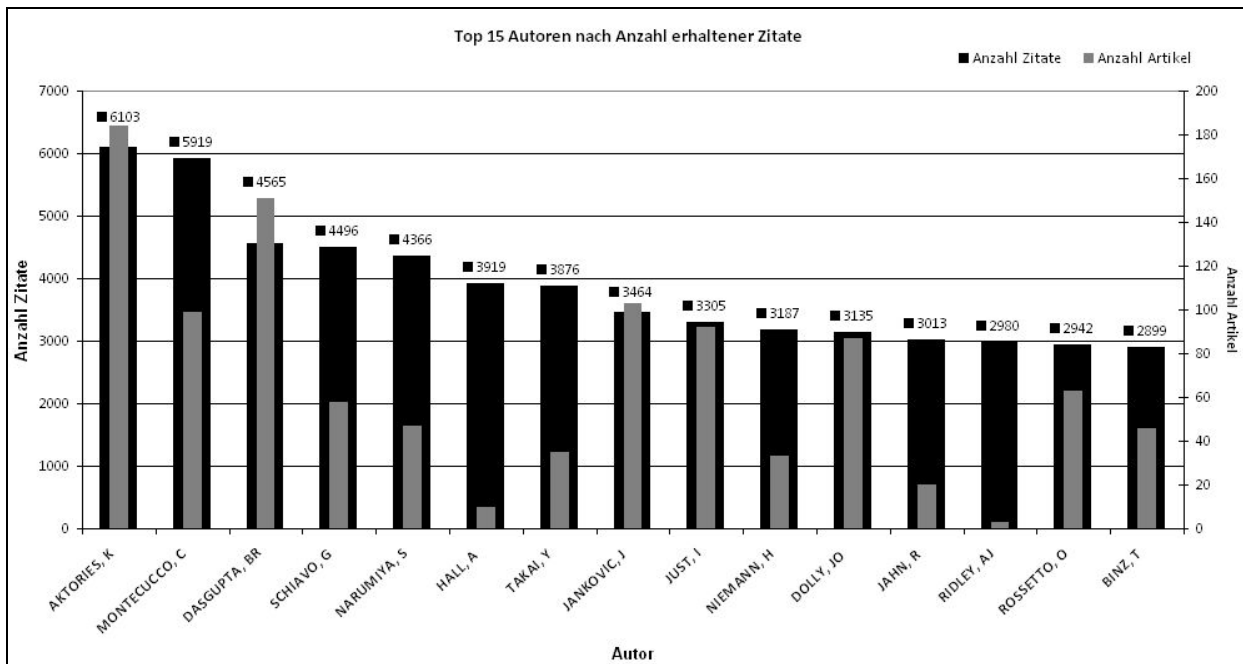


Abbildung 19 (Top 15 Autoren nach Anzahl erhaltener Zitate)

Die Artikel der 15 meistzitierten Autoren wurden jeweils zwischen 2.899 und 6.103mal zitiert. Eine besonders große Spannweite zeigte sich bei der Anzahl der hierfür auf den jeweiligen Autor zurückgehenden Artikel. Diese bewegte sich zwischen 3 und 184 Artikeln.

Betrachtet man folgend die am häufigsten zitierten Autoren, so befand sich Klaus Aktories an erste Stelle mit zum Zeitpunkt der Analyse 6.103 Zitationen. Ihm folgte Cesare Montecucco mit 5.919 Zitaten vor Bibhuti R. DasGupta mit 4.565 Zitaten. Die nächsten vier am häufigsten zitierten Autoren wiesen allesamt zwischen 10 – 58 Artikel zur Thematik *Clostridium botulinum* aus. Es waren Giampietro Schiavo (London Research Institute, Vereinigtes Königreich) mit 4.496 Zitationen bei 58 Artikeln, Shuh Narumiya (Kyoto Universität, Japan) mit 4.366 Zitationen bei 47 Artikeln, sowie Alan Hall (University College London, Vereinigtes Königreich) bei nur 10 veröffentlichten Artikeln mit 3.919 Zitationen und Yoshimi Takai (Universität von Osaka, Japan) mit 3.876 Zitationen bei 35 Veröffentlichungen. Es folgten Joseph Jankovic (3.464 Zitationen) und Ingo Just (3.305 Zitationen) vor Heiner Niemann (Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland) mit 3187 Zitationen bei 33 Artikeln. Von den letzten fünf Autoren, auf die die Top 15 meisten Zitate entfielen, sind insbesondere Anne J. Ridley (University College London, Vereinigtes Königreich) mit 2.980 Zitationen bei nur 3 Artikeln zu nennen, sowie Reinhard Jahn (Max Planck Institut Göttingen, Deutschland) mit 3.013 Zitationen bei 20 Veröffentlichungen.

#### 4.2.5 Die produktivsten Autoren und deren Zitationsraten

Die hier untersuchte Zitationsrate der Publikationen eines Autors errechnete sich aus dem Quotienten der insgesamt erhaltenen Zitierungen und der Anzahl der veröffentlichten Artikel. Aus dem Datensatz der Analyse unter 4.2.2 ergaben sich für die 15 produktivsten Autoren daher folgende Zitationsraten (siehe Abbildung 20):

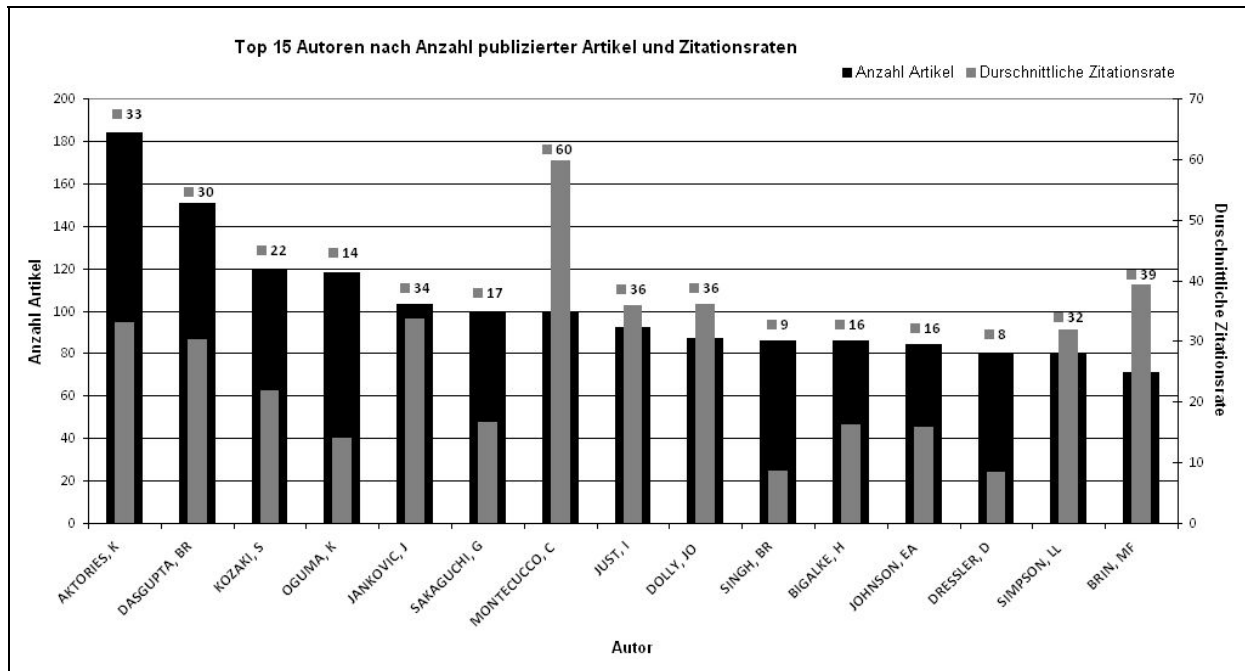


Abbildung 20 (15 produktivste Autoren und deren Zitationsraten)

Mit einer durchschnittlichen Zitationrate von 60 führte Cesare Montecucco die Liste der publikationsstärksten Autoren vor Mitchell F. Brin mit 39 an. Eine Zitationsrate von jeweils 36 wiesen Ingo Just sowie J. Oliver Dolly auf, gefolgt von Joseph Jankovic (34), Klaus Aktories (33), Lance L. Simpson (32) und Bibhuti R. DasGupta (30). Im Bereich von Zitationsraten unter 30 folgten dann Shunji Kozaki (22), Genji Sakaguchi (17), Hans Bigalke und Eric A. Johnson (16), Keiji Oguma (14), Bal Ram Singh (9) und schließlich Dirk Dressler (8).

Zu beachten gilt, dass diese Zitationsraten keineswegs den maximal erreichten Zitationsraten zur Thematik *Clostridium botulinum* entsprechen, da in die Berechnung ja die Anzahl der Veröffentlichungen eingeht, wodurch beispielsweise (siehe Abbildung 19) Anne Ridley mit 2980 Zitierungen bei nur 3 Artikeln auf eine Zitationsrate von 993 käme. Eine Aussagekraft besitzt die Zitationsrate daher insbesondere, wenn man wie auch in diesem Fall, ein unteres Limit an Publikationen benennt (vorliegend bei mind. 30 Veröffentlichungen).

#### 4.2.6 Die produktivsten Autoren und deren h-Indices

Als szientometrische Methode bietet die Bestimmung des h-Indexes oder Hirsch-Faktors eine Methode, um wissenschaftliche Leistungen von Autoren mittels ihrer Publikationszahlen und Zitierhäufigkeiten zu erfassen unter Berücksichtigung der Breite der häufig zitierten Artikel.

Abbildung 21 zeigt die Autoren mit den höchsten h-Indices absteigend angeordnet nach absolutem Publikationsvolumen.

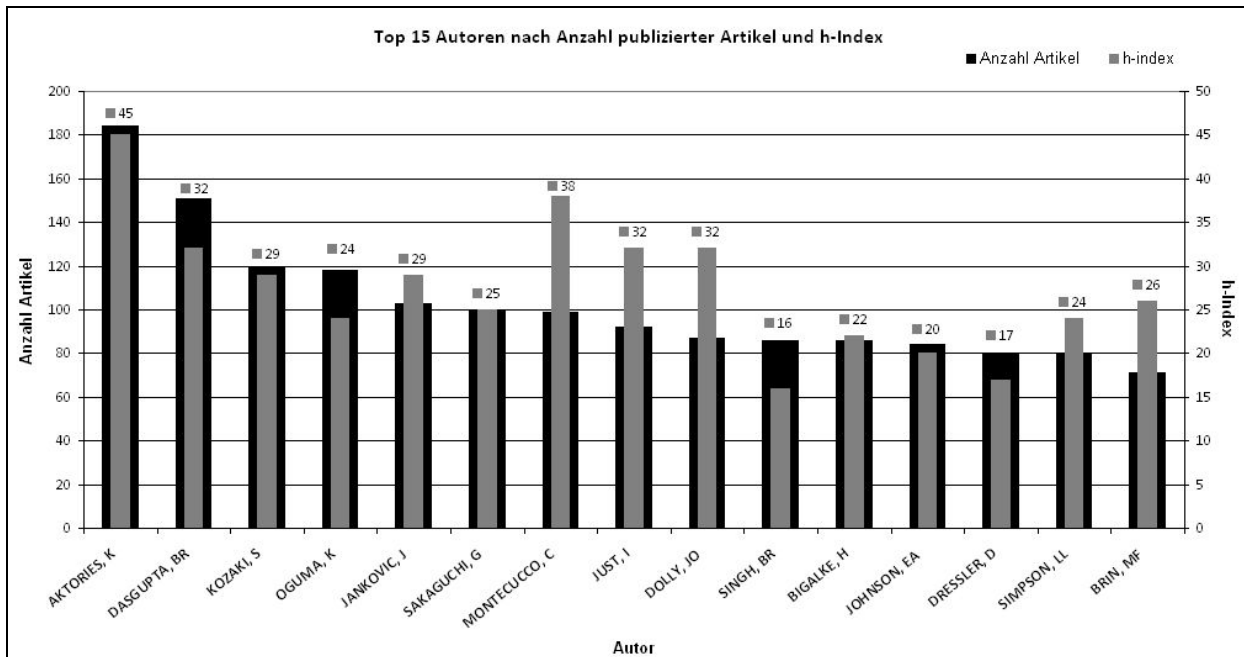


Abbildung 21 (15 produktivste Autoren und deren h-Indices)

Den höchsten h-Index wies Klaus Aktories mit 45 auf, was bedeutet, dass 45 seiner Publikationen mindestens 45mal zitiert wurden. Ihm folgte Cesare Montecucco mit einem h-Index von 38. Mit einem Hirsch-Faktor von 32 wurden gleich 3 Autoren erfasst, nämlich Bibhuti R. DasGupta, Ingo Just und J. Oliver Dolly. Die übrigen der in Abbildung 21 aufgeführten publikationsstärksten Autoren erreichen h-Indices zwischen 16 und 29.

Eine weitere Analyse der Verteilung erbrachte, dass die höchsten Werte der h-Indices nicht nur im Bereich der auch publikationsstärksten Autoren angesiedelt waren. Die 21 Autoren der analysierten Thematik *Clostridium botulinum* mit h-Indices >20 listet die Abbildung 22 auf:



## Ergebnisse

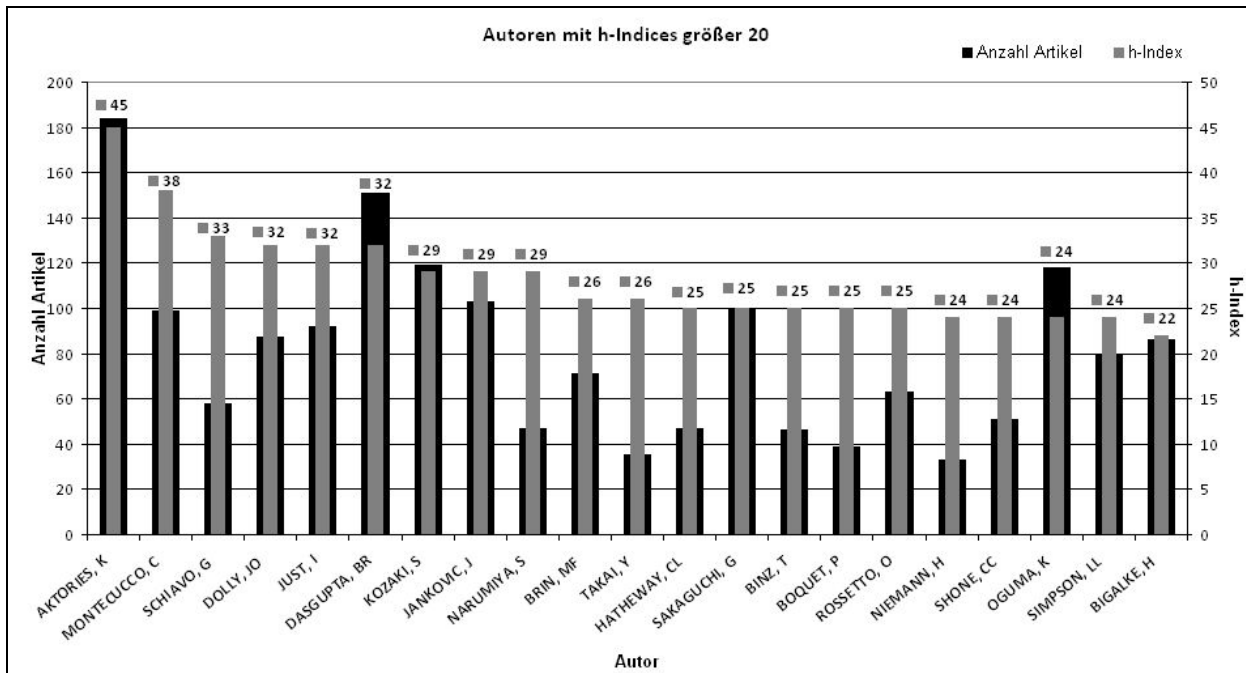


Abbildung 22 (Autoren mit h-Indices größer 20)

Zum größten Teil fanden sich unter den Autoren mit den höchsten h-Indices Personen, die bereits in den Analysen 4.2.4 und 4.2.5 Erwähnung fanden, allerdings erreichten auch zuvor noch nicht benannte Autoren geringeren Publikationsaufkommens dieses Ranking. So zum Beispiel Charles L. Hatheway (Center of Disease Control and Prevention, USA), Patrice Boquet (Universität Nizza Sophia-Antipolis, Frankreich), Ornella Rossetto (Universität Padua, Italien) und Clifford C. Shone (Health Protection Agency, Vereinigtes Königreich) – siehe Abbildung 22.

### 4.3 Länderspezifische Analysen

In 2.175 Fällen hat der Datensatz des WoS keine genaue Zuordnung der Artikel zu ihren Herkunftsländern ermöglicht, wodurch diese Artikel aus den folgenden Analysen fielen. Allerdings stieg aufgrund von Mehrfachzuordnungen zu Ländern von Artikeln aus Kooperationen die Gesamtzahl der zugeordneten Veröffentlichungen auf 14.075 an. Es wurden insgesamt 92 Länder identifiziert, aus denen zur untersuchten Thematik publiziert wurde.

#### 4.3.1 Gesamtpublikationen nach Herkunftsland

Die Ergebnisse der Analyse der Anzahl der Veröffentlichungen nach Länderzugehörigkeiten wurde graphisch zweigeteilt dargestellt: In Abbildung 23 wurden Länder erfasst, die mit insgesamt mehr als 100 Gesamtpublikationen zur Thematik

## Ergebnisse

verzeichnet waren. Abbildung 24 verdeutlicht darauf durch eine Kartenanamorphote die Verteilung nach Publikationsvolumina weltweit.

Die Nation mit der hier erfassten größten Publikationsaktivität (siehe Abbildung 23) waren die Vereinigten Staaten von Amerika (5.139 Publikationen).

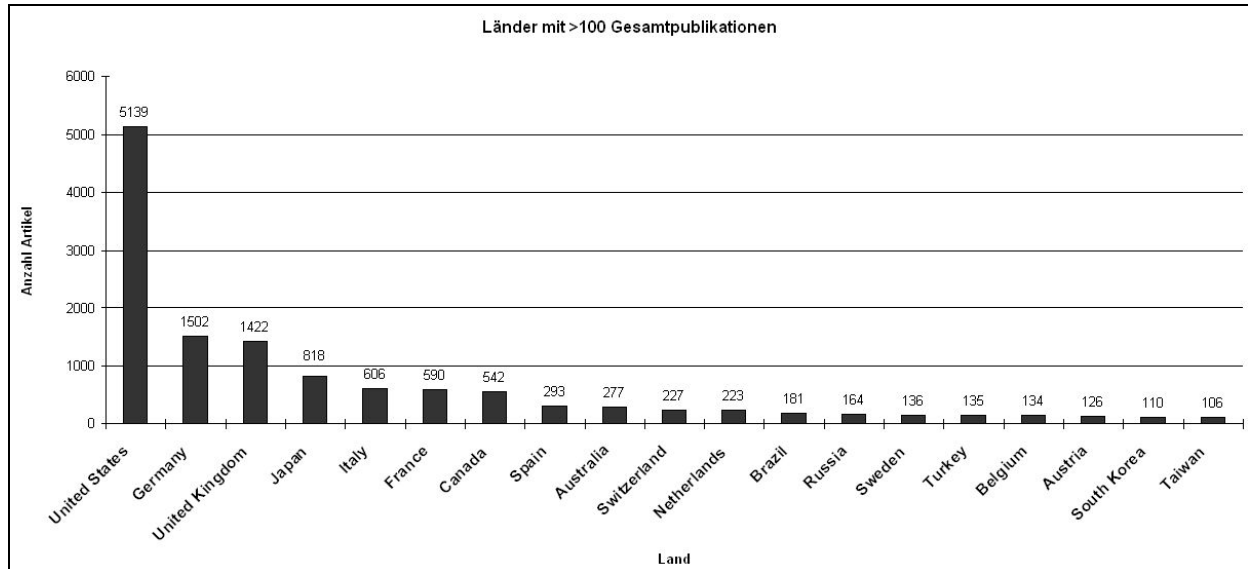


Abbildung 23 (Länder mit >100 Publikationen)

An zweiter Stelle, jedoch mit großem Abstand, folgte mit 1.502 Artikeln Deutschland und Position drei nahm mit 1.422 Artikeln das Vereinigte Königreich ein. Im Bereich zwischen 1.000 und 500 Artikeln fanden sich anschließend Japan, Italien und Frankreich und Canada. Mehr als 200 (<300) Artikel wurden von Spanien, Australien, der Schweiz und den Niederlanden verzeichnet. Zwischen 200 und 100 Artikel entfielen ferner auf Brasilien, Russland, Schweden, die Türkei, Belgien, Österreich, Südkorea sowie Taiwan (siehe Abbildung 23).

Die Veröffentlichungen der eben genannten 19 publikationsstärksten Nationen machten mit 12.731 bereits 90,5% aus, so dass auf die übrigen 73 Länder nurmehr 9,5% der ausgewerteten Artikel zur Thematik *Clostridium botulinum* entfielen.

Die geschilderten Zahlenverhältnisse bezüglich der Länderzugehörigkeiten der betrachteten Publikationen ergaben in der graphischen Diffusionswichtung folgende Kartenanamorphote (siehe Abbildung 24):

## Ergebnisse

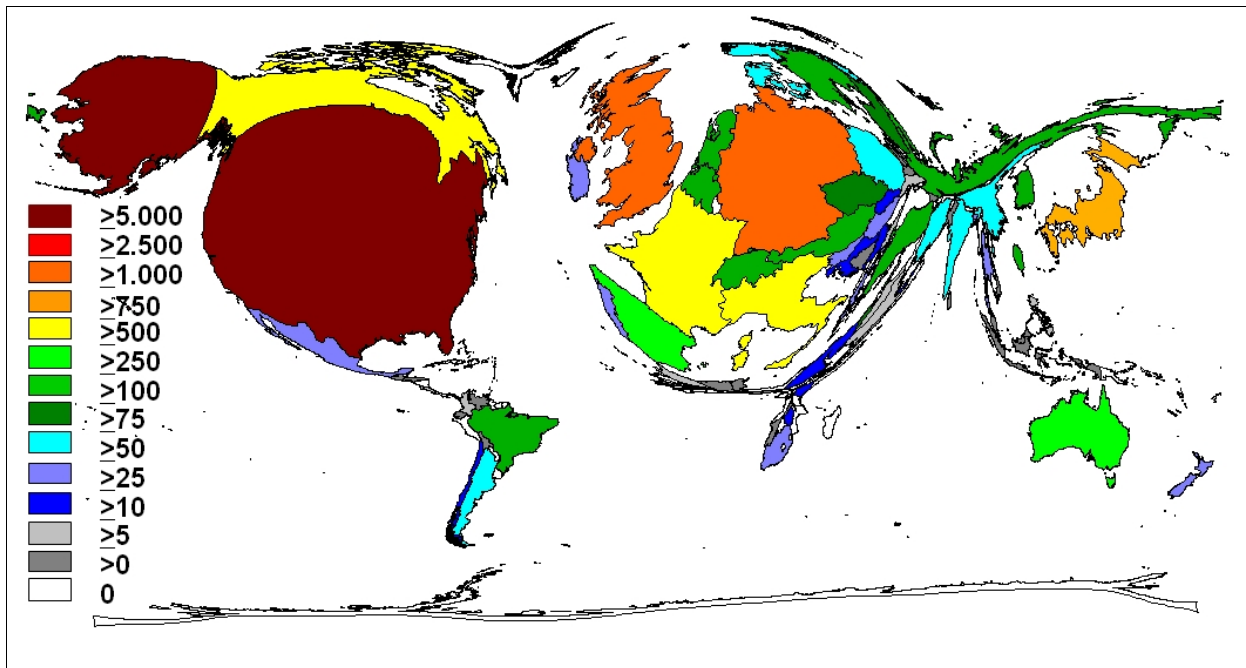


Abbildung 24 (Kartenanamorphose: Publikationsanzahl)

Deutlich überbläht erscheinen hier die Vereinigten Staaten von Amerika, sowie die Länder auf Platz zwei und drei, Deutschland und das Vereinigte Königreich.

Fast bis zur Unkenntlichkeit geschrumpft zeigen sich dagegen der zentralafrikanische Kontinent, Mittelamerika, Indien sowie große Teile Asiens mit Ausnahme Japans.

### 4.3.2 Einzel- und Kooperationsartikel der publikationsstärksten Nationen

In einer weiteren Analyse wurden die Volumina der insgesamt veröffentlichten Artikel untergliedert in Einzellandveröffentlichungen, Artikel also, deren Autoren allesamt einem Land zuzuordnen sind, und dem Anteil sogenannter Kooperationsartikel, bei denen mindestens ein Autor einem anderen Land zugehörig war und diese Artikel jedem partizipierenden Land zugerechnet werden. Die einzelnen Werte veranschaulicht hierzu gerant nach Ländern mit jeweils >100 Einzelpublikationen  
Abbildung 25:

## Ergebnisse

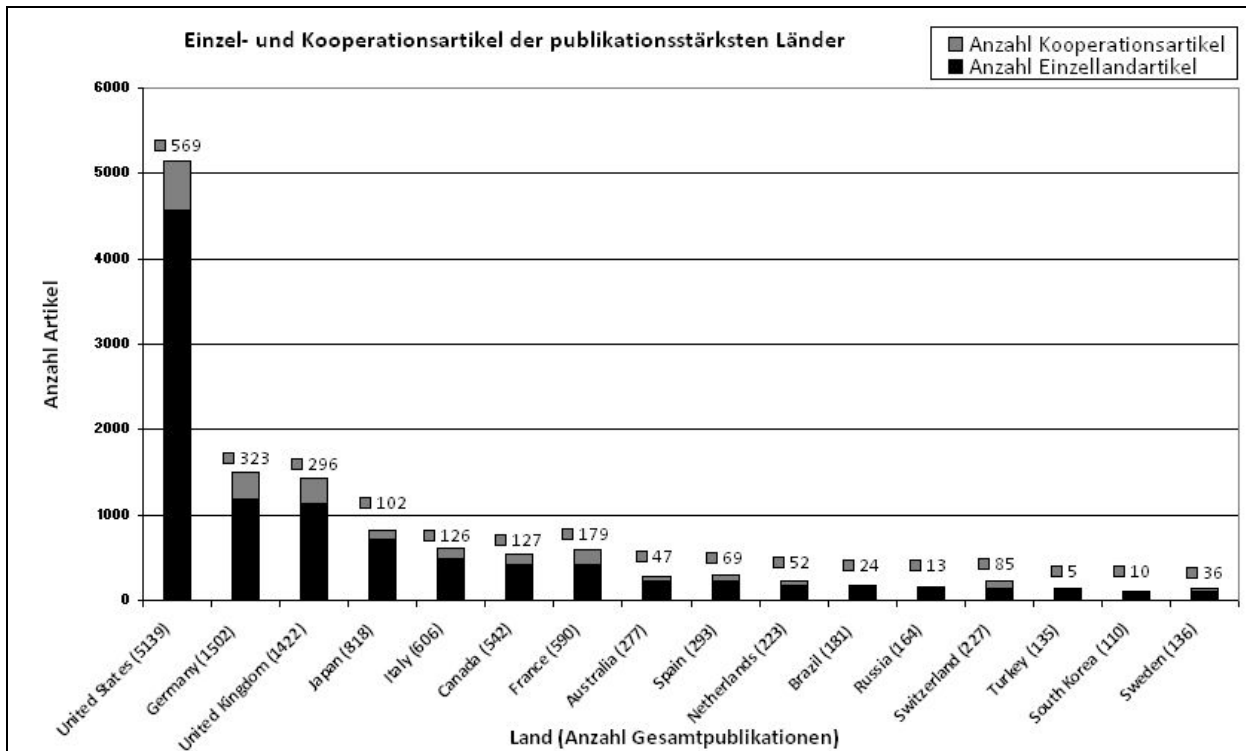


Abbildung 25 (Einzel- und Kooperationsartikel der publikationsstärksten Länder)

Die als insgesamt bereits als stärkste Publikationsnation identifizierte USA führten auch im Hinblick auf 4.570 Einzelartikel deutlich vor 1.179 ursprünglich deutschen oder 1.126 Veröffentlichungen aus dem Vereinigten Königreich. Auf Japan entfielen 716 Einzellandartikel und im Bereich zwischen 500 - 200 Artikel folgten in abnehmender Reihenfolge Italien, Kanada, Frankreich, Australien und Spanien. Die letzten sieben Staaten (siehe Abbildung 25) beschlossen dann das Feld der zwischen 200 - 100 nur einem Land zuzuschreibenden Veröffentlichungen.

Ausgedrückt in prozentualen Anteilen der jeweiligen Publikationsmengen ergab sich in Bezug auf die kooperativen Veröffentlichungen folgendes Ranking: Hier fiel mit 37,4% die Schweiz bezogen auf ihr eigenes Publikationsvolumen als am intensivsten mit anderen Ländern zusammenarbeitende Nation auf. Frankreich publizierte 30,3% seiner Artikel in Kooperationen gefolgt von Schweden mit 26,5%. Zwischen einem Viertel und einem Fünftel aller Publikationen als internationale Zusammenarbeiten wiesen jeweils Spanien (23,5%), Kanada (23,4%), die Niederlande (23,3%), Deutschland (21,5%), das Vereinigte Königreich (20,8%) sowie Italien (20,8%) aus. Mit deutlich geringeren Anteilen internationaler Kooperationsartikel folgten schließlich Australien (17%), Brasilien (13,3%), Japan (12,5%), die USA (11,1%), Südkorea (9,1%), Russland (7,9%) und die Türkei (3,7%).

### 4.3.3 Anzahl der Institutionen pro Land

Die Analyse der Institutionen erfasste insgesamt 5.840 relevante und mindestens einmal vertretene Institutionen.

Folgend wurden die pro Land erfassten Institutionen dem quantitativen Gesamtpublikationsaufkommen gegenüber gestellt (siehe Abbildung 26).

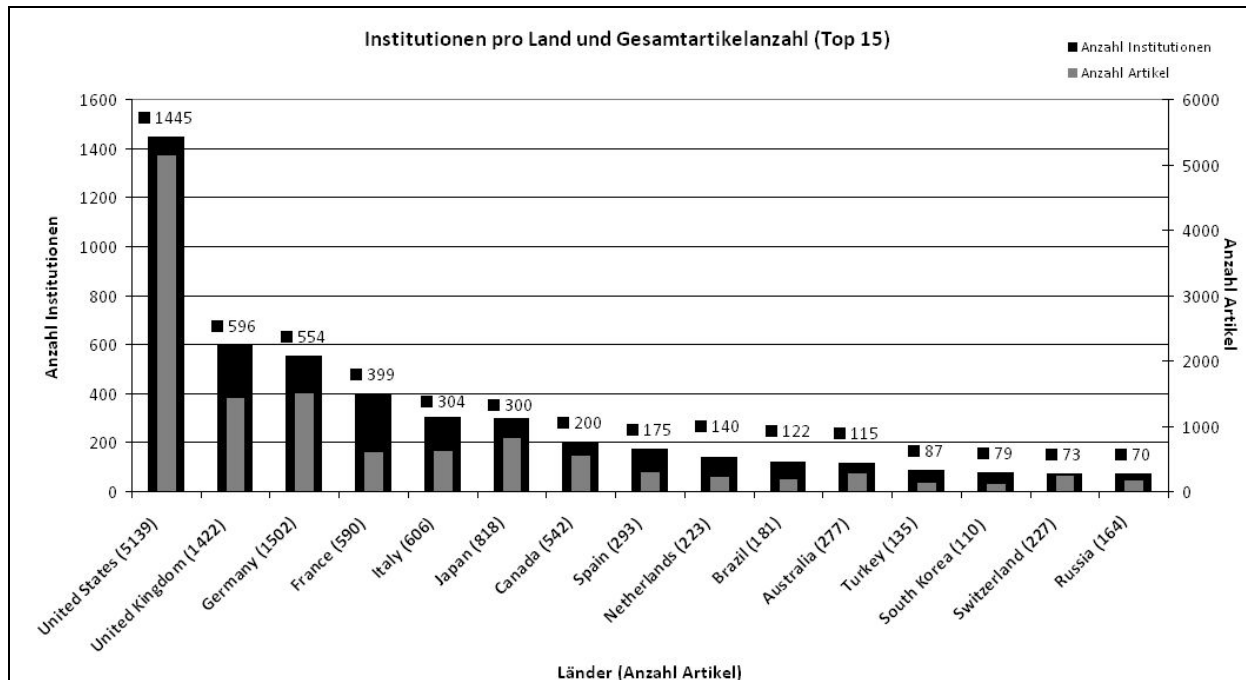


Abbildung 26 (Anzahl der Artikel und Institutionen pro Land)

Hierbei zeigte sich, dass die USA mit 1.445 benannten Institutionen in großem Abstand die breiteste, hier erfasste institutionelle Basis des wissenschaftlichen Publikationsaufkommens darstellte. Auf Platz zwei verzeichnete das Vereinigte Königreich 596 publizierende Forschungseinrichtungen vor Deutschland (554) und Frankreich (399). Aus 304 italienischen Institutionen sowie 300 japanischen wurde zur *Clostridium botulinum* Thematik publiziert. In absteigender Reihenfolge schlossen sich folgend Kanada (200), Spanien (175), die Niederlande (140), Brasilien (122), Australien (115), die Türkei (87), Südkorea (79), die Schweiz (73) und Russland (70) an.

### 4.3.4 Publikationsstärkste Institutionen weltweit

Die Analyse der institutionellen Hindergründe des Grunddatensatzes (siehe 3.4) identifizierte diejenigen Institutionen, welche bezogen auf die untersuchte Thematik den größten Anteil am Publikationsaufkommen aufwiesen. Graphisch dargestellt sind in Abbildung 27 die 10 publikationskräftigsten Institutionen:

## Ergebnisse

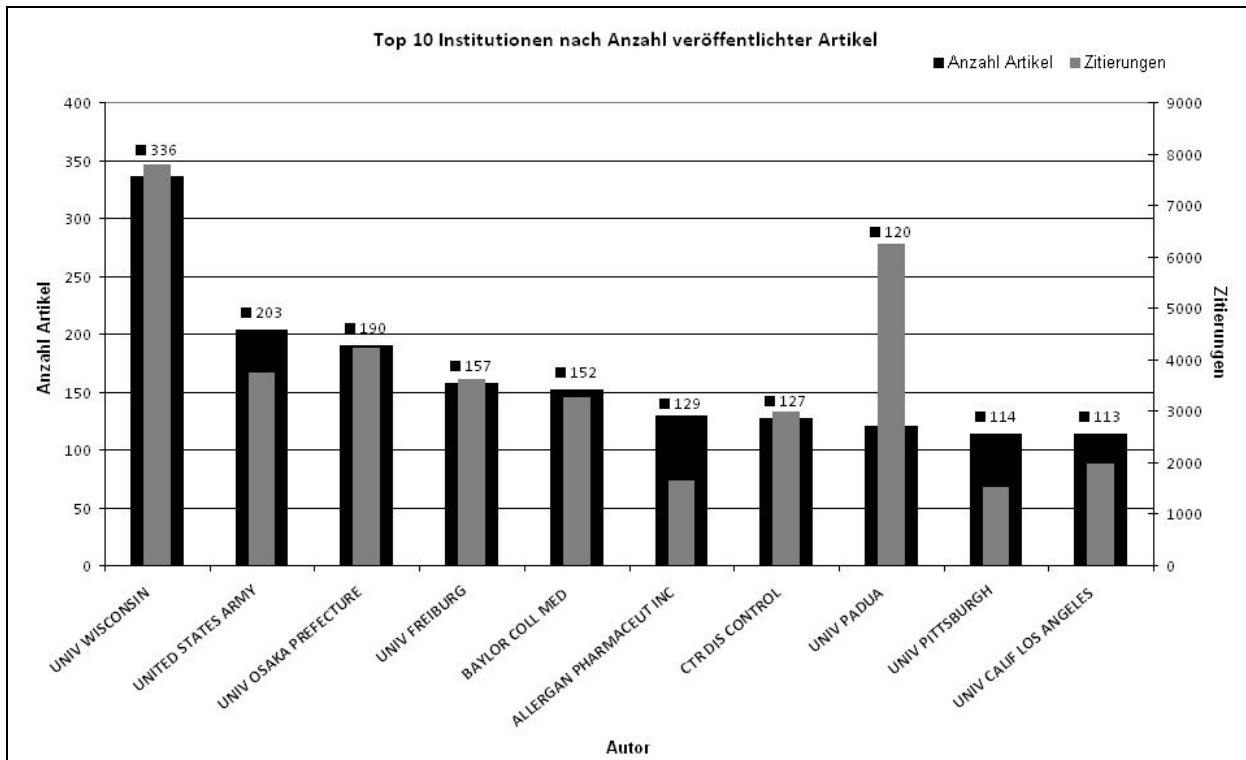


Abbildung 27 (Top 10 Institutionen nach Anzahl veröffentlichter Artikel)

Mit 336 Artikeln lag die Universität von Wisconsin an erster Stelle. Hier sei zur Erklärung nochmals auf Abschnitt 1.1.2 verwiesen (Edward Schantz), sowie auf die zur Universität Wisconsin zählenden Autoren großen Publikationsumfanges Bibhuti R. DasGupta und Eric A. Johnson (siehe 4.2.2 sowie 4.2.5). 203 Veröffentlichungen waren auf die United States Army zurückzuführen. Auch hier verweise ich erklärend auf die Kapitel 1.1.2 sowie 1.6. Mit 190 Artikeln stellte sich die Universität Osaka als drittstärkste Institution dar, ihr zugehörig u.a. (siehe 4.2.2 ff.) Shunji Kozaki, Genji Sakaguchi sowie Yoshimi Takai. Auf 157 Artikel brachte es als erste deutsche Institution die Universität Freiburg vor dem Baylor College of Medicine mit 152 Artikeln. 129 Veröffentlichungen entstammten der Allergan Pharmaceutical Incorporation (siehe 1.1.2) und 127 gingen auf das Center of Disease Control zurück. Die Universität Padua (zu der, siehe 4.2.2, Cesare Montecucco und Ornella Rossetto zählen) war ferner an der Produktion von 120 Publikationen beteiligt. Schließlich entfielen auf die Universität Pittsburgh 114 und auf die Universität von Californien Los Angeles 113 Artikel.

Die Zuordnung von Autoren zu Institutionen kann in diesem Kontext sicher nur unter der Berücksichtigung geschehen, dass Autoren Zeit ihres Forscherlebens Institutionen wechseln. Die hier verwendeten Angaben wurden jeweils der letzten aktuellen Veröffentlichung entnommen.

## Ergebnisse

### 4.3.5 Meistzitierteste Institutionen weltweit

Ergänzend zu den Ergebnissen der meistpublizierenden Institutionen (siehe 4.3.4) wurden folgend die Forschungseinrichtungen beleuchtet, auf die die meisten Zitate entfielen (siehe Abbildung 28).

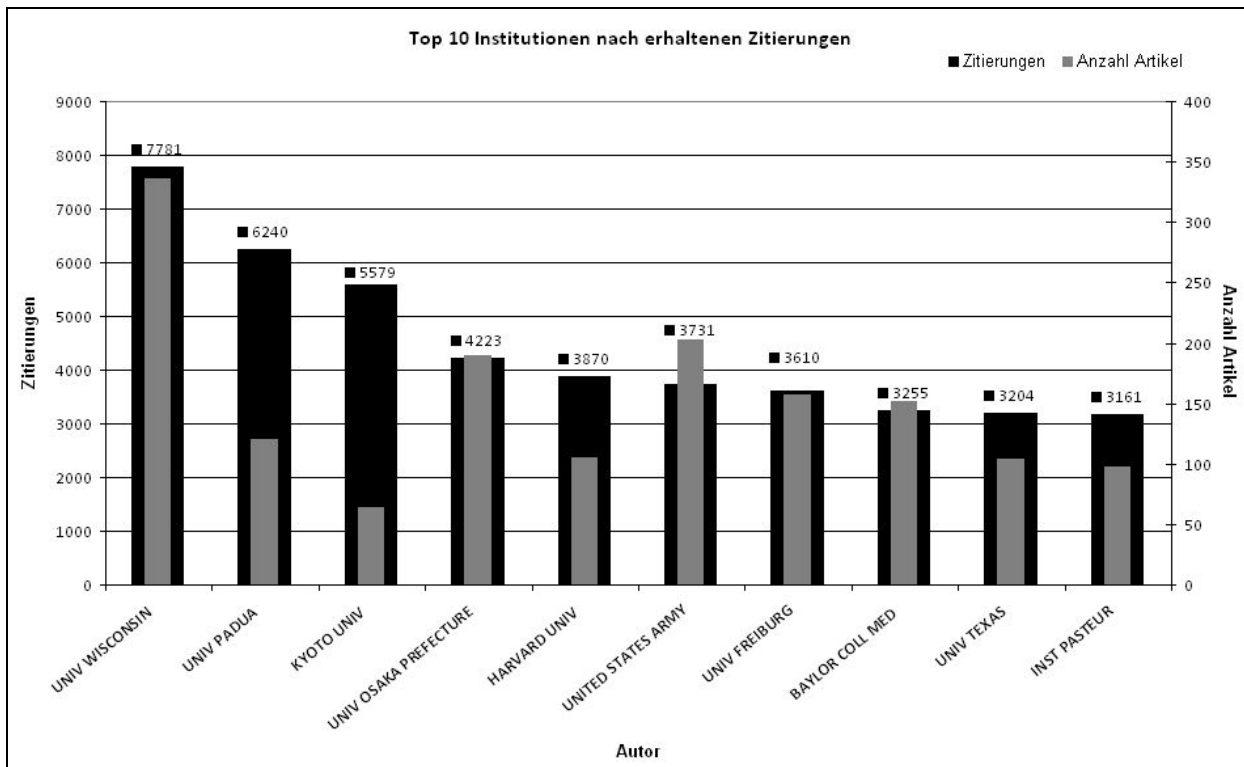


Abbildung 28 (Top 10 Institutionen nach erhaltenen Zitierungen)

Auch hier führte die Universität von Wisconsin mit 7.781 Zitierungen. An zweiter Stelle zeigte sich bei deutlich geringerem Publikationsvolumen die Universität Padua mit 6.240 Zitierungen. Mit 5.579 Zitierungen bei nur 64 Veröffentlichungen stand die Universität Kyoto an dritter Stelle vor der Universität Osaka mit 4.223 Zitierungen. 3.870mal zitiert folgte die Harvard Universität vor der 3.731mal zitierten United States Army. Es beschlossen das Feld in abnehmender Zitierungsanzahl die Universität Freiburg (3.610), das Baylor College of Medicine (3.255), die Universität von Texas (3.204) sowie das französische Institut Pasteur (3.161).

## 4.4 Kooperationsanalysen

### 4.4.1 Länderkooperationsanalysen

#### 4.4.1.1 Zeitliche Entwicklung der Kooperationsartikel (1972 – 2008)

Insgesamt wurden 1.118 Artikel identifiziert, die als länderübergreifende Kooperationspublikationen im Zeitraum 1972 – 2008 geschrieben wurden. Gemessen am insgesamt auswertbaren Datensatz der Länderzuordnung (siehe 4.3) entsprach dies einem Anteil von 7,9%. In einer ersten Auswertung wurden die internationalen Kooperationsartikel in ihrer Verteilung über den Zeitraum der letzten 37 Jahre analysiert und graphisch dargestellt (siehe Abbildung 29).



Abbildung 29 (Zeitliche Verteilung der Kooperationsartikel 1972 - 2008)

Hierbei zeigte sich, dass bis inklusive 1987 die Anzahl der Kooperationsartikel jeweils im einstelligen Bereich verblieb, denn erst 1988 wurde mit 16 internationalen Veröffentlichungen der untere zweistellige Bereich erreicht, in dem sich auch die Artikelanzahl der folgenden Jahre aufhielt. Ab wiederum 1993 mit 22 Publikationen wurde der deutliche Aufwärtstrend sichtbar, der gerafft über 1995 mit 39 Artikeln bis 1998 zu 64 kooperativen Artikeln führte. Bis zum Jahr 2004 mit wiederum 68 Artikeln ließen sich schwankende Artikelzahlen (siehe Abbildung 29) im Bereich zwischen minimal 51 (2001) und maximal 68 (2002) Artikeln nachweisen, bevor sich wiederum deutlich anwachsende Publikationsvolumina bis 112 Artikel (2007) zeigten. Für das letzte betrachtete Jahr 2008 wurden 99 Kooperationsartikel ermittelt.



## Ergebnisse

Zusammenfassend präsentierte sich also ein in den letzten Jahrzehnten deutlich zunehmender Trend der Veröffentlichung internationaler Kooperationsartikel. So machten die 1.033 ermittelten Artikel seit 1992 bereits allein 92,4% aller erfassten Kooperationsartikel aus.

### 4.4.1.2 Kooperationsartikel nach Anzahl der Kooperationspartner

Die in Abbildung 30 dargestellte Analyse der internationalen Kooperationsartikel untersuchte die Verteilung der Kooperationspublikationen (aus dem Zeitraum 1972-2008) auf die jeweilige Anzahl partizipierender Länder.

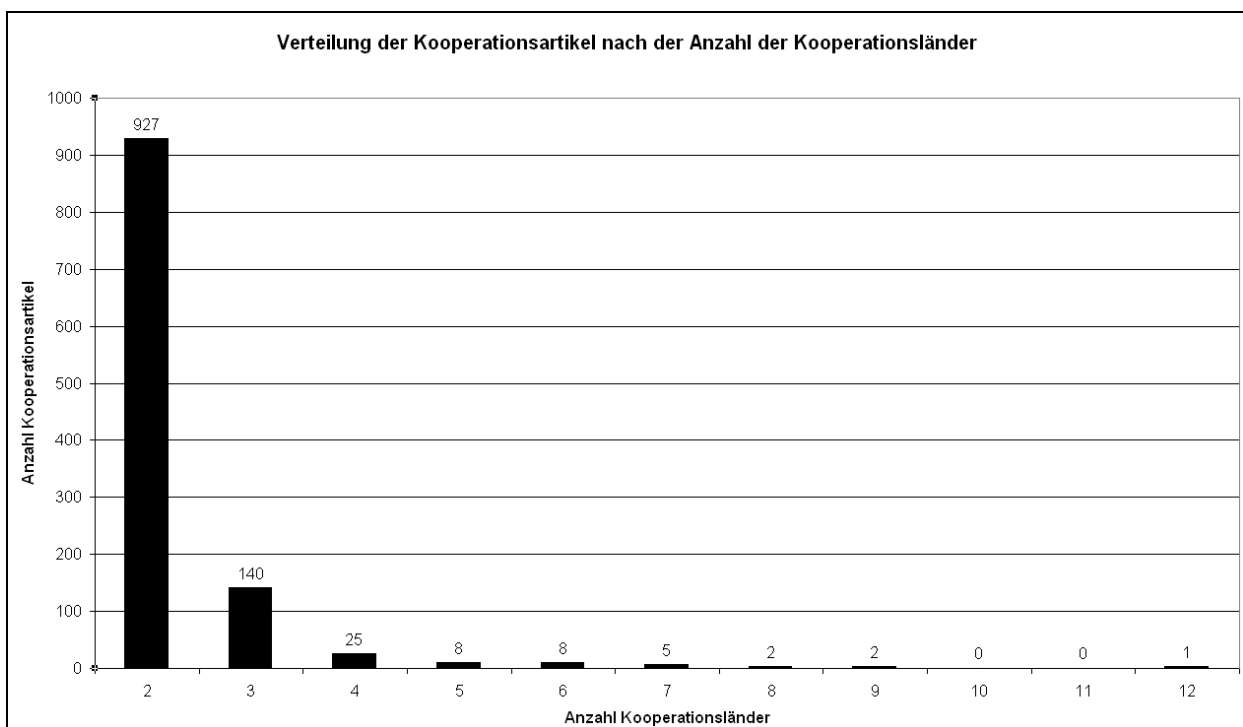


Abbildung 30 (Kooperationsartikel nach Anzahl der Kooperationspartner )

Die große Mehrzahl identifizierter Kooperationsartikel entsprang der Zusammenarbeit zweier Länder, nämlich 927 Artikel entsprechend einem Anteil von 82,9% vom gesamten Volumen. 140 Artikel (12,5%) verzeichneten jeweils drei veröffentlichende Nationen und 25mal (2,2%) konnte eine Kooperation von vier unterschiedlichen Ländern ausgemacht werden. Artikel mit einer Urheberschaft von mehr als vier kooperierenden Nationen konnten nurmehr im einstelligen Bereich nachgewiesen werden.

Es fiel eine Publikation mit 12 partizipierenden Nationen auf. Namentlich waren dies Indien, Deutschland, Dänemark, die Philippinen, die Vereinigten Staaten, Nigeria, Italien, Ungarn, Israel, die Schweiz, Österreich und Frankreich. Das betreffende Review

## Ergebnisse

entstammte dem Bereich *Public, Environmental & Occupational Health* und wies 489 zitierte Referenzen bei einer Artikellänge von 193 Seiten auf (Bhat, R. V., G. W. Gould, et al. (1999). High-dose irradiation: Wholesomeness of food irradiated with doses above 10 kGy - Introduction. High-Dose Irradiation: Wholesomeness of Food Irradiated with Doses above 10 Kgy. Geneva, World Health Organization. 890: 1-193.).

### **4.4.1.3 Länderkooperationen nach Artikelanzahl**

In einer anschließenden Analyse wurden die miteinander kooperierenden Länder zudem qualitativ identifiziert. Die internationalen Kooperationen wurden daraufhin zur besseren Veranschaulichung mit einer Mindestschwelle von 10 in einem Strahlendiagramm aufgetragen (siehe Abbildung 31). Die hinter den Staaten vermerkten Angaben geben hierbei Auskunft über die Anzahl der Gesamtartikel zur Anzahl der Kooperationsartikel, die über den Strecken vermerkten Zahlen entsprechen den nachgewiesenen Kooperationen. Zu beachten gilt wiederum, dass die Summe der hier einzeln aufgeführten Kooperationen eines Landes die Anzahl der Kooperationsartikel überschreiten kann, da auch bei Mehrfachkooperationen innerhalb einer Publikation hier die Zusammenarbeit mit jedem Land einzeln vermerkt wurde.

## Ergebnisse

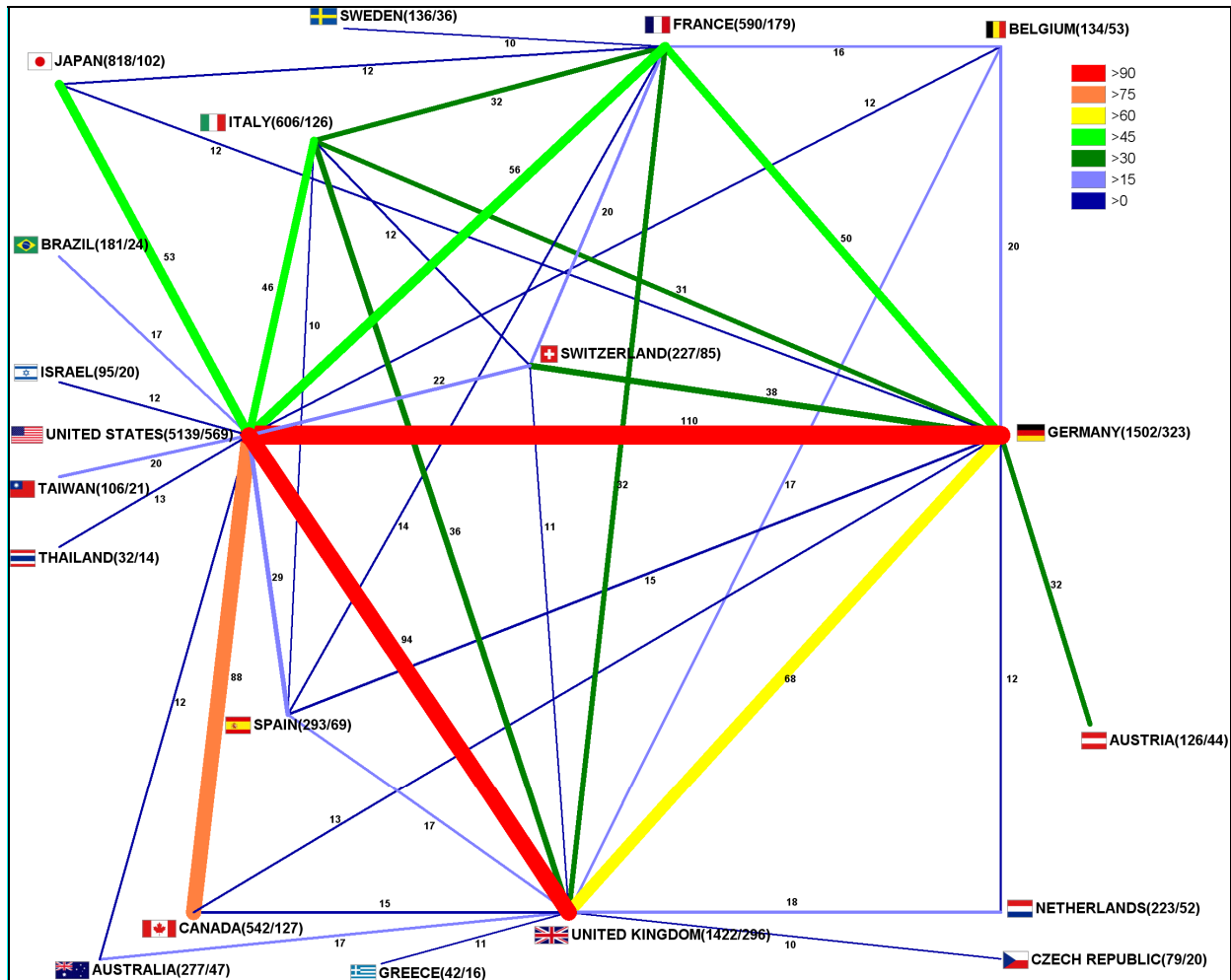


Abbildung 31 (Länderkooperationen nach Artikelanzahl)

Die quantitativ produktivsten Länderkooperationen gingen zur Thematik *Clostridium botulinum* die USA ein: hier zum einen mit 110 Artikeln mit Deutschland, 94 Artikeln mit dem Vereinigten Königreich sowie 88 Artikeln mit Kanada. Auf 68 Veröffentlichungen brachten es weiterhin gemeinsam Deutschland und das Vereinigte Königreich. Im Bereich zwischen 45 - 65 gemeinsamen Publikationen zeigten sich wiederum die USA kooperierend mit Frankreich, Japan und Italien, allerdings auch Deutschland erreichte mit Frankreich 50 nachgewiesene Gemeinschaftsveröffentlichungen.

Zwischen 30 und 40 kooperierende Publikationen verzeichneten weiterhin das Vereinigte Königreich jeweils mit Frankreich und Italien, Deutschland mit der Schweiz, Österreich und Italien, sowie Italien mit Frankreich. Die Länderkooperationen zwischen 10 und 30 Publikationen können Abbildung 31 in dunkel- bzw. hellblau entnommen werden.

## Ergebnisse

### 4.4.1.4 Kooperationen zwischen benachbarten Ländern (1972 - 2008)

Die Kooperationspublikationen der Artikeldatenbank wurden quantitativ bezüglich ihrer Zusammenarbeit mit jeweils angrenzenden Nachbarstaaten über den Zeitraum 1972 – 2008 untersucht. Die Ergebnisse präsentiert Abbildung 32 als Kurvendigramm:

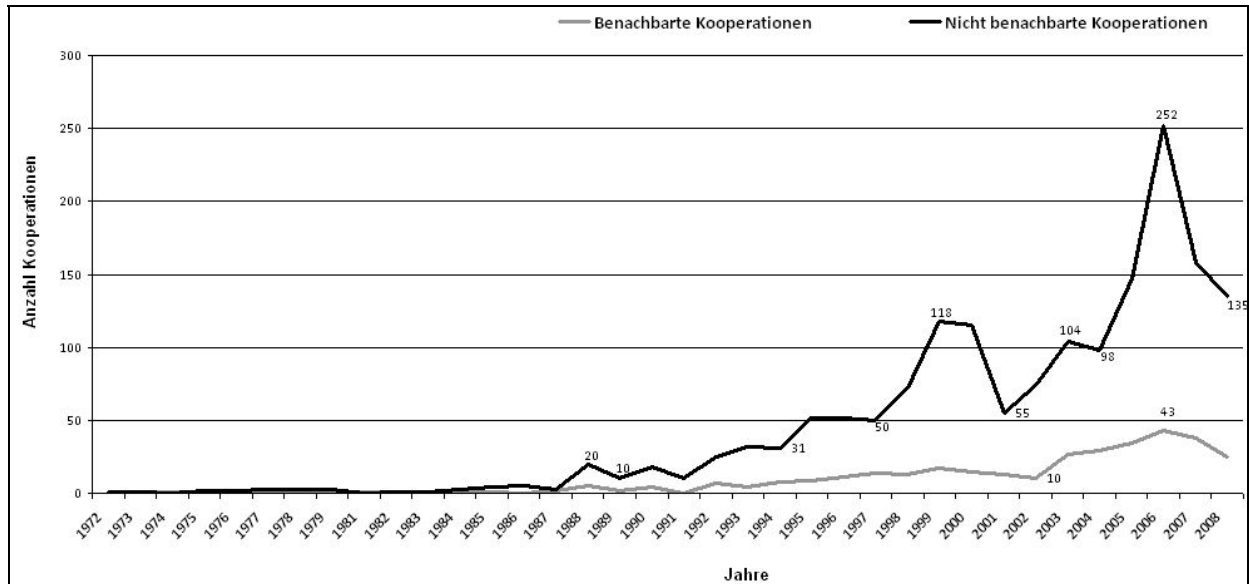


Abbildung 32 (Kooperationen zwischen benachbarten Ländern)

Es zeigte sich entsprechend dem totalen Zuwachs an Kooperationspublikationen (siehe 4.4.1.1) erst ab 1988 ein über den einstelligen Bereich hinausgehender Trend der Zusammenarbeit der Länder, insbesondere der nichtbenachbarten Länder.

Von relativ gleich geringen Ausgangszahlen ausgehend, nahm insgesamt betrachtend die Anzahl der Kooperationen im Bereich der nichtbenachbarten Länder deutlich stärker zu als die Zusammenarbeit zwischen benachbarten Ländern. Das Maximum wurde denn auch bei benachbarten Ländern bereits mit 43 Publikationen erreicht, wohingegen die nichtaneinandergrenzenden Länder im selben Jahr (2006) 252 gemeinsam erstellte Publikationen verzeichneten. Im Aufwärtstrend der nichtbenachbarten Länder ließ sich für das Jahr 2001 ein deutlicher Einbruch feststellen - von vormals 115 (2000) auf dann 55 Publikationen. Ab 2002 schloss sich dann wiederum mit 74 nichtbenachbarten Kooperationen ein aufsteigender Trend an. Die letzten beiden betrachteten Jahre zeigten in beiden Kurven (siehe Abbildung 32) einen abfallenden Trend.

# Ergebnisse

## 4.4.2 Kooperationsanalysen zwischen Institutionen

Die folgende Analyse untersuchte die Kooperationen zwischen den identifizierten Institutionen, die zusammen zur Thematik *Clostridium botulinum* publiziert haben. In Abbildung 33 wurden die internationalen Vernetzungen dargestellt.

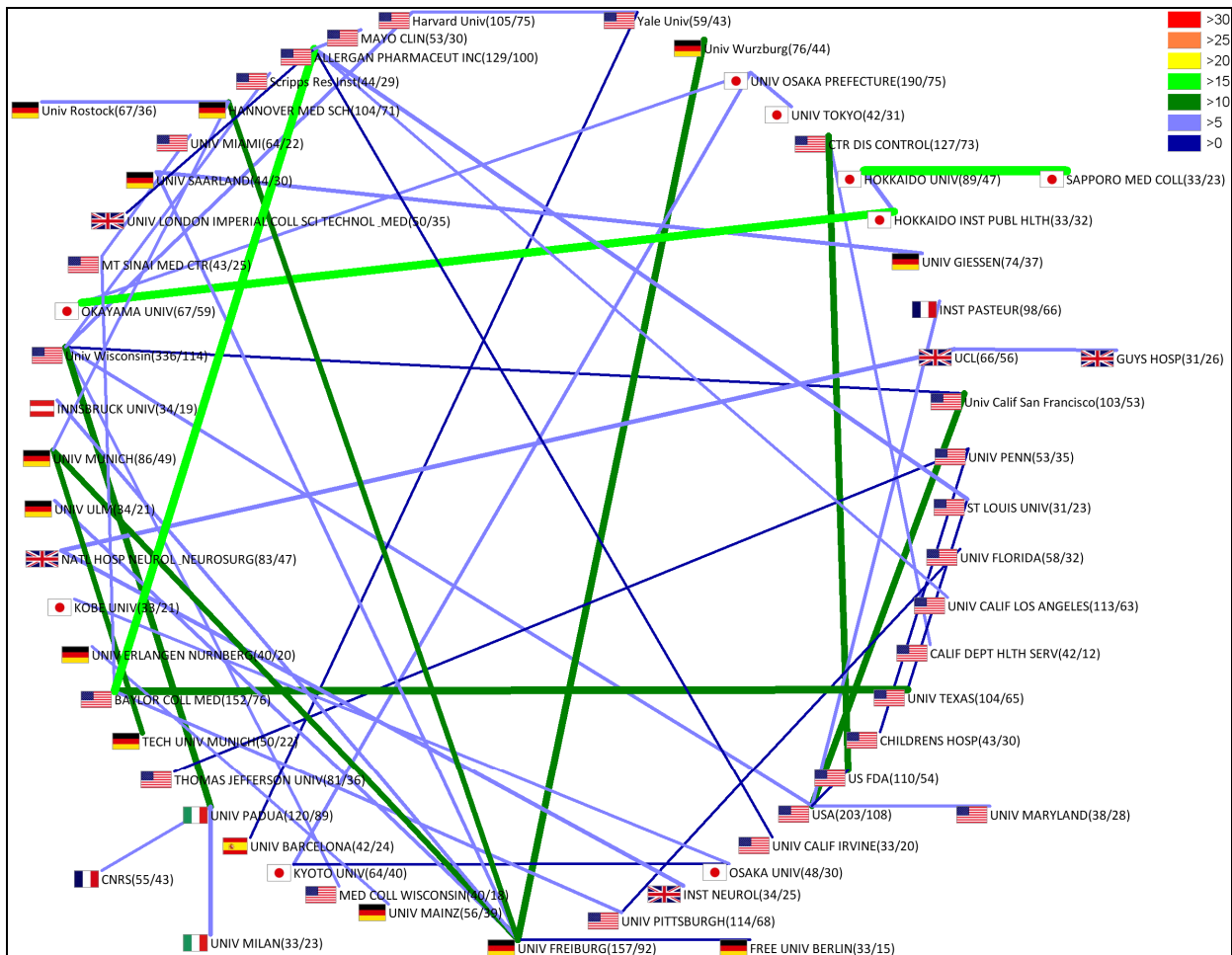


Abbildung 33 (Kooperationen zwischen Institutionen)

Es zeigte sich, dass zwischen keinen zwei Institutionen mehr als 20 Kooperationen zu verzeichnen waren. Zu 15 bis 20 gemeinsam publizierten Artikeln führten die Zusammenarbeiten zwischen dem Baylor College of Medicine (USA) und der Allergan Pharmaceut Inc. (USA), der Okayama University und dem Hokkaido Institute for Public Health (beide Japan), sowie der Hokkaido University und dem Sapporo Medical College (ebenfalls beide Japan). In der Gruppe derjenigen Institute mit 10 bis 15 Artikeln (siehe Abbildung 33 in dunkelgrün) fielen insbesondere die miteinander kooperierenden deutschen Universitäten auf: Die Universität Freiburg publizierte gemeinsam mit den Universitäten Würzburg, Hannover und München (LMU), die LMU München wiederum publizierte gemeinsam mit der Technischen Universität München.

## Ergebnisse

Innerhalb der USA kooperierten das Baylor College of Medicine mit der Universität von Texas, die US Food and Drug Administration (Abk. FDA) mit dem Center of Disease Control sowie die Universität von Californien San Francisco mit der United States Army. Des Weiteren erreichten gemeinsame Kooperationen dieser Größenordnung, also 10 bis 15 Artikel, die Universität Wisconsin (USA) mit der Universität Padua (Italien). Die weiteren in der Abbildung 33 aufgeführten Institutionen waren jeweils an 5 bis 10 kollektiven Veröffentlichungen beteiligt.

Insgesamt zeigte sich entsprechend der Gesamtpublikationsvolumina ein deutlicher Überhang an miteinander kooperierenden US-amerikanischen Institutionen, hier besonders der Universität von Wisconsin und der Allergan Pharmaceutic Inc., quantitativ gefolgt von deutschen und japanischen Forschungseinrichtungen. In weit geringer vertretener Anzahl folgten dann andere europäische Institutionen aus dem Vereinigten Königreich, Italien oder Frankreich.

Für die allermeisten der insgesamt 5.840 identifizierten Institutionen (siehe 4.3.3), die hier nicht aufgeführt wurden, gilt also, dass sie keine außerinstitutionellen Kooperationen zur Thematik *Clostridium botulinum* eingingen.

### **4.4.3 Kooperationsanalysen zwischen Autoren**

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse der Analyse zur Zusammenarbeit einzelner Autoren wurde sich einer graphischen Darstellung in Form von Verbindungslinien unterschiedlicher Dicke und Farbgebung bedient (siehe Abbildung 34). Abgebildet wurden wiederum alle Autoren, die mit einer Mindestschwelle von 15 Artikeln miteinander zusammenarbeiteten. Die Zahlen hinter den Autorennamen geben dabei an, wie viele Artikel insgesamt auf den Autoren zurückgehen, dann der Anteil an Erstautorenschaften und schließlich der Anteil an Letztautorenschaften.

## Ergebnisse

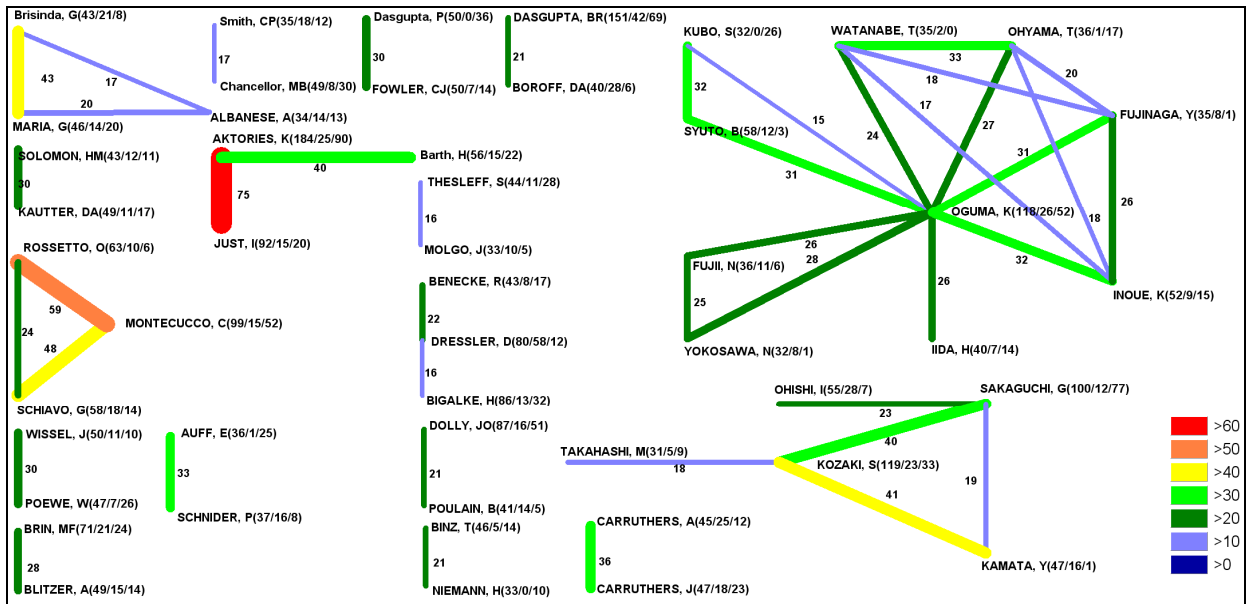


Abbildung 34 (Kooperationen zwischen Autoren)

Mit 75 gemeinsam publizierten Artikeln lagen K. Aktories und I. Just ganz vorn in der Autorenkooperationsanalyse. Auf 59 Zusammenarbeiten zum Thema *Clostridium botulinum* brachten es C. Montecucco und O. Rossetto. Im Bereich zwischen 40 bis 50 Publikationen schlossen sich folgend die Kooperationen zwischen C. Montecucco und G. Schiavo (48), zwischen G. Maria und G. Brisinda (43) sowie zwischen S. Kozaki und Z. Kamata (41) an. In Abbildung 34 verdeutlichen die hellgrünen Strecken Zusammenarbeiten zwischen 30 und 40 gemeinsamen Publikationen. Hierunter fielen S. Kozaki mit G. Sakaguchi (40), K. Aktories mit H. Barth (40) und A. Carruthers mit J. Carruthers (36), E. Auff und P. Schnider (33) sowie eine ganze Reihe japanischer Forscher wie T. Watanabe mit T. Ohyama (33), S. Kubo und B. Syuto (32) oder die äußerst produktiven Gemeinschaftsarbeiten, die K. Oguma pflegte - mit K. Inoue (32), mit Y. Fujinaga (31) oder B. Syuto (31). Neben dem Vorherrschen von also meist Zweierkooperationen, fielen insbesondere aus Japan stammende Netzwerke gemeinsamen Publizierens auf.

### 4.5 Analysen zur Rezeption

Die folgenden Analysen beschäftigen sich mit Aspekten der Rezeption des bibliometrischen Datensatzes als Indikatoren messbaren Einflusses auf die Arbeit der wissenschaftlichen Gemeinschaft.

## Ergebnisse

### 4.5.1 Gesamtzahl der Zitationen

Alle zur Thematik *Clostridium botulinum* erfassten 14.825 Artikel (siehe 3.4) kamen im betrachteten Zeitraum insgesamt auf 211.971 Zitierungen.

### 4.5.2 Zitierungen nach Publikationsjahren

Die folgende Untersuchung betrachtete die erfassten Zitierungen der Artikel zur Thematik *Clostridium botulinum* im Hinblick auf ihre zeitliche Verteilung pro Publikationsjahr von 1905 bis inklusive 2008. Zur Anzahl der pro Jahr veröffentlichten Artikel sei an dieser Stelle wiederum auf Absatz 4.1.1 verwiesen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 35 als Kurvendiagramm dargestellt.

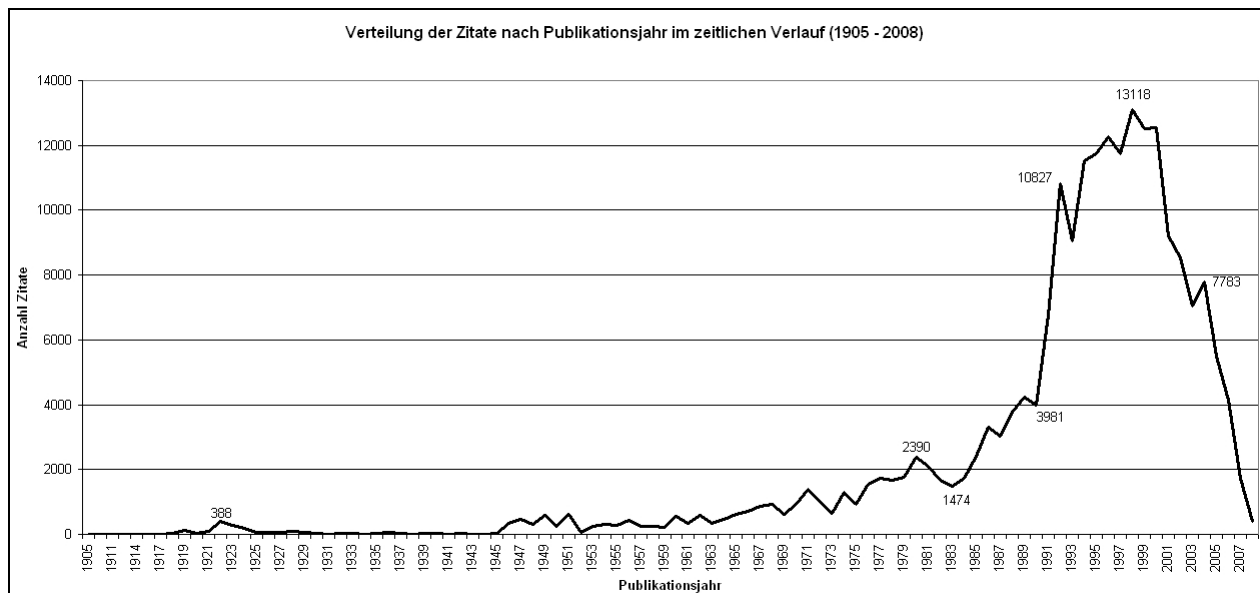


Abbildung 35 (Zitierungen nach Publikationsjahr)

Wies die Gesamtzahl der erfassten Publikationen bis 1918 nur insgesamt 57 Zitierungen auf, so zeigten erstmals als sichtbare Erhebung im Kurvendiagramm die 12 Artikel von 1919 eine Resonanz von 133 Zitierungen und auf die 25 Artikel des Jahres 1922 entfielen sogar 388 Zitate bis zum Zeitpunkt der Analyse. Dies blieb das vorläufige Maximum bis die 27 Artikel des Jahres 1947 mit 460 Zitaten eine Zitationsrate von 17 erreichten. Bis 1971 erstmals mit 1.385 Zitierungen die Grenze von 1.000 durchschritten wurde, zeigte sich wenn auch schwankend ein insgesamt ansteigender Trend. Auf die Veröffentlichungen des Jahres 1973 entfiel mit 660 nur eine im Trend rückläufige Anzahl von Zitierungen, woraufhin im Trend ansteigend mit wiederum schwankendem Profil 1980 mit 2.390 Zitierungen auf 121 Artikel erstmals die



## Ergebnisse

2000er Marke erreicht wird. Weitere markante Jahre sind 1986 mit 3.292 Zitierungen, 1989 mit 4.226 Zitierungen über 1991 mit 6.770 Zitierungen bis zu 1992 10.872 Zitierungen. Das absolute Maximum mit 13.118 Zitierungen pro Publikationsjahr erreichten bis zum Zeitpunkt der Analyse die Artikel des Jahres 1998. Die Zitierungen der Publikationen der Folgejahre befanden sich in deutlich abnehmendem Trend - bis 2002 noch auf hohem Niveau über 8000 Zitierungen und folgend mit 5.487 (2005) und 1.731 (2007) Zitierungen bis für das letzte betrachtete Jahr 2008 vorerst 390 Zitierungen der erfassten 1.062 Artikel vorlagen.

### 4.5.3 Zitierungen nach Zitationsjahren (1955 – 2008)

Die Analyse der Zitierungen nach dem Jahr ihrer Zitation ermöglichte, sich einen Eindruck vom wissenschaftlichen Zitierverhalten innerhalb des Artikeldatensatzes zu *Clostridium botulinum* über die betrachtete Zeitspanne zu verschaffen (Ergebnisse siehe Abbildung 36).

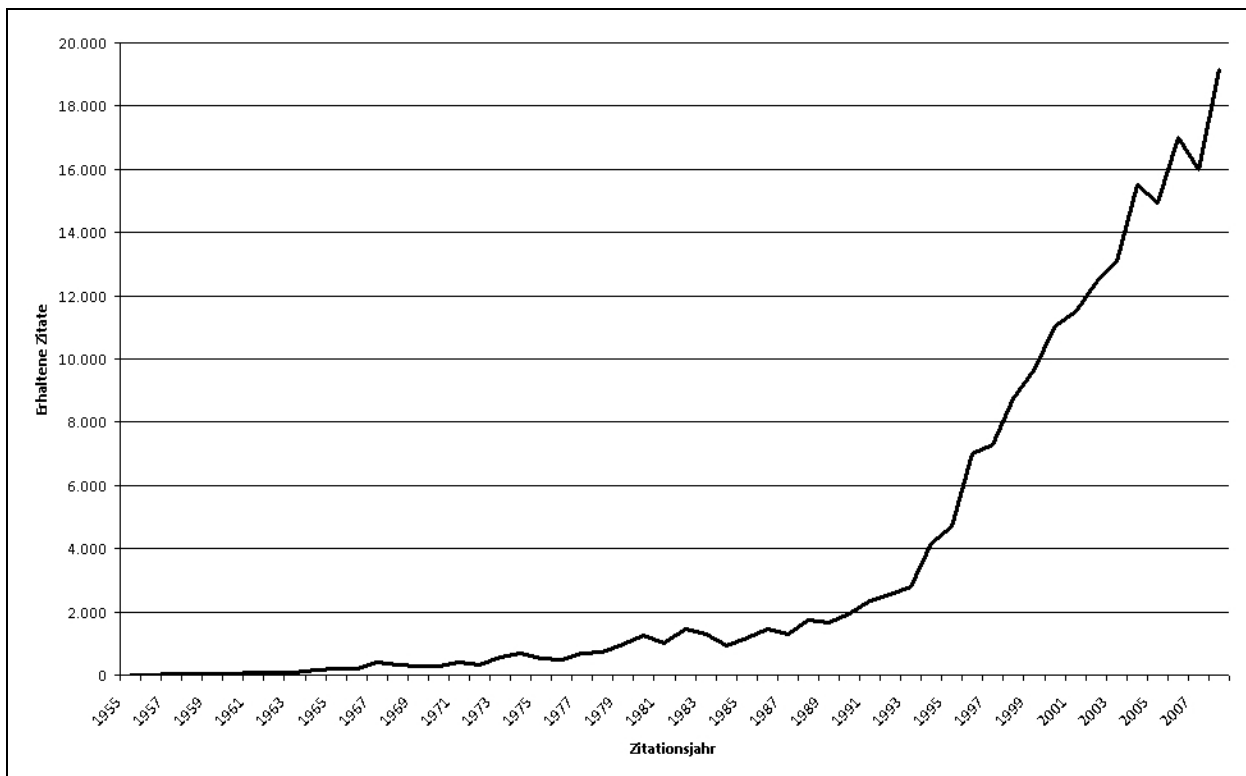


Abbildung 36 (Zitierungen nach Zitationsjahr)

Insgesamt konnte ein deutlicher Zuwachstrend des Zitiervolumens innerhalb insbesondere der letzten 20 Jahre festgestellt werden.

Bis zum Jahr 1979 entfielen auf alle betrachteten Artikel jährlich weniger als 1.000 Zitierungen. Ab 1980 mit 1.246 Zitierungen stiegen die Zitierungen nahezu stetig an, so dass im Jahr 1991 mit 2.362 Zitierungen erstmals die Marke der 2.000 durchschritten

## Ergebnisse

wurde. In den darauffolgenden zehn Jahren wuchs das zitierte Volumen stark an von 2.533 (1992) über 4.683 (1995) und 8.734 (1998) bis auf 11.512 (2001), entsprechend 455%. Bis zum hier betrachteten letzten Jahr 2008 mit 19.148 Zitierungen zeigte sich ausgehend von 1991, also die Zeitspanne der letzten 18 Jahre berücksichtigend, eine Zunahme im Zitierverhalten um 811%.

### 4.5.4 Durchschnittliche Zitationsraten nach Publikationsjahren

Die anschließende Analyse betrachtete die durchschnittlichen Zitationsraten der zur Thematik erfassten Artikel eines Jahres. Hierfür wurde ein Grenzwert von mind. 30 veröffentlichten Artikeln pro Jahr festgelegt, weswegen es insbesondere in den früheren Jahren Sprünge im betrachteten Zeitraum gibt (siehe 4.1.1): So wurde das Jahr 1924 betrachtet, gefolgt von 1953 und 1961. Ab 1964 wurden dann regelmäßig mehr als 30 Artikel zur *Clostridium botulinum* Thematik veröffentlicht, so dass ab diesem Jahr eine chronologische Darstellung der Ergebnisse auch in der graphischen Darstellung (Abbildung 37) erfolgen konnte.

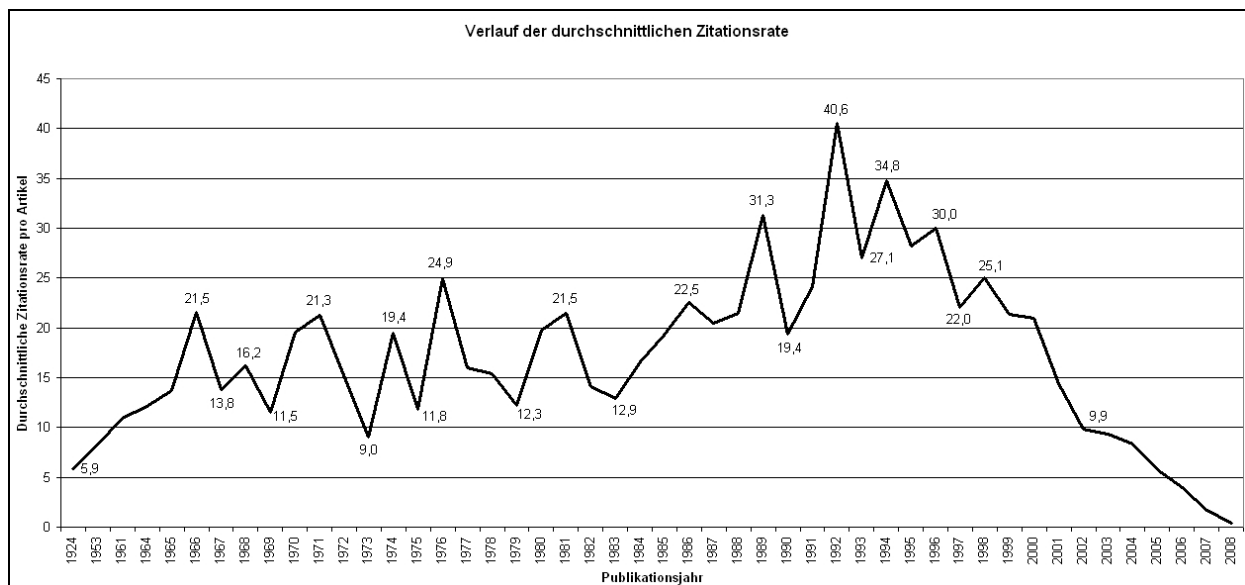


Abbildung 37 (Verlauf der durchschnittlichen Zitationsrate)

Der Kurvenverlauf der Ergebnisse offenbarte hierbei einen fluktuierenden, von sich abwechselnden Hochs und Tiefs geprägten Verlauf. Mit einem Anfangswert von 5,9 (1924) pendelte die Zitationsrate in den Jahren ab 1961 bis 1986 um einen Mittelwert von 16,3. Weiterhin schwankend stieg die Rate 1989 auf 31,3 an, fiel 1990 auf 19,4 und erreichte 1992 mit 40,6 ihr absolutes Maximum. Über Zitationsraten von 34,8 (1994) und 30 (1996) verzeichnete sich bis zum Jahr 2008 ein deutlicher Abwärtstrend (siehe Abbildung 37).

#### 4.5.5 Durchschnittliche Literaturhalbwertszeit

Untersucht wurde die durchschnittliche Dynamik des Zitierens der hier betrachteten Artikel, wofür zur Verdeutlichung ein Kurvendiagramm in prozentualer Auftragung gewählt wurde (siehe Abbildung 38). Die Annahme zugrundelegend, dass eine wissenschaftliche Veröffentlichung nur so lange „am Leben ist“, wie sie von anderen Forschern produktiv und nachweisbar verwendet und zitiert wird, ist also ihre durchschnittliche Halbwertszeit zu dem Zeitpunkt erreicht, an dem von einem definierten Zeitpunkt aus rückblickend 50% aller erhaltenen Zitierungen erreicht wurden (in Abbildung 38 für die entsprechenden Zeiträume als senkrechte Strecken markiert). Dieser Zeitraum wird auch als *Cited Half-life* bezeichnet und ist als Richtwert des durchschnittlichen Impacts zu verstehen.

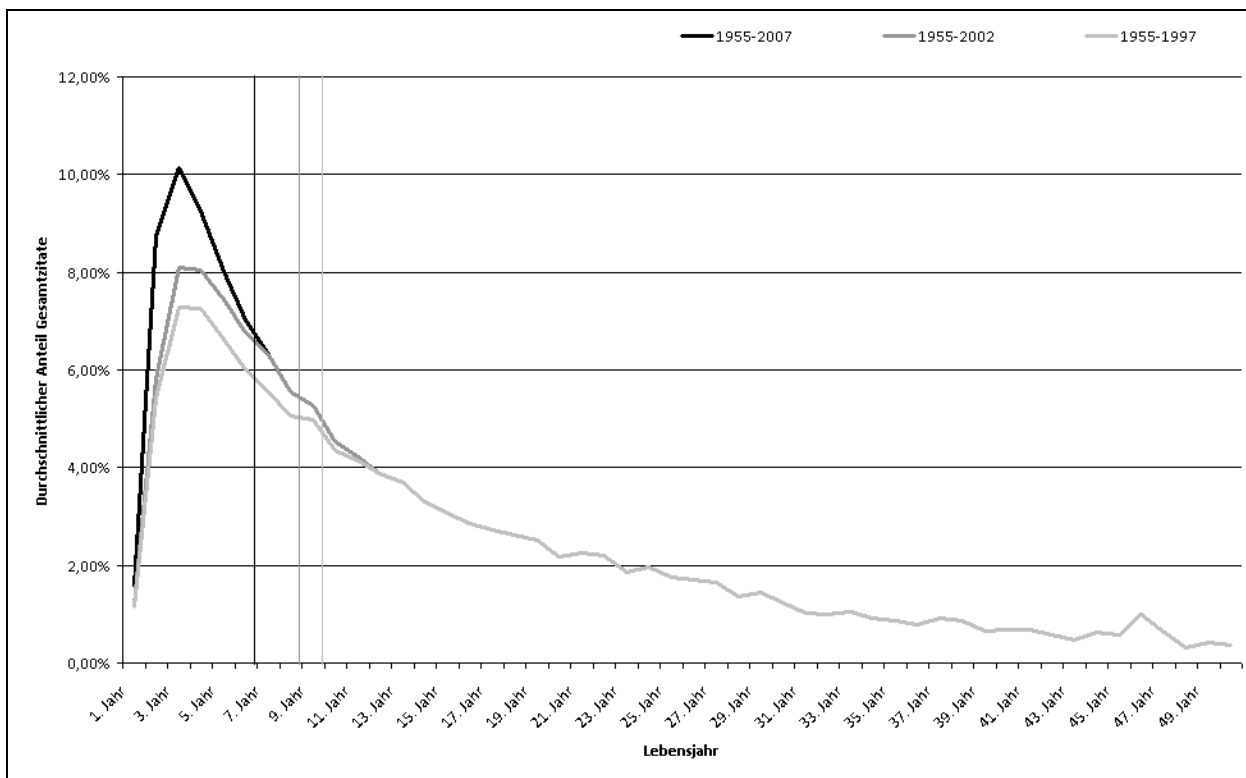


Abbildung 38 (Durchschnittliche Literaturhalbwertszeit)

Die hellgraue Kurve (Zeitraum 1955 – 1997) erreichte im ersten Jahr 1,14% aller Zitierungen, was bedeutet, dass im Durchschnitt 1,14% der Zitierungen im Jahr der Publikation getätigt wurden. Im zweiten Jahr nach Veröffentlichung wurden 5,41% der Zitierungen vergeben, woraufhin im dritten (7,29%) und vierten (7,26%) Jahr die Maxima der Zitierhäufigkeit erreicht wurden. In den Folgejahren nahm die durchschnittliche Zitatpräsenz von Jahr zu Jahr ab. 53,67% aller Zitate, also die Zitationshalbwertszeit, wurde 10 Jahre nach Erstveröffentlichung erreicht.

## Ergebnisse

Der Kurvenverlauf der dunkelgrauen Kurve (Zeitraum 1955 – 2002) erklärte sich durch anfänglich 1,17% aller Zitationen im Publikationsjahr, gefolgt von einem Anstieg im zweiten Jahr auf 5,81% und dem Erreichen der Maximalwerte im dritten und vierten Jahr mit 8,09% und 8,05%. Die Marke der Halbwertzeit wurde hier nach 9 Jahren mit 54,43% passiert.

Die schwarze Kurve letztlich, Ergebnis der Berechnung des aktuellsten Zeitraumes von 1955 – 2007, verzeichnete durchschnittlich 1,58% aller Zitationen im ersten Jahr, was zum zweiten Jahr nach Veröffentlichung auf 8,72% anwuchs. Im dritten Jahr wurde mit 10,14% der durchschnittlich größte Anteil der Zitationen vergeben. Nach 7 Jahren wurde mit 51,06% die Zitationshalbwertszeit erreicht.

Zusammenfassend ist der durchschnittliche Lebenszyklus der Zitationen und respektive damit wissenschaftlichen Präsenz der Artikel geprägt von einer maximalen Zitationshäufigkeit innerhalb des dritten und vierten Jahres nach der Veröffentlichung, sowie dem Erreichen einer sich in der zeitlichen Betrachtung verkürzenden eigenen Halbwertszeit auf aktuell 7 Jahre.

### **4.5.6 Zitate und Zitationsraten der Publikationen im Ländervergleich**

Verdeutlichten bereits Kapitel 4.5.1 ff. Analysen zu Zitationen und Zitationsraten, so war es Ziel dieser Analyse, die länderspezifische Aufteilung an den Gesamtvolumina zu identifizieren. Hierfür wurde sich der graphischen Darstellung mittels Kartenanamorphen bedient (siehe Abbildung 39 und Abbildung 40).

## Ergebnisse

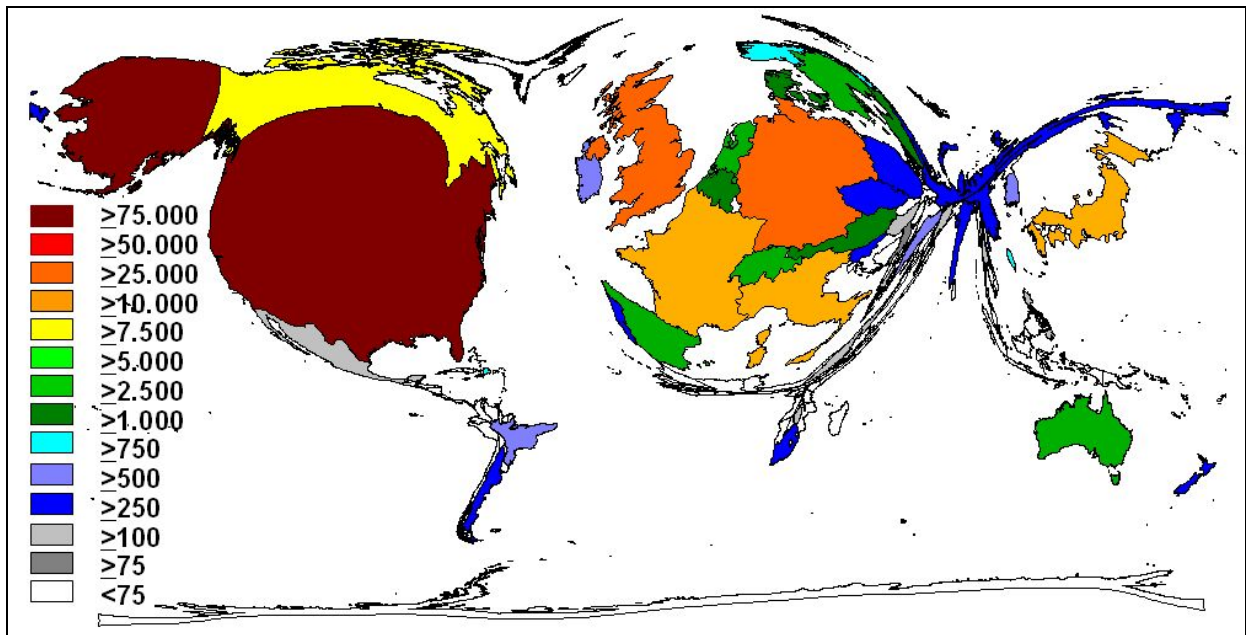


Abbildung 39 (Kartenanamorphote: Anzahl der Zitationen)

Die Kartenanamorphote zeigt eine deutliche Verformung, nach der Mittel- und Südamerika ebensowenig existent zu sein scheinen wie Afrika, Zentralasien sowie der vordere Orient. Im Gegensatz dazu erscheinen die USA bedingt durch 92.225 auf sie entfallende Zitationen als deutlich überbläht. Mit großem Abstand folgen das Vereinigte Königreich (27.821) und Deutschland (27.089) vor Japan (21.469), Italien (11.730) und Frankreich (10.973). Ergänzt durch Kanada und Australien sind schließlich noch farblich kodiert (siehe Legende) maßgeblich europäische Staaten erkennbar.

Bei Betrachtung der Länderverteilung in Bezug auf deren Zitationsraten, also dem Verhältnis zwischen Zitationen und Anzahl der Artikel mit einer Mindestpublikationsanzahl pro Land von 30, entzerrt sich die Darstellung Amerikas wiederum zugunsten eines nun stark überzeichneten Europas (siehe Abbildung 40).

## Ergebnisse

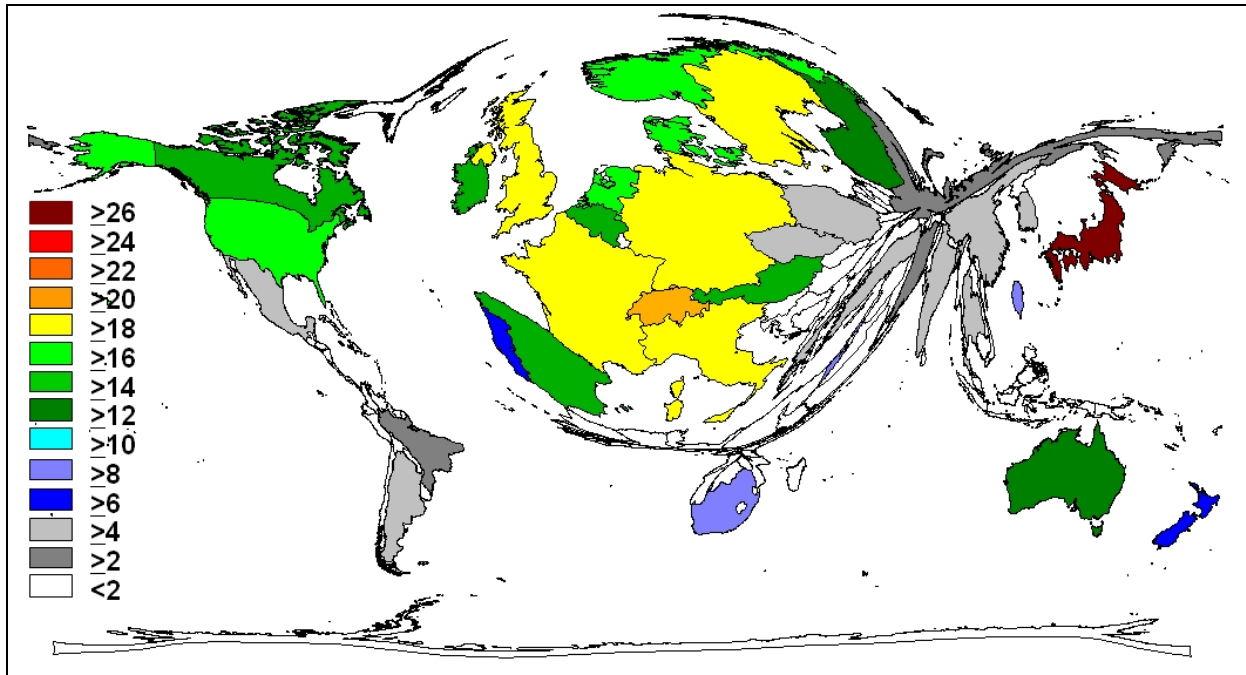


Abbildung 40 (Kartenanamorphote: Zitationsrate)

Als Land mit der höchsten Zitationsrate von 26,2 erscheint Japan vergrößert insbesondere gegenüber den restlichen, bis zur Unkenntlichkeit geschrumpften Ländern des asiatischen und indischen Kontinents. Den zweiten Rang belegt mit 21,7 die Schweiz vor dem Vereinigten Königreich, Frankreich, Italien, Deutschland und Schweden mit jeweiligen Zitationsraten zwischen 18 und 20. Erst hieran schließen sich die USA, Niederlande, Dänemark und Norwegen an.

### 4.5.7 Die produktivsten Zeitschriften sowie deren Zitationen, Zitationsraten und Impact Faktoren

Es wurden 1.829 Zeitschriften identifiziert, auf die sich das untersuchte Publikationsvolumen von 14.825 Veröffentlichungen verteilte. Die den Zeitschriften zugeordneten Impact Faktoren (JIF) wurden mit dem Stand 2008 vermerkt.

735 Zeitschriften veröffentlichten wiederum nur jeweils einen Artikel. Bemerkenswert hierbei war ein einziger auf die Zeitschrift ANNUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY (JIF 30,016) zurückgehender Artikel, der 1999 publiziert auf sich allein 732 Zitierungen vereinigte. Zwar abgeschlagen aber doch bedeutsam zeigte sich ebenfalls der einzige zur Thematik im Jahr 2000 veröffentlichte Artikel in PHYSIOLOGICAL REVIEWS (JIF 35,000) mit 362 Zitierungen.

Auf weitere 794 Zeitschriften entfielen mit einer Gesamtsumme von 3.012 jeweils nur 2 bis 9 Veröffentlichungen, so dass also insgesamt 1.529 Zeitschriften, entsprechend 83,6% aller hier erfassten, mit weniger als 10 Artikeln zum Publikationsvolumen

## Ergebnisse

beitragen. Auf der anderen Seite sollen folgend diejenigen Journals benannt werden, welche als publikationsstärkste Organe hervorgetreten sind (siehe Abbildung 41). Die hier aufgeführten 15 meistpublizierenden Journals erreichten dabei mit insgesamt 2.946 Artikeln einen Anteil von 19,9% vom Gesamtartikeldatensatz.

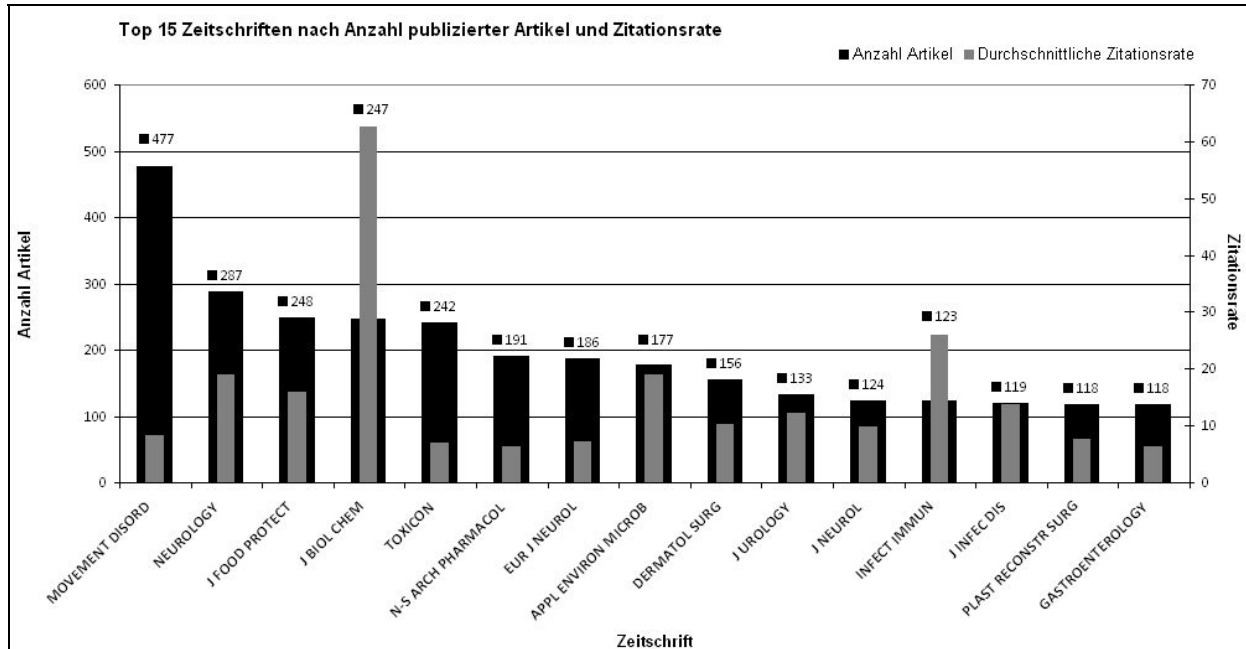


Abbildung 41 (Top 15 Zeitschriften nach Anzahl publizierter Artikel)

Die meisten Artikel zur Thematik *Clostridium botulinum* und seiner Toxine wurden in MOVEMENT DISORDERS veröffentlicht bei einer durchschnittlichen Zitationsrate von 8,25. Auf Platz zwei schloss sich NEUROLOGY (Zitationsrate 19) an, gefolgt vom JOURNAL OF FOOD PROTECTION (Zitationsrate 15,98) und dem JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY (Zitationsrate 62,57). Weiterhin wurde die Reihe der publikationsstärksten Zeitschriften fortgeführt durch TOXICON (Zitationsrate 6,90), NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCHIVES OF PHARMACOLOGY (Zitationsrate 6,35) und dem EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY (Zitationsrate 7,15).

Zur Veranschaulichung der Impact Faktoren dient nachfolgend Abbildung 42.

## Ergebnisse

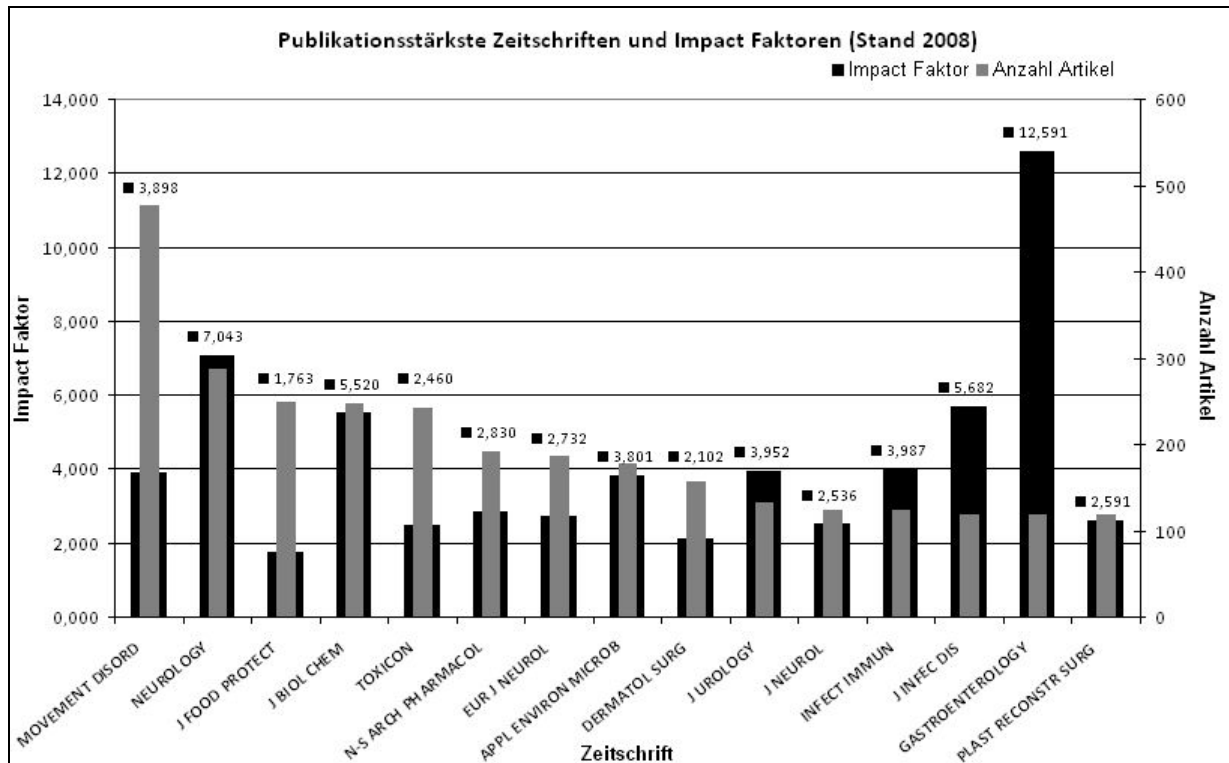


Abbildung 42 (Publikationsstärkste Zeitschriften und Impact Faktoren)

Hierbei zeigte sich, dass unter den 15 publikationskräftigsten Zeitschriften GASTROENTEROLOGY diejenige mit dem größten Impact Faktor von 12,591 war. Die übrigen Zeitschriften aus thematisch breit gefächerten Fachbereichen verblieben bis auf die Ausnahme von NEUROLOGY (JIF 7,043) unterhalb eines JIF-Niveaus von 6.

Es wurde eine Rangliste derjenigen Zeitschriften erstellt, auf die die meisten Zitate entfielen (siehe Abbildung 43).



## Ergebnisse

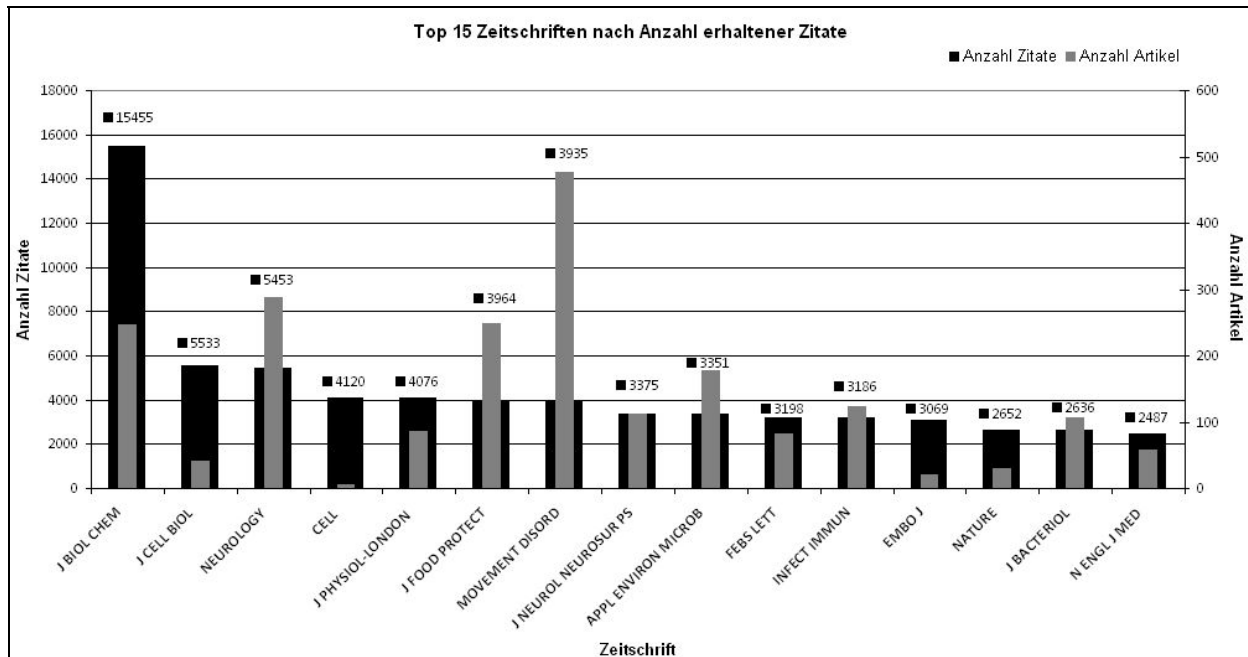


Abbildung 43 (Top 15 Zeitschriften nach Anzahl erhaltener Zitate)

Das JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY konnte als diejenige Zeitschrift identifiziert werden, auf welche mit 15.455 die meisten Zitate entfielen. Mit großem Abstand folgten das JOURNAL OF CELL BIOLOGY mit 5.533 und NEUROLOGY mit 5.453 erhaltenen Zitaten. Bei nur fünf veröffentlichten Artikeln erreichte folgend CELL 4.120 Zitate und lag damit vor dem JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON, dem JOURNAL OF FOOD PROTECTION sowie dem publikationsstärksten Journal MOVEMENT DISORDERS.

Kombinierte man zu dieser Rangliste die Journal Impact Faktoren der jeweiligen Zeitschriften, wie in Abbildung 44 geschehen, so zeigte sich, dass sich bis auf drei Ausnahmen die Zeitschriften, die zitiert wurden, mit ihren Journal Impact Faktoren im Bereich zwischen 1,763 (JOURNAL OF FOOD PROTECTION) und 9,120 (JOURNAL OF CELL BIOLOGY) aufhielten.

## Ergebnisse

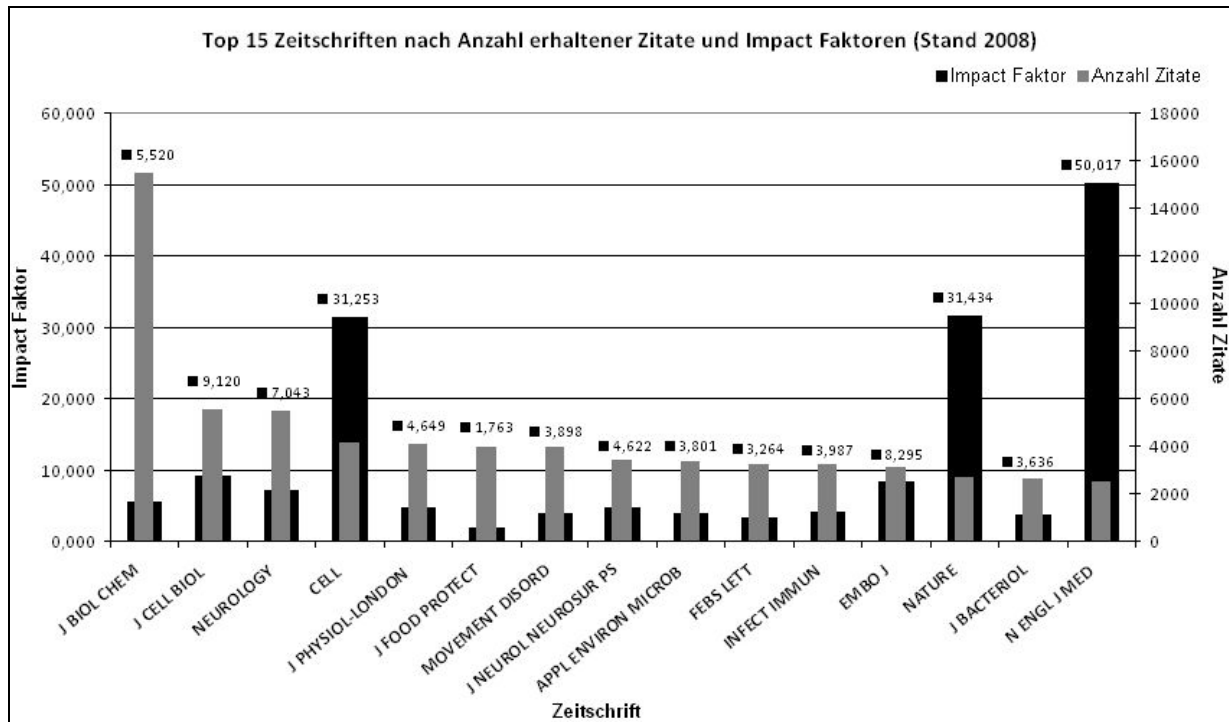


Abbildung 44 (Top 15 Zeitschriften nach Anzahl erhaltener Zitate und Impact Faktoren)

Unter den am häufigsten zitierten Zeitschriften fiel das NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE mit 2.487 Zitaten bei 58 veröffentlichten Artikeln und dem hier höchsten Impact Faktor von 50,017 auf. Mit jeweils Impact Faktoren von 31,434 (NATURE) und 31,253 (CELL) lagen zwei weitere Zeitschriften deutlich über dem Durchschnitt der JIFs der am frequentesten zitierten Journals zur Thematik *Clostridium botulinum*.

### 4.5.8 Am häufigsten zitierte Artikel

Ausgewählt wurden die 10 am häufigsten zitierten Artikel und mit ausführlichen Angaben in Tabelle 10 dargestellt.

## Ergebnisse

Tabelle 10 (Am häufigsten zitierte Artikel (TOP 10))

Erhaltene Zitationen (Stand 06.03.2009)	Autoren	Titel	Publikationsjahr	Zeitschrift	Journal Impact Faktor (Stand 2008)	ISI Subjects	Zitierte Referenzen	Länderzugehörigkeit	Artikeltyp
2890	RIDLEY, AJ; HALL, A	THE SMALL GTP-BINDING PROTEIN RHO REGULATES THE ASSEMBLY OF FOCAL ADHESIONS AND ACTIN STRESS FIBERS IN RESPONSE TO GROWTH-FACTORS	1992	CELL	31,253	Biochemistry & Molecular Biology / Cell Biology	53	Vereinigtes Königreich	Artikel
876	SCHIAVO, G; BENFENATI, F; POULAIN, B; ROSSETTO, O; DELAURETO, PP; DASGUPTA, BR; MONTECUCCO, C	TETANUS AND BOTULINUM-B NEUROTOXINS BLOCK NEUROTRANSMITTER RELEASE BY PROTEOLYTIC CLEAVAGE OF SYNAPTOBREVIN	1992	NATURE	31,434	Multi-disciplinary Sciences	31	Italien, Frankreich, USA	Artikel
732	JAHN, R; SUDHOF, TC	MEMBRANE FUSION AND EXOCYTOSIS	1999	ANNUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY	30,016	Biochemistry & Molecular Biology	336	Deutschland, USA	Review
618	SOMLYO, AP; SOMLYO, AV	SIGNAL TRANSDUCTION BY G-PROTEINS, RHO-KINASE AND PROTEIN PHOSPHATASE	2000	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	4,605	Neurosciences / Physiology	94	USA	Review
587	BLASI, J; CHAPMAN, ER; LINK, E; BINZ, T; YAMASAKI, S; DECAMILLI, P; SUDHOF, TC; NIEMANN, H; JAHN, R	BOTULINUM NEUROTOXIN-A SELECTIVELY CLEAVES THE SYNAPTIC PROTEIN SNAP-2	1993	NATURE	31,434	Multi-disciplinary Sciences	30	Deutschland, USA, Spanien	Artikel
556	CHONG LD, TRAYNORKAPLAN A, BOKOCH GM, SCHWARTZ MA	THE SMALL GTP-BINDING PROTEIN-RHO REGULATES A PHOSPHATIDYLINOSITOPHOSPHATIDYLINOSITOL 4-PHOSPHATE 5-KINASE IN MAMMALIAN-CELLS	1994	CELL	31,253	Biochemistry & Molecular Biology / Cell Biology	36	USA	Artikel
501	LAUFS, U; LIAO, JK	POST-TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF ENDOTHELIALNITRIC OXIDE SYNTHASE mRNA STABILITY BY RHO GTPASE	1998	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	5,520	Biochemistry & Molecular Biology	35	USA	Artikel
493	SPANGLER, BD	STRUCTURE AND FUNCTION OF CHOLERA-TOXIN AND THE RELATED ESCHERICHIA-COLI HEAT-LABILE ENTEROTOXIN	1992	MICROBIOLOGICAL REVIEWS bzw. Microbiology and Molecular Biology Reviews	nicht bei ISI erfasst / 16,95	Microbiology	297	USA	Review
485	JANKOVIC, J; BRIN, MF	THERAPEUTIC USES OF BOTULINUM TOXIN	1991	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	50,017	Medicine, General & Internal	114	USA	Review
464	JALINK, K; VANCORVEN, EJ; HENGEVELD, T; MORII, N; NARUMIYA, S; MOOLENAAR WH	INHIBITION OF LYSOPHOSPHATIDATE-INDUCED AND THROMBIN-INDUCED NEURITE RETRACTION AND NEURONAL CELL ROUNDING BY ADP-RIBOSYLATION OF THE SMALL GTP-BINDING PROTEIN-RHO	1994	JOURNAL OF CELL BIOLOGY	9,120	Cell Biology	71	Niederlande, Japan	Artikel

### **5 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit szientometrisch messbaren Parametern des wissenschaftlichen Publikationsaufkommens zur Thematik *Clostridium botulinum* und seine Toxine.

Wenn auch nahezu kein Evaluationsverfahren frei von relativen Fehlern sein kann, so ist eine Evaluation der wissenschaftlichen Leistungen und der kritische Umgang mit ihr trotzdem von enormer Relevanz und zum Teil behaftet mit drastischen Auswirkungen, nämlich dort, wo Forschungsleistungen über das Fortbestehen von Forschungseinrichtungen und Mittelzuweisungen entscheiden. Dem Gedanken an Effizienzsteigerung insbesondere teurer Forschungszweige geschuldet, sollen hierzu berechtigter Weise denjenigen die Mittel zur Verfügung gestellt werden, die durch eigene Leistung und Reputation überzeugen. Reputation wiederum kann durch evaluative Szientometrie mittels Indikatoren für Kooperationsverhalten, Produktivität und Wirkung, also Impact, teilweise entschlüsselt werden, durch sie kann allerdings keine endgültige Aussage zu wissenschaftlicher Qualität oder Originalität gemacht werden. Wenn auch die aktuelle Diskussion zu Recht Vor- und Nachteile, Nutzen und Übel zum Beispiel der Impact Faktoren abwägt, so kann zum jetzigen Zeitpunkt allerdings von keiner Seite dessen tägliche und konsequenzenreiche Bedeutung in der Wissenschaftswelt bestritten werden, was wiederum die Notwendigkeit einer objektivierbaren Messung verdeutlicht.

Hier gilt es grundsätzlich festzuhalten, dass die vorliegende Arbeit zur gewählten Thematik als szientometrische Arbeit sich auf wissenschaftliche, in Periodika publizierte Schriften beschränkt, da diese im Fachgebiet medizinischer Themen tägliche und maßgebliche Relevanz besitzen. Hiervon abzugrenzen wäre beispielweise die Informetrie, welche auch Dokumente aus Archiven oder dem Internet miteinbeziehen würde oder die Bibliometrie, welche auch nicht-wissenschaftliche Veröffentlichungen betrachtet.

#### **5.1 Methodische Diskussion**

##### **5.1.1 Datenquelle, Suchstrategie und Untersuchungszeitraum**

Die Datengrundlage bildete der generierte Artikeldatensatz nach Suchauftrag im „ISI - Web of Science“ (WoS), der aktuell größten und vollständigsten indexierten interdisziplinären Datenbank, welche ebenso Zitationen erfasst. Hierbei wurde

## Diskussion

maßgeblich auf den Bestand der Datenbank Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) zurückgegriffen. Wie in 3.1.1.1 beschrieben, erfasst das WoS eine Vielzahl von Fachzeitschriften, aktuell über 6.650, und baut diesen Katalog stetig aus – und dennoch bedeutet die Auswahl der Periodika eine Selektion und damit ein Limit der Literaturrecherche. Die Kriterien der Auswahl der Periodika sind maßgeblich zur Qualitätssicherung eingeführt und beinhalten neben Formalia der Titelvergabe, Nennung aller partizipierender Autoren mit Namen und Adressen und einer notwendigen Regelmäßigkeit im Erscheinen, korrekte bibliographische Referenznennungen, die Angabe von Abstract und Schlüsselworten in englischer Sprache sowie ein dem Druck vorangestelltes Peer-Review-Verfahren. Die Kriterien sollen hierbei objektiv gelten, allerdings eröffnet insbesondere die Forderung nach internationaler Ausrichtung und Relevanz einer aufzunehmenden Zeitschrift ein gewisses Maß an Interpretationsspielraum, welches durch Mitarbeiter von ISI gefüllt wird und vom Anwender der Datenbank als gegeben hingenommen werden muss.

Die unter 3.1.1.1 beschriebenen Suchtermini wurden nach ergänzender Informationsgewinnung durch Eingabe in MEDLINE und Ermitteln dort indexierter Maps in die Suchmaske des WoS eingegeben, so dass sie im Titel, den Keywords, also vom Autor bestimmten Schlüsselbegriffen, sowie dem Abstract gesucht wurden. Diese Methode kann nicht völlig ausschließen, ggf. Randveröffentlichungen zu übergehen, die die Thematik *Clostridium botulinum* bzw. die Toxine und ihre Verwendung nicht als so zentral behandeln, dass sie im Abstract oder den Schlüsselbegriffen erwähnt wird. Andererseits steht technisch bei keinem Anbieter eine vollständige Volltextsuche zur Verfügung, so dass die durchgeführte die beste momentan mögliche Suchoption darstellt. Der Suchzeitraum wurde auf den durch ISI limitierten Beginn 1900 bis inklusive 2008 festgesetzt. Die laufenden Publikationen des Jahres 2009 wurden explizit ausgegrenzt, so dass die anschließenden Analysen jeweils mit vergleichbaren Publikationsvolumina voller Kalenderjahre durchgeführt werden konnten. Nicht erfasst werden kann durch die zur Verfügung stehenden Informationen der Prozess der Veröffentlichung als solcher, d.h. der Zeitraum zwischen dem Einreichen eines Manuskripts, ggf. Überarbeitungsschleifen, der Annahme und schließlich dem Druck – Informationen also, die unter anderem zur Einschätzung von Unmittelbarkeit wissenschaftlicher Rezeption und Beeinflussung von Interesse sein könnten.

Das Volumen des hier erhaltenen Artikeldatensatzes umfasste am 06.03.2009 14.825 Einträge. Durch die oben benannte stetige Aktualisierung der WoS-Datenbank

verbunden mit auch noch nachträglicher Aufnahme von Periodika oder ergänzender Indexierung von Artikeln, ist es möglich, dass eine wiederholende Suche mit den gleichen Termini und zeitlichen Limits auf eine veränderte Trefferzahl als Ergebnis kommt.

### **5.1.2 Unkorrekte oder unvollständige bibliographische Angaben**

Eine Grundbedingung szientometrischer Analysen und damit inhärente Fehlerquelle stellt die Vollständigkeit der bibliographischen Angaben dar. Kodiert mittels Tags (siehe Tabelle 7) wurden die einzelnen Parameter ausgelesen und analysiert. Waren Tags unvollständig, beispielsweise bei der Zuordnung von der Autorenadresse zwecks Länderzugehörigkeitsbestimmung, konnten teilweise die Angaben mittels separat erfasster Postleitzahl bzw. Zuordnung der Institution rekonstruiert werden. Die Zuordnung zu den Ländern barg ebenfalls die unter 3.8 beschriebenen Probleme der Erfassung insbesondere der neuen Staatenkonstellation nach Zusammenbruch des Ostblocks, UdSSR sowie Jugoslawien, was dadurch umgangen wurde, dass die jeweilig genannte Stadt separat zu den Angaben vom WoS nochmals ihrem Ursprungsland nach heutigen Staatsgrenzen zugeordnet wurde. Ebenso wurden beim Erfassen der Informationen Variablen bedingt durch Falschschreibungen, Buchstabendreher oder nicht immer einheitlich verwendeter Abkürzungen beispielsweise von Institutionen eingebaut, so dass korrigierte Datensätze der Analyse zugeführt werden konnten. Aus den jeweiligen Untersuchungen ausgeschlossen werden mussten Artikel, deren Zuordnung aufgrund fehlender Angaben unmöglich war. Dies betraf konkret 2.175 nicht einem Staat zuzuordnende Artikel, 201 nicht in der Autorenschaft zu klärende Artikel, 6 nicht zu erfassende Dokumentenarten.

Insbesondere der Autoredatensatz mit 26.873 Einträgen wurde auf fehlerhafte oder fehlende Angaben überprüft, da sich hier mehrere Probleme stellten: Zum einen werden im WoS identische Autoren teilweise nicht unter der gleichen Namenszuordnung erfasst, was ursächlich an fehlenden oder mehreren möglichen Initialen oder der Verwendung von Doppelnamen liegt; zum anderen gilt es, sogenannte Homonyme auszuschließen, also identische Namen allerdings unterschiedlicher Autoren. Ein besonderes Problem bildet die Katalogisierung von Namen mit diakritischen Zeichen, die nicht originärer Teil der englischen Schriftsprache sind. Wenn auch dieser Datensatz nach eben benannten Fehlerquellen in einer Vielzahl kleinteiliger Einzelrecherchen korrigiert wurde, sind Fehlzuordnungen nicht völlig auszuschließen.

### 5.1.3 Peer Review Verfahren

Ein kritisch zu diskutierendes methodisches Problem stellen die der Veröffentlichung vorangestellten Peer Review Verfahren dar, die u.a. eine der Bedingungen zur Aufnahme einer Zeitschrift in das WoS sind. Hier ist die Heterogenität der Peer Review Verfahren als solche zu nennen: So können diese blind, doppel- und dreifachblind stattfinden sowie mit externen oder internen Reviewern. Problematisch kann zudem die Auswahl der Reviewer sein: Angesichts der Multidisziplinarität sollten sie trotzdem fachkundig sein, unabhängig sowie verlässlich in ihrem Urteil und frei von konkurrativen Zügen. Dass in der Realität jedoch immer auch subjektive Aspekte wie allein das Alter eines Reviewers eine Rolle spielen, ist nicht unbekannt (Fröhlich 2009). Hier ist auch häufig von der „old boy“ (alte Freunde) Hypothese zu lesen, nach der bekannte Wissenschaftler sich gegenseitig bevorzugen, konkurrierende sich eher meiden. Nicht zuletzt erweisen sich die sogenannten Abweisungsraten der Periodika fast schon als Qualitätsmerkmal, sind sie denn auch zum Teil dem Prinzip von Angebot und Nachfrage geschuldet. Weiterhin bekannt ist die Tatsache, dass häufiger Studien mit signifikanten Ergebnissen publiziert werden als solche, die keine statistischen Unterschiede oder Abhängigkeiten identifizieren konnten. Allein dies bedeutet eine grundlegende Bias der Veröffentlichung wissenschaftlicher Forschung.

Zusammenfassend muss sich also eine szientometrische Analyse dessen bewusst sein, dass auch die datenmäßig vollständigste Erfassung aller Veröffentlichungen nur das erfassen kann, was letztlich eingereicht wurde und das „Sieb“ der Reviewer primär durchgelassen hat, d.h. ein absoluter und direkter Rückschluss von Publikation auf Forschungsleistung ist nur bedingt möglich.

Aus dem Blickwinkel allerdings des Nutzens einer wissenschaftlichen Literaturdatenbank gesehen, sind Peer Review Verfahren trotz ihrer praktischen Unterschiede nützlich und zur Sicherung einer grundlegenden Wissenschaftsqualität unabdingbar, auch angesichts einer in nahezu jeder Fachrichtung überbordenden und unüberschaubaren Fülle an Veröffentlichungen bzw. Veröffentlichungsvorhaben.

### 5.1.4 Datenbank und Sprache

Sehr deutlich sind im WoS englischsprachige Artikel und Periodika überrepräsentiert. Auch wenn Englisch eine unbedingte Berechtigung als Wissenschaftssprache besitzt und einen internationalen wissenschaftlichen Informationsaustausch erleichtert, ist letztlich die alleinige Abfassung in einer Sprache kein Qualitätsmerkmal der

dargestellten Forschung. Trotzdem wurde festgestellt, dass Autoren im Fall statistisch relevanter Ergebnisse eher probierten, ihre Ergebnisse in einer englischsprachigen Zeitschrift zu veröffentlichen als im anderen Fall. (Egger, Zellweger-Zähler et al. 1997) Festzuhalten ist zum jetzigen Zeitpunkt noch eine deutliche Benachteiligung der Aufnahme von Journals aus nicht muttersprachlich englischen Ländern – wozu auch europäische Länder zählen (Nieminen und Isohanni 1999) – sowie insbesondere von Zeitschriften nicht romanischer Sprachen aus dem asiatischen Raum, Indien und Staaten des ehemaligen Russlands.

Eine Evaluation weltweiten wissenschaftlichen Forschungsaufkommens muss also die Unterrepräsentanz nicht-englischsprachiger Veröffentlichungen innerhalb der aktuell zugänglichen Datenbanken mitbedenken.

### **5.1.5 Szientometrische Qualitätskriterien wissenschaftlichen Arbeitens**

#### **5.1.5.1 Zitationsanalysen, Hirsch- und Impact Faktoren**

In der vorliegenden Arbeit wurden Zitationsanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse als Maße wissenschaftlichen Einflusses betrachtet werden. Der Einfluss, auch genannt Nutzen, Resonanz, Rezeption, Auswirkung oder englisch Impact, den eine Publikation respektive eine Sammlung von Publikationen hervorgerufen hat, kann jedoch nichts Endgültiges über dessen Qualität aussagen. Sehr wahrscheinlich ist jedoch die Grundhypothese, dass eine häufig zitierte Schrift wichtige Informationen enthält und daher von gewisser Qualität für die Forschungsgemeinschaft ist. Hier einen direkten Umkehrschluss zu ziehen, wäre jedoch sicher nicht richtig, da es eine Vielzahl von Gründen geben kann, weswegen Artikel nur geringe Zitationsraten aufweisen: Zum einen sei hier die Zersplitterung der Forschungslandschaft in kleine, subspezialisierte Bereiche genannt, die insgesamt weniger Zitate erhalten oder Publikationen, die nicht englischsprachig abgefasst wurden. Außerdem muss im Auge behalten werden, in welcher Frequenz beispielsweise eine betrachtete Zeitschrift erscheint.

Beschäftigt man sich mit dem Zitationsverhalten wissenschaftlicher Fachbereiche, so können unterschiedliche Effekte zu Tage treten, die in Bezug auf die Interpretation berücksichtigt werden sollten. Einer hiervon ist der sogenannte Matthäus Effekt, der, wie Merton 1968 (Merton 1968) feststellte, dadurch auftritt, dass Bekanntes häufiger zitiert wird als Unbekanntes, also bereits namenhafte Autoren mehr Zitate erhalten werden als unbekannte. Namengebend war seine Beschreibung anhand des biblischen



## Diskussion

Zitates aus Matthäus 13,12: „*Denn wer da hat, dem wird gegeben, dass er die Fülle habe; wer aber nicht hat, dem wird auch das genommen, was er hat.*“. Neuere Arbeiten bestätigen ebenfalls, dass dieser Effekt auch auf namenhafte Zeitschriften zutrifft: Lariviere und Gingras zeigten 2010 indem sie identische Artikel in unterschiedlichen Journals einreichten und deren Zitierhäufigkeiten analysierten, dass es einen spezifischen, einigen Journals zugeeigneten Matthäus Effekt gibt, der wie eine addierte Größe die eigentliche intrinsische Qualität heben bzw. sogar übertreffen kann. (Lariviere und Gingras 2010) Dem Matthäus Effekt der Autorenzitationen läuft wiederum ein anderes Phänomen parallel: Mit zunehmendem Bekanntheitsgrad wird die von Garfield benannte „Uncitedness“ wirksam (Garfield 1973), die beinhaltet, dass ab einem bestimmten Grad der Durchwirkung wissenschaftlich anerkannten Wissens, der Urheber nicht mehr namentlich benannt und zitiert wird, sondern das Wissen ins Allgemeingut übergegangen ist.

Neben anderen Phänomenen, beispielweise der vorzugsweisen Zitation und Mehrfachpublikation positiver Ergebnisse oder der untersuchten Tatsache, dass längere Artikel mehr Zitationen als kürzere erhalten (Ball 2008), gilt es immer zu bedenken, dass vergleichende Zitationsanalysen nur innerhalb homogener Fachbereiche gemacht werden sollten (z.B. Humanmedizin), da in fachfremden Disziplinen (z.B. historischen Wissenschaften o.ä.) unterschiedliche Traditionen im Umgang mit Zitationen und Referenzbenennungen gültig sind, ja streng genommen bereits das Zitationsverhalten eines medizinischen Grundlagenforschers per se von dem eines klinischen Forschers abweicht (Semenzato, Rizzato et al. 2004).

Ganz grundsätzlich stehen auch szientometrische Analysetechniken dort vor Problemen, wo Autoren nicht korrekt zitieren, d.h. die wissenschaftlichen Quellen ihrer Forschung nicht oder falsch zitieren. Angesichts der Fülle der Datensätze ist hier eine inhaltliche Überprüfung nicht zu leisten.

Die ermittelten Zitationen wiederum bilden die Grundlage der Berechnung der Zitationsraten, Impact Faktoren und des h-Index (siehe auch 3.2).

Anfälliger für Verzerrung durch hohe Selbstzitationsraten der Autoren sind hierbei Impact Faktoren und Zitationsraten, mehr als der h-Index, in dessen Berechnung ja die Zitationsmenge nur in Abhängigkeit von der Anzahl eigener Publikationen eingeht. Dies ermöglicht auch im Vorteil gegenüber der Zitationsrate, dass es keine kritische Mindestanzahl von Artikeln zur Auswertung geben muss. Andersherum schließt also die Zitationsrate die Betrachtung publikationsschwacher Wissenschaftler aus. Der h-Index

## Diskussion

wiederum beinhaltet die Nachteile, dass besonders hochwertige Artikel auch innerhalb größerer Publikationsvolumina nicht ausreichend zur Geltung kommen und der Hirsch-Faktor eines Forschers maßgeblich von seinem Schaffensalter abhängt. Nur in der Betrachtung also jeweils beider Parameter ist ihre Verwendung sinnvoll.

Besondere Diskussionsursache und Brisanz bietet die Betrachtung und Verwendung des Journal Impact Faktors (siehe 3.2.1):

Von Eugene Garfield entwickelt setzt er sich zusammen aus den Parametern Zitate pro Jahr zu Artikelanzahl der vergangenen zwei Jahre geteilt durch Zahl der Artikel der vergangenen zwei Jahre und misst damit den Output eines Forschers, eines Journals oder einer Institution. In der Wissenschaftswelt ist der Impact Faktor trotz zum Teil berechtigter Kritik in seinem Stellenwert fest verankert, so dass selbst Kritiker, die sich dem durch ihn einhergehendem Ranking publizierter Forschungsleistung entziehen wollten, mittlerweile dem Umgang mit ihm und beispielsweise einer leistungsbezogenen Mittelvergabe nicht mehr ausweichen können. Er wird de facto angewandt, um Forschungsleistung von Bewerbern in Berufungsverfahren miteinander zu vergleichen, ist teilweise Grundbedingung von Vertragsverhandlungen und bestimmt nicht zuletzt innerhalb von Institutionen aufgrund knapper werdender Ressourcen den Fluss der Forschungsgelder. Inwiefern dies jeweils auf der Grundlage eines kritischen Umgangs geschieht, bleibt zu fragen. Zu den Bedingungen kritischer Interpretation gehört die Kenntnis inhärenter Schwächen, die zum Teil bereits oben durch die Grundbedingung der Erfassung der Datenbank des ISI Web of knowledge bzw. des JCR besprochen wurde. Auch hier besteht ein Problem darin, dass kleinere Fachbereiche mit generell geringeren Zitationen benachteiligt werden und insbesondere Zeitschriften mit großem Betätigungsfeld die größten Impact Faktoren erreichen (Seglen 1997). Nicht in die Analyse gehen auch hier online publizierte Schriften, Monographien oder Patente ein. Das starke Gewicht der Anzahl der Zitationen lädt weiterhin dazu ein, mithilfe von Selbstzitationen, Zitierkreisen oder Mehrverfasserschaft den Impact Faktor künstlich zu manipulieren. Dem entgegenzuwirken versucht der JCR, indem beispielsweise online der Anteil der Selbstzitate eines Journals bildlich gekennzeichnet wird. Besonders wichtig ist die Tatsache, dass insbesondere beim JIF bedacht werden muss, dass dieser die gesamte Zeitschrift misst, nicht den einzelnen Artikel. Eine letzte wesentliche Kritik betrifft den im JIP implizierten 2-Jahres-Schritt, der sich je nach Fachdisziplin nicht mit der durchschnittlichen *Cited Half-life*, also der Lebenszeit der Artikel verhält, sondern wesentlich länger ausfallen kann. Und trotzdem hat Eugene Garfield auch

rückblickend damit nicht unrecht, wenn er sagt, dass das Instrument der JIF nicht perfekt ist, man allerdings momentan kein besseres zur Verfügung habe und die Erfahrung gezeigt habe, dass in jeder Fachdisziplin die besten Zeitschriften diese seien, bei denen es am schwierigsten sei, einen Artikel zu platzieren und dass wiederum diese Zeitschriften diejenigen mit dem höchsten Impact Faktor seien (Garfield 2006).

### **5.1.6 Länderzuordnung der Autoren und Kooperationsanalysen**

Die Autorenschaften sowie jeweiligen Adressen und Institutionen jedes Artikels werden im WoS mittels separater Tags erfasst, so dass auch bei umziehenden Autoren die jeweils richtige Zuordnung der staatlichen Zugehörigkeit zu seiner Institution gemacht wird. Analysierte man die komplett erfassten Artikel eines Autors, also sein Gesamtpublikationsvolumen, so könnte man anhand seiner jeweiligen institutionellen Verortung eine Aussage darüber treffen, wie er sich in der Forschungs-, sowie Staatenlandschaft bewegt hat. Da in der vorliegenden Arbeit jedoch nur Publikationen zur Thematik *Clostridium botulinum* die Grundlage der Analyse bilden, erfolgt eine Zuordnung der Autoren nur dort, wo separate Informationen in die Diskussion einbezogen wurden bzw. anhand der letzten aktuellen Veröffentlichungen. Vorliegende, ggf. also nicht auszuschließende Mobilität der Autoren gilt es für die Analyse der Kooperations- und Interaktionsmuster zu bedenken.

Im Hinblick auf die erfolgten Kooperationsanalysen muss weiterhin angemerkt werden, dass keine Untersuchung zu zusammenarbeitenden Autoren, Institutionen oder Ländern Aussagen über die wirkliche Tiefe und Qualität der Zusammenarbeit machen kann.

## **5.2 Inhaltliche Diskussion**

Die folgenden Abschnitte basieren auf den in Kapitel 4 vorgestellten Ergebnissen.

### **5.2.1 Zur wissenschaftlichen Publikationsaktivität in der zeitlichen Entwicklung**

#### **5.2.1.1 Publikationsvolumen / -formen, Literaturverzeichnis und Autorenanzahl**

Die Analyse (siehe 4.1.1) des erfassten Publikationsvolumens zu *Clostridium botulinum* zeigte eine verschwindend geringe öffentlich-wissenschaftlich zugängliche Präsenz in den Jahren zu Beginn des 20. Jahrhunderts, insbesondere während der beiden Weltkriege, und wurde mit Publikationszahlen über 100 erst 1977, also im letzten Viertel

des 20. Jahrhunderts quantitativ präsenter. Ab diesem Zeitpunkt allerdings erfuhr das publizierte Volumen einen jährlich stark ansteigenden Trend mit 1991 bereits 280 Artikeln und innerhalb der folgenden 18 Jahre bis zu 1.062 Veröffentlichungen jährlich. Recht passend bildet sich hier die historische Entwicklung der Forschung ab (siehe 1.1.2), in deren Versuche insbesondere innerhalb der kriegsdienstlichen Institutionen wie dem benannten *Fort Detrick* und der Erforschung der Toxine die Öffentlichkeit keinen Einblick hatte. Innerhalb der übrigen veröffentlichten Artikel dominierten bis Mitte des 20. Jahrhunderts Publikationen im Bereich der Dokumentation und Erforschung der Erkrankung Botulismus. Mit der Schließung von *Fort Detrick* und dem Weggang des damals renommiertesten Forschers auf diesem Gebiet, Edward Schantz, 1972 gelangten Wissen und erste Mengen gereinigten Botulinumtoxins in die öffentliche Wissenschaftslandschaft sowie ihre Forschungsergebnisse zur Veröffentlichung.

Wissenstheoretisch lange bekannt, ist auch die hier szientometrisch festzustellende enorme Steigerung des Publikationsvolumens sicher darauf zurückzuführen, dass die Lösung eines Problems erst weitere, neue gebiert – dazu kommt innerhalb der Medizin die deutliche Erweiterung interessierter Fachdisziplinen, die nach und nach Vorteile einer Botulinumtoxin-Anwendung untersuchen, was als deutlich zunehmende Dynamik und Diversifizierung festzustellen ist.

Im Zuge des 11. September 2001 erfuhren die Botulinumtoxine im Rahmen potentieller Biowaffen-Bedrohungsszenarien und per Post versendeter Milzbrandsporen noch einmal öffentlichen Auftrieb. Ein Publikationsanstieg von 2001 auf 2002 um 35% ließ sich zwar zeigen, allerdings können die Abhängigkeiten szientometrisch nicht eindeutig als eine Reaktion auf dieses Ereignis interpretiert werden.

Im Laufe der Jahrzehnte stiegen Publikationszahlen, die Menge der forschenden Wissenschaftler und involvierten Fachdisziplinen und so verwundert es nicht, dass unter dem klaren Schwergewicht der Veröffentlichungen als Artikel (siehe 4.1.2) innerhalb der Analyse der Dokumentenarten ab 1989 ein deutlich zunehmender Trend der Meeting Abstracts, Proceedings Papers und Reviews zu erkennen ist, helfen nicht zuletzt Reviews dabei, sich innerhalb einer unüberschaubaren Fülle geleisteter Forschung einen Überblick über den Stand der Wissenschaft zu verschaffen.

Auch ein Trend steigender Referenznennungen, also wachsender Zitationsangaben in den Literaturverzeichnissen ließ sich nachweisen: Wurden als Quellen 1964 noch 14,23 Angaben angefügt, so wurden ab 1996 durchschnittlich 35,45 Verweise aufgeführt. Hierbei gilt es zu bedenken, dass diese Durchschnittswerte keine Unterscheidung

zwischen Publikationsformen machen, allerdings originäre Artikel in der Regel weniger Referenzen aufweisen als Reviews.

Ebenso konnte unter 4.2.1 der insbesondere in der Medizin bekannte Trend der Zunahme publizierender Autoren pro Artikel aufgezeigt werden: Wurden 1924 noch durchschnittlich 1,6 Autoren aufgeführt, so waren laut bibliometrischer Angaben in den Jahren 2007 und 2008 4,2 Autoren an einer Veröffentlichung beteiligt. Die Artikel selbst wiesen hierbei die beschriebene Schwankungsbreite der Autoren zwischen einem Einzelautor und maximal 38 Autoren auf. Die Autorenanzahl des letztgenannten Artikels, einem Bericht über einen endemischen Botulismus-Ausbruch in Thailand 2006, erklärt sich vielleicht durch die Beisteuerung von Daten und Informationen der einzelnen namentlich aufgeführten Koautoren, allerdings wirft nicht erst diese Autorenanzahl die Frage nach der Definition von Autorschaft auf, denn fraglich bleibt wohl, welchen messbaren Anteil der Einzelne an diesem 10seitigen, mit Abbildungen versehenen Artikel haben kann.

### **5.2.1.2 Bedeutung von Englisch als Wissenschaftssprache**

Die genannte Einschränkung infolge der Sprachenbias der Datenbanken mitbedenkend (siehe 5.1.4) konnte Englisch in 93% der untersuchten Artikel als maßgebliche Verkehrssprache der Publikationen zur Thematik *Clostridium botulinum* und seiner *Toxine* identifiziert werden. Gemäß dem bereits dargelegten enormen Wachstum des Publikationsvolumens insgesamt, zeigt sich auch bei den englischsprachigen Artikeln eine deutlich Zunahme innerhalb der letzten 50 Jahre und hier besonders ab den 1990er Jahren (siehe 4.1.3.2.1). Ähnlich dem Kooperationsverhalten wird dieser Schwerpunkt der Sprachverwendung auch durch die Hinzugewinnung der Staaten des ehemaligen Ostblockes zu erklären sein, ebenso wie durch die zunehmende Entwicklung der digitalen Informationswege und des Internets, welches auch einer gemeinsamen Verständigungssprache bedarf. Quantitativ festgehalten werden kann also, dass ein Großteil der Wissenschaftler zur betrachteten Thematik nicht in ihrer Muttersprache, sondern in englischer Sprache publizieren.

### **5.2.1.3 Fachbereiche**

Wie Titel und Einleitung der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, handelt es sich bei der betrachteten Thematik einerseits um das Bakterium *Clostridium botulinum*, welches als Erreger verschiedener, teils maskierter Erkrankungen auftreten kann, andererseits um

## Diskussion

die sich wandelnde Bewertung, Nutzbarmachung und Verwendung seiner Toxine. Dieses Spektrum bildet sich auch in den durch das ISI Web of knowledge den Artikeln zugeordneten Fachbereichen ab: Neben *Subject Areas* aus dem Bereich der Grundlagenforschung, machten klinische Fächer einen Großteil der inhaltlichen Schwerpunkte aus, aber auch Lebensmittelwissenschaften und Pharmakologie waren unter den publikationsstärksten vertreten. Von insgesamt 177 zugeordneten Themenschwerpunkten zeigten sich konkret an der Spitze Artikel zur Klinischen Neurologie gefolgt von den Neurowissenschaften, beide zusammen machten 19,5% der erfassten Artikel bei 17% aller Zitierungen aus. Ihnen folgten quantitativ Biochemie/Molekulare Biologie sowie Mikrobiologie (weitere siehe 4.1.5.1). Betrachtet man die auf die verschiedenen Fachbereiche entfallenen Zitierungen, so fällt deutlich auf, dass mit 45.696 die meisten auf den Grundlagenbereich Biochemie / Molekulare Biologie entfielen. Erst mit 29.295 Zitierungen folgten an zweiter Stelle die der Klinischen Neurologie zugeordneten Artikel gefolgt wiederum von 24.417 Zitierungen der neurowissenschaftlichen Veröffentlichungen.

Interessant erscheint weiterhin der Blick auf die Dynamik der Publikationen innerhalb der Themenschwerpunkte: So zeigte sich beispielsweise für die Klinische Neurologie ähnlich der Pharmakologie, dass mehr als 2/3 der ihnen zugehörigen Artikel innerhalb der letzten 8 Jahre, also 2000 – 2008, publiziert wurden. Klinische Disziplinen erfuhren demnach ebenso ihren stärksten Auftrieb innerhalb der letzten Jahre. Am deutlichsten kann der Weg der Forschung nach Anwendbarkeit der Botox-Präparate anhand der Urologie aufgezeigt werden, welche von 2008 an rückblickend innerhalb von 9 Jahren 97,7% ihrer Publikationen aufweist (siehe 4.1.5.3) und bekanntlich mittlerweile Protokolle zur routinemäßigen Verwendung von Botulinumtoxin-Präparaten etabliert hat. Andererseits lässt sich anhand der Ergebnisse auch zeigen, dass diesen Anwendungen Grundlagenforschungen vorangingen, so dass beispielweise die Ära der Forschung im Bereich der Biochemie / Molekularen Biologie für diese Thematik eher abnehmend ist und sich prozentual die Zahlen als rückläufig erweisen.

Als häufig miteinander kooperierende Fachbereiche (siehe 4.1.5.4) wurden führend die Klinische Neurologie mit den Neurowissenschaften, Mikrobiologie mit Biotechnologie/Angewandter Mikrobiologie und letztere wiederum mit Lebensmittelwissenschaften/-technologie identifiziert. Ebenso erreichten ähnlich hohe Kooperationen die Kombinationen von Biochemie mit Zellbiologie und Biophysik, sowie Pharmakologie/Pharmazie mit Toxikologie. Allerdings konnten viele weitere miteinander

kooperierende Teilbereiche ermittelt werden, über deren Vielzahl Abbildung 15 einen guten Überblick verschafft. Kritisch anzumerken bleibt sicher die nicht bis ins Detail nachzuvollziehende Zuordnung der Fachbereiche zu den Artikeln von Seiten des ISI Web of Science und eine nicht auszuschließende Verzerrung der Ergebnisse durch die Mehrfachzuordnungen. Der Aspekt der in der nicht-wissenschaftlichen Öffentlichkeit mit den Botulinumtoxinen verbundenen hauptsächlichen Anwendung im Bereich kosmetisch-ästhetischer „Lifestyle-“ oder „Schönheits-“ Medizin äußert sich als nicht messbar innerhalb der wissenschaftlichen Publikationen.

### 5.2.1.4 Zeitschriften

Die Zeitschriftenanalyse der vorliegenden Arbeit betrachtete aus dem Pool der 1.829 beteiligten die publikationsstärksten sowie die am häufigsten zitierten Zeitschriften nebst ihrer Impact Faktoren.

Dabei stellten sich als artikelreichste Zeitschriften dieser Thematik zwei neurologische Zeitschriften heraus, nämlich MOVEMENT DISORDERS und NEUROLOGY. Mit dem EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY und dem JOURNAL OF NEUROLOGY, welche im Ranking der publikationsreichsten Journals auf den Plätzen 7 und 11 standen (siehe Abbildung 41), konnte hiermit quantitativ die dominierende Stellung neurologischer Fachzeitschriften - auch entsprechend der bereits beschriebenen häufigsten *Subject Category* - festgehalten werden. Die unterschiedlichen Aspekte der Thematik *Clostridium botulinum und seine Toxine* widerspiegelnd, hier das Problem der Nahrungsmittelverunreinigung und Botulismusprävention, befand sich auf Platz 3 der publikationsstärksten Zeitschriften das JOURNAL OF FOOD PROTECTION. Gefolgt vom JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY schloss sich die Zeitschrift TOXICON an, die ihren Schwerpunkt in der Veröffentlichung toxinologischer Forschung hat, also der Forschung an Toxinen, von Tieren, Pflanzen oder Mikroorganismen.

Mit INFECTION AND IMMUNITY sowie GASTROENTEROLOGY waren weiterhin Schwerpunktzeitschriften unter den publikationsstärksten, die aus dem Bereich der Inneren Medizin stammten. Interessant zu benennen sind weiterhin Zeitschriften, die auch unter den 15 publikationsstärksten vertreten waren, mit Schwerpunkten in der Anwendung der Botulinumtoxine wie DERMATOLOGIC SURGERY, JOURNAL OF UROLOGY und PLASTIC RECONSTRUCTIVE SURGERY. Unter den eben genannten produktivsten Periodika fiel der JIF der Zeitschrift GASTROENTEROLOGY von 12,591 am höchsten aus. NEUROLOGY mit einem JIF von 7,043 folgte auf Rang zwei. Die

übrigen Zeitschriften lagen in einem JIF-Spielraum zwischen 1,763 (JOURNAL OF FOOD PROTECTION) und 5,682 (JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES).

In der Rangfolge der am häufigsten zitierten Zeitschriften zeigte sich anschließend, dass nicht allein die publikationsintensivsten Zeitschriften auch diejenigen mit der einerseits höchsten Anzahl an Zitierungen bzw. den höchsten Impact Faktoren waren. So zeigte sich mit 15.455 Zitierungen das JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY als meistzitierte Zeitschrift der Thematik *Clostridium botulinum*. Mit fast 2/3 weniger Zitierungen folgten dann das JOURNAL OF CELL BIOLOGY mit 5.533 und NEUROLOGY mit 5.453 erhaltenen Zitaten. Mit relativ geringen Artikelzahlen unter 30 Artikeln im Verhältnis zu erhaltenen Zitaten fielen weiterhin die Zeitschriften CELL (5 Artikel, 4.120 Zitate), EMBO JOURNAL (20 Artikel, 3.069 Zitate) und NATURE (29 Artikel, 2.652 Zitate) auf.

Wiederum hierzu ergänzend erfolgte die Betrachtung der nicht für diese Thematik spezifischen Impact Faktoren der Zeitschriften, die ergab, dass trotz der höchsten hier festgestellten Zitierungen des JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY die Zeitschrift insgesamt einen vergleichbar geringen JIF von 5,520 hatte (siehe Abbildung 44). Die höchsten Impact Faktoren erreichten das NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE (JIF von 50,017) sowie mit Abstand NATURE (JIF von 31,434) und CELL (JIF von 31,253), also wiederum drei Journals mit breit gefächertem Themenspektrum und zu den namenhaftesten der medizinischen Forschungslandschaft zählend.

### **5.2.2 Produktivität, wissenschaftliche Resonanz und Kooperationen der Autoren**

Die Autorenschaften wurden gemäß ihrer Codierung mittels Tags pro Artikel eindeutig erfasst. In 201 problematischen Fällen gelang dies nicht exakt, weswegen diese Artikel von der Analyse ausgeschlossen wurden. Betrachtet wurden neben der Produktivität auch das Ranking der Autoren nach den meisten erhaltenen Zitaten, Zitationsraten und dem h-Index, sowie schließlich dem Kooperationsverhalten mit anderen Autoren (siehe 4.2).

Übrig blieben 26.872 Autoren, von denen wiederum nur 449, also 1,7% aller Autoren, mit >10 Gesamtartikeln als publikationsstärkste Autoren ermittelt wurden.

Als weltweit produktivster Autor konnte Klaus Aktories von der Universität Freiburg mit 185 Artikeln und 6.103 auf ihn entfallenden Zitaten identifiziert werden. Dabei setzte sich seine Autorenschaft gerundet aus 49% Letzt-, 37% Koautorenschaften und aus 14%, entsprechend 25 Artikeln, Erstautorenschaften zusammen. Er erreichte damit bei



## Diskussion

der höchsten vermerkten Zitationsrate von 33 ebenso den höchsten h-Index von 45 und kann damit als wesentlich einflussreicher Autor der Thematik *Clostridium botulinum* angesehen werden.

Als zweitproduktivster Autor stellte sich Bibhuti R. DasGupta von der Universität Wisconsin heraus, der mit 151 Veröffentlichungen und 4.565 Zitierungen eine durchschnittliche Zitationsrate von 30 und einen h-Index von 32 aufwies. Dies erreichte er mit 46% Letzt-, 28% Erst- sowie 26% Koautorenschaften.

Der drittproduktivste Autor war der Japaner Shunji Kozaki von der Osaka Prefecture Universität mit insgesamt 119 Veröffentlichungen, 2.593 Zitierungen und einer durchschnittlichen Zitationsrate von 22 bei einem h-Index von 29. Seine Autorenschaft setzte sich aus 53% Ko-, 28% Letzt- sowie 19% Erstautorenschaften zusammen.

Diese Angaben zeigten, dass die Artikel in Erstautorenschaft jeweils nicht den dominierenden Anteil des Publikationsvolumens der drei produktivsten Autoren darstellten und besonders Klaus Aktories und Bibhuti R. DasGupta sicherlich begünstigt durch eine relative lange Verweildauer im System der wissenschaftlichen Forschung auf jeweils erhebliche prozentuale Anteile von Letztautorenschaften kamen.

Gemäß der zugrundeliegenden Auffassung, dass die bedeutenderen und verantwortungsvolleren Autorenschaften Erst- bzw. Letztautorenschaften darstellen, fallen besonders prozentual erhebliche Koautorenschaften in Auge, wie sie hier bei Shunji Kozaki, aber auch Ingo Just von der Medizinischen Hochschule Hannover mit 62% zu vermerken sind. Insbesondere Koautorenschaften erweisen sich in ihrer qualitativen Bewertung als problematisch, da ihnen der Grad der wirklichen Beteiligung am Forschungs- und Veröffentlichungsprozess nicht abgelesen werden kann und diese Schwierigkeit mit zunehmender Koautorenanzahl pro Artikel steigt.

Den leistungskräftigsten Eindruck gemäß prozentualer und quantitativer Erstautorenschaften vermittelte Dirk Dressler von der Universität Rostock mit 72,5% bei einer Anzahl von 58 Veröffentlichungen - dies allerdings mit nur 667 Zitaten, die auf die Gesamtheit seiner 80 Artikel entfielen, einer durchschnittlichen Zitationsrate von 13 und einem h-Index von 17. Den höchsten prozentualen Anteil an Letztautorenschaften im Ranking der produktivsten Autoren erreichte mit 77% seiner Gesamtveröffentlichungsanzahl der Japaner Genji Sakaguchi ebenfalls von der Osaka Prefecture Universität.

Betrachtet man ergänzend das Ranking der am häufigsten zitierten Autoren zur betrachteten Thematik, so erscheint an zweiter Stelle zwischen den schon genannten

## Diskussion

Akteuren Klaus Aktories und Bibhuti R. DasGupta Cesare Montecucco von der Universität Padua mit 5.919 auf ihn entfallenden Zitaten bei 99 Artikeln, was der maximal erfassten Zitationsrate von 60 entsprach bei dem zweithöchsten h-Index von 38. Der Autoredatensatz wurde nach den höchsten h-Indices sortiert. Als Maß für eine konstant hohe Anzahl von Zitierungen bei entsprechend hohem Publikationsaufkommen, das gegenüber Zitationsverzerrungen einzelner Spitzenartikeln unanfällig ist (siehe 5.1.5.1), zeigten eine ganze Reihe von Autoren, die nicht im Ranking der meistpublizierenden auftraten, trotzdem h-Indices über 20. Der h-Index kann also als gutes Instrument der steten Publikation und Rezeption eines Autors herangezogen werden, und stellt sich in dieser Eigenschaft als solider gegenüber reinen Produktivitäts- bzw. Zitationsrankings dar.

Die durchgeführte Analyse zu Kooperationen der Autoren untereinander mit der Mindestschwelle von 15 Artikeln (siehe 4.4.3) identifizierte in den meisten Fällen Zusammenarbeiten von Zweiergruppen. Führend zeigte sich die Zusammenarbeit zwischen den eben benannten Autoren Klaus Aktories und Ingo Just, beide im Bereich der Pharmakologie und Toxikologie tätig, mit mehr als 75 gemeinsam veröffentlichten Publikationen.

In 59 Fällen zeigte sich eine Kooperation zwischen den pathologisch tätigen Cesare Montecucco und Ornella Rossetto, beide von der Universität Padua.

Bemerkenswert erschienen weiterhin Publikationsnetzwerke zwischen japanischen Autoren, in einer Vielzahl um den zentralen Autor und Bakteriologen Keiji Oguma von der Okayama Universität herum (siehe Abbildung 34). Auch der hier drittproduktivste Autor Shunji Kozaki, tätig am Veterinärwissenschaftlichen Institut der Agrarwissenschaftlichen Fakultät der Universität Osaka Prefecture, zeigte sich eingebunden in 99 kooperative Publikationen mit drei weiteren japanischen Forschern.

Erstaunlich geringe stetige Kooperationen ging dagegen der zweitproduktivste Autor und mittlerweile emeritierte Professor für Nahrungsmikrobiologie und Toxikologie Bibhuti R. DasGupta ein. Hier konnten nur 21 gemeinsam publizierte Artikel mit DA Boroff ermittelt werden, dessen allerdings letzte Veröffentlichung aus dem Jahr 1975 stammte. Hieran kann exemplarisch abgelesen werden, dass insbesondere starke Vernetzungen und Kooperationen in steigendem Maße als Zeichen der aktuelleren Zeit interpretiert werden können.

### 5.2.3 Internationales Publikationsaufkommen, Institutionen und Kooperationen

Der nach staatlichen Zugehörigkeiten ausgelesene Artikeldatensatz gab Auskunft über die jeweiligen Anteile der pro Land publizierten Artikel, der auf sie entfallenden Zitate, Zitationsraten und internationalen Kooperationen (siehe 4.3). Weiter aufgeschlüsselt wurden folgend die Daten nach Zugehörigkeit zu einzelnen Institutionen sowie deren Produktivität und Kooperationsverhalten untersucht.

Von den 92 zu Thematik *Clostridium botulinum* publiziert habenden und erfassten Ländern gingen als deutlich publikationsstärkste Nation die USA aus der Analyse hervor, die eine Gesamtheit von 5.139 Artikeln aufwies, von denen wiederum 4.570 Einzelland-, und 569 internationale Kooperationsartikel waren. Mit deutlichem Abstand folgte auf Platz zwei Deutschland mit 1.179 Einzelland-, sowie 323 internationalen Kooperationsartikeln, also einer Summe von 1.502 Veröffentlichungen. Hieran schloss sich das Vereinigte Königreich mit insgesamt 1.422 Artikeln an, bei 1.126 Einzel- zu 296 Kooperationsartikeln.

Als prozentual höchsten Wert eigenen Kooperationsanteils brachte die Schweiz 37,4% ihrer Artikel in Zusammenarbeit mit anderen Ländern heraus. Ihr folgten Frankreich mit 30,3% und Schweden mit 26,5%. Mehr als ein Fünftel eigener Artikel als Kooperationen wiesen schließlich noch Spanien, Kanada, die Niederlande, Deutschland, das Vereinigte Königreich sowie Italien aus. Die weiteren Staaten (siehe 4.3.2) kamen auf geringere prozentuale Anteile, wobei am geringsten kooperierend Russland (7,9%) und die Türkei (3,7%) identifiziert wurden. Zum einen muss hier sicher die sprachliche Bias einerseits der Datenbank, andererseits durch die muttersprachlichen Barrieren bedacht werden, allerdings erscheinen auch muttersprachlich englische Länder wie Australien (17%) oder die USA (11,1%) unter den prozentual eher gering kooperierenden Staaten. Die Veröffentlichungspraxis der internationalen Kooperationspublikationen zur Thematik *Clostridium botulinum* wurde in ihrer zeitlichen Entwicklung als ein stark zunehmendes Phänomen insbesondere der letzten 16 Jahre identifiziert (siehe 4.4.1.1): So wurden von den insgesamt 1.118 Kooperationspublikationen allein 92,4% im Zeitraum seit 1992 veröffentlicht.

Betrachtet man die Verteilung der Kooperationsartikel nach der Anzahl der Kooperationsländer im relevanten Zeitraum 1972 - 2008, so fiel für die Mehrzahl von 927 Artikeln entsprechend 82,9% die hauptsächliche Zusammenarbeit zweier Staaten auf. Bei 140 Artikeln, einem Anteil von 12,5%, beteiligten sich drei Staaten und in

## Diskussion

nurmehr geringen weiteren Fällen wurden darüber hinausgehende Kooperationspartner pro Artikel verzeichnet (siehe 4.4.1.2).

In der qualitativen Übersicht der häufigsten miteinander zusammenarbeitenden Staaten (siehe Abbildung 31, Mindestschwelle 10 Artikel) zeigten sich insbesondere die USA als Zentrum internationaler Kooperation: Hierbei erlangten sie bedeutende Produktivität in der Interaktion mit Deutschland (110 Artikel), dem Vereinigten Königreich (94 Artikel), Kanada (88 Artikel) und auch in absteigendem Maße mit Frankreich, Italien und Japan sowie Thailand, Taiwan, Brasilien, Israel, Australien, Belgien, der Schweiz und Spanien. Die Analyse der räumlichen Konstellation kooperierender Staaten (siehe 4.4.1.4) ergab zudem, dass es keine Bevorzugungen einander benachbarter Länder gegenüber nichtbenachbarten Ländern in der Zusammenarbeit im betrachteten Zeitraum 1972 – 2008 gab, wie vielleicht sprachlich kommunikative bzw. schlicht räumliche Verhältnisse hätten erwarten lassen können. Gerade auch an der starken internationalen Vernetzung der USA gezeigt, sind räumliche Nachbarschaften im Zeitalter der digitalen Kommunikation mittels WorldWideWeb von keiner wesentlichen Bedeutung für das gemeinsame Publizieren erbrachter Forschungsleistung.

Eine Analyseebene unter der staatlichen wurden die Institutionen jeden Landes betrachtet als Orte der wissenschaftlichen Forschung (siehe 4.3.3 ff.). Am Publikationsvolumen zur Thematik *Clostridium botulinum* waren dabei nachweislich 5.840 Institutionen mindestens einmal beteiligt. Die USA stellte sich mit 1.445 Forschungseinrichtungen hierbei am breitesten auf. Die nachfolgenden Staaten wie das Vereinigte Königreich oder Deutschland kamen dagegen auf nur 596 respektive 554 Institutionen. Die Aufschlüsselung der Institutionen nach deren Produktivität zeigte an der Spitze der weltweiten Forschung die Universität von Wisconsin mit einer Artikelanzahl von 336. Rückblickend auf die unter 1.1.2 dargelegte Forschung im historischen Kontext erlangte die Universität von Wisconsin mit dem Zuzug des bereits drei Jahrzehnte im militärisch Verborgenen an der Thematik geforscht habenden Edward Schantz 1972 den eindeutigen Startvorteil der bis dato nirgendwo sonst bekannten Methode der Kristallisierung des Botulinumtoxins. Dieses anfängliche Alleinstellungsmerkmal trug auch dazu bei, dass bis heute die Artikel der Universität von Wisconsin mit 7.781 Zitierungen die häufigsten auf eine Institution entfallenden Zitierungen auf sich vereinigen. Auf den 1972 anbrechenden Zeitraum gehen auch noch eine Vielzahl der Artikel des vorangehend benannten, mittlerweile emeritierten Bibhuti

## Diskussion

R. DasGupta und seiner Kollegen zurück. An zweiter Stelle der institutionellen Produktivität steht die United States Army mit 203 Artikeln und 3.731 Zitierungen vor der Universität Osaka Prefecture (190 Artikel) und der Universität Freiburg (157 Artikel). Zu beiden letztgenannten Institutionen konnten bereits erklärend produktionskräftige Autoren identifiziert werden, wobei auch an dieser Stelle auf die Mobilität der Autoren in der Zeit ihres Forscherlebens und damit der unterschiedlichen Zuschreibung zu Institutionen verwiesen werden muss.

Die Allergan Pharmaceutic Incorporation, welche 1991 von Edward Schantz das Protokoll zur Aufreinigung der Botulinumtoxine kaufte und das Präparat sowie den Namen Botox® einführte, erschien ebenfalls mit 129 veröffentlichten Artikeln in der Reihe der produktivsten Institutionen. Eine bedeutende Stellung nahm weiterhin die Universität von Padua ein, deren 120 Artikel auf 6.240 Zitierungen kamen und damit den zweiten Platz der am häufigsten zitierten Institutionen weltweit belegten.

Die getätigten Kooperationsanalysen zeigten, dass von den 5.840 erfassten Institutionen

nur 57 Kooperationen aufwiesen (siehe Abbildung 33) und es zur behandelten Thematik zwischen keinen zwei Institutionen mehr als 20 gemeinsame Artikel gab. Die quantitativ zahlreichsten Kooperationen im Bereich zwischen 15 und 20 Artikeln wiesen die japanischen Institutionen Okayama Universität mit dem Hokkaido Institute for Public Health, die Hokkaido University mit dem Sapporo Medical College sowie die amerikanische Allergan Pharmaceutic Inc. mit dem Baylor College of Medicine auf.

Im deutschsprachigen Raum verzeichnete die Universität Freiburg rege Kooperationen mit den Universitäten München, Ulm, Würzburg, Freiburg, Hannover und Innsbruck.

Bei einem insgesamt deutlichen Schwerpunkt der innerstaatlichen Institutionskooperationen US-amerikanischer Forschungseinrichtungen fielen insbesondere die zahlreichen Interaktionen der Allergan Pharmaceutic Inc. (mit Baylor College of Medicine, St. Louis University, University of California Los Angeles und Irvine) sowie der Universität von Wisconsin (mit Universität Padua, Medical College Wisconsin, United States Army, Scripps Research Institute, Harvard Universität, University of California San Francisco) auf. Diese beiden Institutionen hatten wie bereits weiter oben dargelegt ab Anbeginn der öffentlichen Forschung Sonderpositionen inne – die Universität von Wisconsin durch die Wissenshoheit über Reinigung und erste Anwendung der Botulinumtoxine und später die Allergan Pharmaceutic Inc. durch das übernommene Produktionsverfahrenspatent in einem Zeitraum, als der klinische Nutzen

bereits durch erste Versuche 1989 belegt war. Kritisch angemerkt werden muss, dass auch die zwischen den Institutionen vermerkten Kooperationspublikationen ähnlich denen der Autoren oder in gewisser Weise noch größer denen der Ländern die wirkliche Qualität der Zusammenarbeit nicht erfassen können.

### **5.2.4 Zur Rezeption der Veröffentlichungen**

Die Rezeption wissenschaftlicher Forschung ist szientometrisch nur dann direkt messbar, wenn sie in Form von Zitationen in anderen Publikationen Erwähnung findet. Ergänzend liegt der Bewertung einer solchen quantitativen Zitationsanalyse wiederum die Überlegung zugrunde, dass häufig Zitiertes von qualitativem Wert für eine wissenschaftliche Gemeinschaft ist. Hierbei kann zwar inhaltlich nicht erkannt werden, ob das jeweils Zitierte im Sinne einer positiven Bestätigung oder einer negativen Abgrenzung als Quellenangabe Verwendung findet, allerdings behält es in beiden Fällen wissenschaftliche Relevanz durch die Beschäftigung mit seiner Thematik und behält auch somit qualitativen Wert.

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass auf die 14.825 Artikel zur untersuchten Thematik 211.971 messbare Zitierungen entfielen.

Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Publikationsjahren der Artikel (siehe 4.5.2) zeigten sich in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts auch gemäß niedriger Publikationsvolumina nur geringste Artikelzitierungen. Gesteigerte Zitierungen erfuhren die Veröffentlichungen aus den Jahren jeweils nach den Beendigungen der beiden Weltkriege: So entfielen auf die 12 Artikel des Jahres 1919 erstmals über 100 Zitierungen, sowie auf die 21 Artikel des Jahres 1946 345 Zitate. Ab der Mitte des 20. Jahrhunderts begann dann ein vorerst eher linearer, ab Ende der 1980er Jahre nahezu exponentieller Anstieg der jeweils den Publikationsjahren zugeordneten Zitierungen. So erreichten in groben Zügen die 108 Artikel des Jahres 1978 1.665 Zitierungen, die 175 Artikel des Jahres 1988 3.757 Zitierungen und die 523 Artikel des Jahres 1998 kamen auf die Maximalzahl von 13.118 Zitierungen. Nach dem Jahr 2000 fielen die hier betrachteten Zitierungen pro Publikationsjahr auf 5.487 (2005) und 4.131 (2006) bis 390 (2008) stark ab. Die sich daraus ergebenden durchschnittlichen Zitationsraten pro Publikationsjahr wiesen unter Berücksichtigung eines stark fluktuierenden Kurvenverlaufs (siehe Abbildung 37) ein Wachstum von 9,0 (1973) auf 40,6 (1992), sowie folgend einen Abfall auf 0,4 (2008) auf.

## Diskussion

Die deutlichen Kurvenabfälle der Zitationen sowie Zitationsraten der letzten Publikationsjahre können leicht durch die Zitationshalbwertszeit oder *Cited Half-life* (siehe 4.5.5) erklärt werden, die die durchschnittliche Dynamik des Zitierens betrachtete: Hier zeigte die Analyse, dass das Maximum der durchschnittlichen Zitationshäufigkeit erst im dritten und vierten Jahr nach der Veröffentlichung eines Artikels lag und nur prozentuale Werte zwischen ein bis zwei Prozent der jeweils erreichten Gesamtzitationen direkt auf das Publikationsjahr entfielen. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die bislang erreichten Zitationen und Zitationsraten der Publikationsjahre 2001ff. insgesamt den ansteigenden Trend der Vorjahre fortführen werden.

Die Betrachtung der Zitationshalbwertszeiten für die getrennten Zeiträume 1955-1997, 1955-2002 und 1955-2007 offenbarte zudem den Trend der kürzer werdenden Literaturhalbwertszeit von 10 (1955-1997) auf 7 (1955-2007) Jahre. Das bedeutet also nachweislich für die Forschungsliteratur zu *Clostridium botulinum*, dass das messbare Erreichen von 50% aller durchschnittlichen Zitationen in der Tendenz immer schneller erfolgt, die Artikel also schneller ihre Aktualität einbüßen. Dies wiederum ist gekoppelt an ein quantitativ massiv anwachsendes Zitierverhalten, was die Analyse der Zitierungen nach Zitationsjahren insbesondere seit den 1990er Jahren verdeutlichte: Zeigte sich in den 35 Jahren von 1955 bis 1990 ein wiederum fast linearer, langsamer Anstieg von 3 auf 1.960 Zitationen, so stieg die Menge jährlich erhaltener Zitate in großen Schritten auf 4.683 (1995), 11.036 (2000), 14.946 (2005) bis schließlich 19.148 im letzten betrachteten Jahr 2008. Diesem Trend entsprachen einerseits die unter 5.2.1.1 beschriebenen, an Stärke zunehmenden Literaturverzeichnisse sowie andererseits die auch quantitativ zunehmende Menge quellenintensiverer Dokumentenarten wie Reviews. Es kann ebenso das Phänomen diskutiert werden, inwiefern der Verweis auf bereits erbrachte Forschungsleistungen als Beweis der eigenen, aktuellen Wissenstandsdarlegung und Rechtfertigung eigenen Schreibens verwendet wird. Dieser Trend implizierte inhärent mit jedem Jahr ansteigende Zitierungen, so wie auch in der vorliegenden Analyse.

Bei der Betrachtung der Zitate und Zitationsraten der Publikationen im Ländervergleich wiesen die USA 92.225 auf sie entfallende Zitate und damit einen Anteil von 43,5% aus. Damit kann festgestellt werden, dass die USA national sowie international als zitierungswürdiges Forschungsland gelten. Weitere Länder folgten erst nach deutlichem Abstand, so wie das Vereinigte Königreich (27.821 Zitationen) und Deutschland (27.089

Zitationen) vor Japan (21.469 Zitationen). Die durchschnittliche Zitationsrate der Länder (mit einer Mindestschwelle von 30 Artikeln) präsentierte eine geänderte Rangfolge mit Japan an der Spitze (Zitationsrate von 26,2) und folgend der Schweiz (21,7), dem Vereinigten Königreich (19,6), Italien (19,4) und Frankreich (18,5).

### 5.2.4.1 Am häufigsten zitierte Artikel

Die Analyse der 10 am häufigsten zitierten Veröffentlichungen ergab 6 Artikel und 6 Reviews (siehe Tabelle 10) und zeigte an führender Position mit 2.890 Zitationen den 1992 in CELL erschienenen Einzellandartikel (Vereinigtes Königreich) der beiden Autoren AJ Ridley und A Hall – beides Autoren, die in der Analyse der am häufigsten zitierten Autoren bereits durch hohe Zitationen bei geringsten Artikelzahlen auffielen (siehe 4.2.4). Thematisch gehört der Artikel zur *Subject Category* Biochemie und Molekulare Biologie / Zellbiologie.

Der mit 891 am zweithäufigsten zitierte Artikel wurde auch 1992, allerdings in NATURE publiziert, stellte eine Zusammenarbeit zwischen Italien, Frankreich und den USA dar und listete mitwirkende Autoren auf, die in der Mehrzahl zu denjenigen mit hohen h-Indices gehörten (siehe Abbildung 22) - G Schiavo (h-Index 33), O Rossetto (h-Index 25), BR DasGupta (h-Index 32) und C Montecucco (h-Index 38).

Die am dritthäufigsten zitierte Veröffentlichung (732mal) war ein Review aus dem Jahr 1999 in deutsch-amerikanischer Zusammenarbeit der beiden Autoren R Jahn und TC Sudhof in der Zeitschrift ANNUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY.

Alle drei am häufigsten zitierten Artikel entstammten also Zeitschriften mit hohen Journal Impact Faktoren von über 30, wovon CELL und NATURE für Journals mit breiterem Interessengebiet stehen als das ANNUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY.

Mit Blick auf die Zeitschriften fallen die zu dieser Thematik am häufigsten zitierten Veröffentlichungen auf den Ranglistenplätzen 4, 7 und 10 auf, deren Impact Faktoren mit 4,605 , 5,520 sowie 9,120 hinter den (im Mittel von 31,8) übrigen anderen lagen. Dies zeigt beispielgebend die zwar in großen Anteilen stimmende Feststellung, dass Artikel hoher wissenschaftlicher Relevanz häufig in Zeitschriften hoher Impact Faktoren publiziert werden, allerdings sind anhand der drei eben benannten Artikel Umkehrschlüsse nicht gerechtfertigt: Der Wert eines einzelnen Artikels darf nicht allein durch den Impact Faktor des publizierenden Organs bewertet werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die am häufigsten zitierten Artikel aus dem Zeitraum zwischen 1991 und 2000 stammen, also jener Zeit, in der die singuläre



## Diskussion

Wissenshoheit um die Reinigung und Aufbereitung der Botulinumtoxine von Edward Schantz an die Allergan Pharmaceutic Inc. verkauft wurde, erste Zulassungsverfahren in den USA sowie folgend in anderen Staaten die Verwendung von BoNT-Präparaten zu medizinischen Zwecken legalisierten und damit der klinischen Medizin und Forschung großen Auftrieb bescherten. Inhaltlich dominierten in der Zitation die zu den Grundlagenwissenschaften publizierten Veröffentlichungen.

### 6 Zusammenfassung

Bei der wissenschaftlichen Beschäftigung mit dem Bakterium *Clostridium botulinum* und seinen Toxinen treten gleich vier verschiedene Aspekte in den Vordergrund: Der historische Lehrstückcharakter empirisch naturwissenschaftlicher Forschung, die Dimension der Krankheitsauslösung (Botulismus) durch zumeist Nahrungsmittelverunreinigung, der Bedeutungswandel des tödlichsten bekannten Toxins zum aufgereinigt nutzbar gemachten Therapeutikum (Bsp. Botox®) und damit Feld aktuell expansiven Forschungsaufkommens, sowie schließlich die Ebene potentieller Bedrohung als Biowaffe. Obwohl es aufgrund dieser thematischen Fülle ein wachsend großes Publikationsvolumen und zahlreiche Übersichtsarbeiten gibt, wurde das Forschungsaufkommen selbst noch nicht näher untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung und kritische Interpretation der Entwicklung wissenschaftlicher Publikationen und deren Rezeption zur Thematik *Clostridium botulinum und seine Toxine* auf Grundlage einer objektiven szientometrischen Analyse.

Hierzu gehörten Untersuchungen des Publikationsaufkommens, der Dokumentenarten und Zeitschriften, der verwendeten Sprachen und beteiligten Fachbereiche, der Autoren, ihrer Anzahl, Kooperation und Resonanz, Länder- und institutionsspezifische Zuordnungen sowie Zitationsanalysen zur Feststellung erfolgter Rezeption. Zusätzlich fanden szientometrische Indikatoren wie die Zitationsrate, der Impact Faktor und der h-Index Berücksichtigung.

Das Gesamtpublikationsvolumen von 14.825 Veröffentlichungen wurde durch Recherchen innerhalb des ISI - Web of Science im Zeitraum 1905 – 2008 ermittelt und zeigte einen über die Zeit deutlich progredienten Zuwachs, mit allein 82% aller Publikationen innerhalb der letzten 20 Jahre. Hierbei lag ein deutlicher Schwerpunkt auf der Veröffentlichung von Artikeln (60%) vor der Dokumentenart Meeting Abstract (14%) oder Proceedings Paper und Review (jeweils 7%). Als vorherrschende und damit gültige Wissenschaftssprache stellte sich mit einer Majorität von fast 93% aller Publikationen Englisch dar. Die den Veröffentlichungen zugeordneten *Subject Categories* entstammten 177 Fachbereichen, wovon führend Artikel aus dem Bereich der Klinischen Neurologie (12,3%) und den Neurowissenschaften (7,2%) vor den Grundlagenwissenschaften Biochemie/Molekulare Biologie (5,8%) und Mikrobiologie (5,7%) identifiziert werden konnten. Die Betrachtung der Zitierungen der Fachbereiche zeigte folgend, dass mit 14,5% die meisten auf den Bereich

## Zusammenfassung

Biochemie/Molekulare Biologie entfielen. Im zeitlichen Verlauf stellte sich heraus, dass insbesondere klinische Fachbereiche erst in den letzten Jahren einer starken Erforschung und Publikation unterlagen: So entfielen 97,7% aller urologischen Veröffentlichungen auf den Zeitraum 2000-2008 oder 92,1% aller chirurgischen auf den Zeitraum seit 1995. Besonders häufig fanden sich in Kombinationen der *Subject Categories* zwischen den Bereichen Klinischer Neurologie und Neurowissenschaften (mehr als 750 Artikel). Die Analyse der Autoren erbrachte 26.872 Verfasser, von denen allerdings mehr als 70% an nur einer Veröffentlichung mitwirkten. Unter den 1,7% der publikationsstärksten Autoren mit mehr als 10 Veröffentlichungen konnte Klaus Aktories von der Universität Freiburg als weltweit produktivster und einflussreichster Autor mit 185 Artikeln und der höchsten Zitationsrate von 33 nebst dem höchsten h-Index von 45 identifiziert werden. Bei Klaus Aktories sowie den meisten der publikationsstärksten Autoren zeigte sich, dass in der Zusammensetzung ihrer Autorenschaften nicht die Erstautorenschaften und auch nicht immer die Letzt- oder Seniorautorenschaften den dominierenden Anteil bildeten. Ein deutlicher Trend der Zunahme der durchschnittlichen Anzahl der Autoren pro Veröffentlichung, was dem Anteil von Koautorenschaften entspricht, konnte über die Zeit von 1924 (1,59 Autoren) auf 2008 (4,13 Autoren) aufgezeigt werden. Kooperationsanalysen der Autoren wiesen auf quantitativ bedeutende Zusammenarbeiten einzelner Autoren hin und zeigten insbesondere im japanischen Raum miteinander interagierende Autorenetzwerke auf. Zitations-, Zitationsraten- und h-Index-Analysen konnten darlegen, dass keinesfalls nur die publikationskräftigsten Autoren erhebliche Resonanz innerhalb der Forschungsgemeinschaft aufwiesen. Im Hinblick auf die Verteilung des Forschungsaufkommens weltweit stellten sich unter den 92 beteiligten Ländern die USA als eindeutig führende Wissenschaftsnation heraus: Auf sie entfielen die meisten Einzelland-, sowie internationale Kooperationspublikationen und Zitationen. Entsprechend der herausragenden Bedeutung führten auch mit der Universität von Wisconsin und der United States Army zwei US-amerikanische Forschungseinrichtungen die Rangliste der weltweit produktivsten Institutionen an. Internationale Länderkooperationen fanden in 82,9% der insgesamt 1.118 Kooperationsveröffentlichungen zwischen zwei Nationen statt, zeigten in ihrer zeitlichen Entwicklung einen deutlich zunehmenden Trend innerhalb der letzten 20 Jahre und fanden in der Mehrzahl zwischen nichtbenachbarten Ländern statt. Die

## Zusammenfassung

Analysen zur Rezeption legten jeweils ansteigende Trendentwicklungen des Zitierverhaltens absolut sowie über die Zeit dar. Die Betrachtung der durchschnittlichen Zitationshalbwertszeit offenbarte innerhalb der Dynamik des Zitierens den Trend der sich verkürzenden Lebenszeit der Artikel. Eine detaillierte Zeitschriftenanalyse identifizierte aus dem von Pool von 1.829 erfassten Periodika die publikationsstärksten sowie die am häufigsten zitierten Zeitschriften nebst ihrer Impact Faktoren. Als produktivste Zeitschriften zeigten sich die neurologischen Periodika MOVEMENT DISORDERS und NEUROLOGY.

So konnten durch vorliegende szientometrische Analysen quantitative und qualitative Aussagen zu Publikationsleistungen und Wahrnehmung in der Fachöffentlichkeit sowie der Integration in die Wissenslandschaft und internationale Sichtbarkeit der untersuchten Autoren, Institutionen und Länder zur Thematik *Clostridium botulinum* gemacht und im Vergleich kritisch interpretiert werden.

### 7 Summary

The focus on the bacterium *Clostridium botulinum and its toxins* covers at least four interesting aspects: First there is the historical and taxonomical aspect of the empirical discovering of bacteria as disease causes, which could exemplarily be shown at this organism. Secondly the so called botulism is a long known disease which could also in recent days present dramatic until deadly courses if not identified and treated properly. The botulinum toxin, existing in 7 serotypes, is furthermore the most poisonous substance known to man and because of its ubiquitous occurrence; it could be bred without difficulties and ranks therefore among the first category of potential bioterroristic weapons. The Janus-faced capability now is the aspect that this deadly toxin is taken in a purified version mostly of the serotype A (also widely known as Botox®) as an effective therapeutical agent in the medical field since almost three decades with increasing expansions into almost all clinical areas.

Although there exists a multiplicity of publications and reviews about *Clostridium botulinum* no concrete scientometric analysis has been done so far.

The aim of this work was to analyse via bibliometric methods quantitative and qualitative facts about publishing behaviour, acceptance and response within the scientific community. Also integration, international presence and cooperation of authors, institutions and states were analysed and subsequently included into a critical interpretation.

## Zusammenfassung

The data base and collective volume of 14,825 papers was received by searching procedures in the ISI Web of Science and covers a time period from 1905 – 2008. The number of publications about *Clostridium botulinum* gradually rose, especially during the last 20 years where 82% of all papers were published. The main document types were articles (60%) and the central publishing language (93%) was English. From 177 scaled subject categories Clinical Neurology (12.3%) and Neurosciences (7.2%) were leading before Biochemistry/Molecular Biology (5.8%) and Microbiology (5.7%). The most citations (14.5%) in turn were allotted to Biochemistry/Molecular Biology. The dynamic of publishing in fields of clinical research increased mainly during the very last years, where as example 97.7% of the urological papers came from the years 2000 – 2008. The analysis identified 26,872 authors contributing to the published volume from which however more than 70% only write one paper. As most productive author Klaus Aktories from the University of Freiburg had 185 articles and the highest citation rate (33) as well as h-index (45). It could be shown, that the most productive authors were not holding also high rates of papers written in first position. The trend of increasing co-authors per article from 1.59 (1924) to 4.13 (2008) was also displayed. The analysed cooperations between authors revealed frequent interactions, notably as Japanese networks. As leading country in the field of *Clostridium botulinum* research the United States of America could be identified for it's highest number of articles, citations and cooperational behaviour. Also two US institutions namely the University of Wisconsin and the US Army presented themselves as the most productive institutions worldwide. An international publishing teamwork was detected in 1,118 papers and showed an increasing growth during the last 20 years. Investigations about citing and citation ratios also presented an enormous growth in absolute as well as in time related manners. Cited half life measurements showed the current development of contracting article lifespan. Also detailed investigations of the publishing journals, their citing rates and impact factors took place and so neurologic journals could be identified as most productive (journal MOVEMENT DISORDERS and NEUROLOGY) in the field of *Clostridium botulinum* research.

**8 Literaturverzeichnis**

- Acquadro, M. A. und G. E. Borodic (2005). "Botulinum toxin efficacy for the treatment of pain." Journal of Clinical Anesthesia **17**(5): 328-330.
- Ahnert-Hilger, G. und H. Bigalke (1995). "Molecular aspects of tetanus and botulinum neurotoxin poisoning." Progress in Neurobiology **46**(1): 83-96.
- Antharavally, B. S. und B. R. DasGupta (1997). "Covalent structure of botulinum neurotoxin type E: Location of sulfhydryl groups, and disulfide bridges and identification of c-termini of light and heavy chains." Journal of Protein Chemistry **16**(8): 787-799.
- Antharavally, B. S. und B. R. DasGupta (1998). "Covalent structure of botulinum neurotoxin type B; Location of sulfhydryl groups and disulfide bridge and identification of C-termini of light and heavy chains." Journal of Protein Chemistry **17**(5): 417-428.
- Argoff, C. E. (2002). "A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain." Clinical Journal of Pain **18**(6): S177-S181.
- Arnon, S. S., T. F. Midura, et al. (1979). "Honey and other environmental risk-factors for infant botulism " Journal of Pediatrics **94**(2): 331-336.
- Arnon, S. S., R. Schechter, et al. (2001). "Botulinum toxin as a biological weapon - Medical and public health management." Jama-Journal of the American Medical Association **285**(8): 1059-1070.
- Arriagada, D., J. Wilhelm, et al. (2009). "Infant botulism: Case report and review." Revista Chilena De Infectologia **26**(2): 162-167.
- Ashkenazi, A. und S. Silberstein (2009). "Is botulinum toxin useful in treating headache? Yes." Current Treatment Options in Neurology **11**(1): 18-23.
- Atassi, M. Z. (2004). "Basic immunological aspects of botulinum toxin therapy." Movement Disorders **19**: S68-S84.
- Atassi, M. Z., B. Z. Dolirnbek, et al. (2007). "Molecular bases of protective immune responses against botulinum neurotoxin A - How antitoxin antibodies block its action." Critical Reviews in Immunology **27**(4): 319-341.
- Aureli, P., L. Fenicia, et al. (1986). "2 cases of Type-E Infant Botulism caused by neurotoxic Clostridium butyricum in Italy " Journal of Infectious Diseases **154**(2): 207-211.
- Bakheit, A. M. O., C. D. Ward, et al. (1997). "Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: A report of two cases." Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry **62**(2): 198-198.
- Baldwin, M. R., W. H. Tepp, et al. (2008). "Subunit vaccine against the seven serotypes of botulism." Infection and Immunity **76**(3): 1314-1318.
- Ball, P. (2008). "A longer paper gathers more citations." Nature **455**(7211): 274-275.
- Barash, J. R. und S. S. Arnon (2004). "Dual Toxin-Producing Strain of Clostridium botulinum Type Bf Isolated from a California Patient with Infant Botulism." J. Clin. Microbiol. **42**(4): 1713-1715.
- Bossi, P., A. Tegnell, et al. (2004). "Bichat guidelines for the clinical management of botulism and bioterrorism-related botulism." from <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=505>.
- Brashear, A. (2008). "Clinical comparisons of botulinum neurotoxin formulations." Neurologist **14**(5): 289-298.
- Brunger, A. T., R. Jin, et al. (2008). "Highly specific interactions between botulinum neurotoxins and synaptic vesicle proteins." Cellular and Molecular Life Sciences **65**(15): 2296-2306.

- Burgen, A. S. V., F. Dickens, et al. (1949). "The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction " Journal of Physiology-London **109**(1-2): 10-24.
- Burke, G. S. (1919a). "Notes on *Bacillus botulinus* " J. Bacteriol. **4**(5): 555-5701.
- Burke, G. S. (1919b). "The occurrence of *Bacillus botulinus* in nature " J. Bacteriol. **4**(5): 541-553.
- Byrne, M. P. und L. A. Smith (2000). "Development of vaccines for prevention of botulism." Biochimie **82**(9-10): 955-966.
- Carruthers, A. und J. Carruthers (2008). "Botulinum toxin products overview." Skin Therapy Letter **13**(6): 1-4.
- Caya, J. G., R. Agni, et al. (2004). "Clostridium botulinum and the clinical laboratorian - A detailed review of botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin." Archives of Pathology & Laboratory Medicine **128**(6): 653-662.
- CDC. (2008a). "Botulism general information." Retrieved 11. Okt. 2008, from [http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease\\_listing/botulism\\_gi.html](http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/botulism_gi.html).
- CDC. (2008b). "Bioterrorism Agents/Diseases." Emergency Preparedness & Response Retrieved 21.Okt.2008, from <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp#ade>.
- CDC. (2008c). "Section VIII-G: Toxin Agents " Retrieved 11. Okt. 2008, from <http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmb15/sections/SectionVIII-G-ToxinAgents.pdf>.
- Cheng, C. A., J. S. Chen, et al. (2006). "Unlabeled uses of botulinum toxins: A review, part 1." American Journal of Health-System Pharmacy **63**(2): 145-152.
- Cheng, C. A., J. S. Chen, et al. (2006a). "Unlabeled uses of botulinum toxins: A review, part 2." American Journal of Health-System Pharmacy **63**(3): 225-232.
- Chia, J. K., J. B. Clark, et al. (1986). "Botulism in an adult associated with foodborne intestinal infection with clostridium botulinum " New England Journal of Medicine **315**(4): 239-241.
- CIDRAP. (2008). "Botulism: Current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, and treatment." from <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/botulism/biofacts/botulismfactsheet.html>.
- Comella, J.-X., J. Molgo, et al. (1993). "Sprouting of mammalian motor nerve terminals induced by in vivo injection of botulinum type-D toxin and the functional recovery of paralysed neuromuscular junctions." Neuroscience Letters **153**(1): 61-64.
- Cunningham, A. (1932). "The Identity of *Bacillus putrificus* Bienstock." J. Bacteriol. **24**(1): 61-71.
- de Paiva, A., F. A. Meunier, et al. (1999). "Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **96**(6): 3200-3205.
- Dressler, D. und M. Hallett (2006). "Immunological aspects of Botox (R), Dysport (R) and Myobloc (TM)/NeuroBloc (R)." European Journal of Neurology **13**: 11-15.
- Duchen, L. W. (1971). "An electron microscopic study of the changes induced by botulinum toxin in the motor end-plates of slow and fast skeletal muscle fibres of the mouse." Journal of the Neurological Sciences **14**(1): 47-60.
- Durham, P. L. und R. Cady (2004). "Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy." Headache **44**(1): 35-42.

- Egger, M., T. Zellweger-Zähner, et al. (1997). "Language bias in randomised controlled trials published in English and German." The Lancet **350**(9074): 326-329.
- Erbguth, F. J. (1998). "Botulinum toxin, a historical note." The Lancet **351**(9118): 1820-1820.
- Erbguth, F. J. (2004). "Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin." Movement Disorders **19**(S8): S2-S6.
- Erbguth, F. J. (2008). "From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin." Journal of Neural Transmission **115**(4): 559-565.
- Erbguth, F. J. und M. Naumann (1999). "Historical aspects of botulinum toxin - Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison"." Neurology **53**(8): 1850-1853.
- Fabbri, A., S. Travaglione, et al. (2008). "Bacterial protein toxins: Current and potential clinical use." Current Medicinal Chemistry **15**(11): 1116-1125.
- Falagas, M. E., E. I. Pitsouni, et al. (2008). "Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses." Faseb Journal **22**(2): 338-342.
- Foster, K. A., H. Bigalke, et al. (2006). "Botulinum neurotoxin - From laboratory to bedside." Neurotoxicity Research **9**(2-3): 133-140.
- Foynes, S., J. L. Holley, et al. (2003). "Vaccination against type F botulinum toxin using attenuated Salmonella enterica var Typhimurium strains expressing the BoNT/F HC fragment." Vaccine **21**(11-12): 1052-1059.
- Fröhlich, G. (2009). "Die Kontrolle der Wissenschaftskommunikation. Peer Review-Praktiken auf dem Prüfstand." geographische revue **2**: 58-63.
- Garfield, E. (1973). "UNCITEDNESS-III- - IMPORTANCE OF NOT BEING CITED." Current Contents **16**(8): 5-6.
- Garfield, E. (2006). "The History and Meaning of the Journal Impact Factor." JAMA **295**(1): 90-93.
- Gastner, M. T. und M. E. J. Newman (2004). "Diffusion-based method for producing density-equalizing maps." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **101**(20): 7499-7504.
- Gill, D. M. (1982). "Bacterial toxins - a table of lethal amounts " Microbiological Reviews **46**(1): 86-94.
- Greene, P. F., Stanley (1993). "Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A." Movement Disorders **8**(4): 479-483.
- Gutzwiller, F. S., R. Steffen, et al. (2008). "Botulism - Prevention, clinical diagnostics, therapy and possible threat." Deutsche Medizinische Wochenschrift **133**(16): 840-845.
- Hall, J. D., L. M. McCroskey, et al. (1985). "Isolation of an organism resembling Clostridium barati which produces type F botulinum toxin from an infant with botulism." J. Clin. Microbiol. **21**(4): 654-655.
- Hatheway, C. L. (1995). "Botulism: The present status of the disease." Clostridial Neurotoxins **195**: 55-75.
- Hatheway CL, J. E. (1998). Clostridium: the spore-bearing anaerobes. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. B. A. Collier L, Sussman M, eds. New York, NY, Oxford University Press: 731-782.
- Herrero, B. A., A. E. Ecklund, et al. (1967). "Experimental botulism in monkeys--A clinical pathological study." Experimental and Molecular Pathology **6**(1): 84-95.



- Hight, A. R. (2008). "An infectious aetiology of sudden infant death syndrome." Journal of Applied Microbiology **105**(3): 625-635.
- Hill, K. K., T. J. Smith, et al. (2007). "Genetic diversity among botulinum neurotoxin-producing clostridial strains." Journal of Bacteriology **189**(3): 818-832.
- Hirsch, J. E. (2005). "An index to quantify an individual's scientific research output." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **102**(46): 16569-16572.
- Holzer, E. (1962). "Botulismus durch Inhalation." Medizinische Klinik **57**: 1735-8.
- Homann, C. N., K. Wenzel, et al. (2002). "Botulinum toxin - from ailment to remedy. A historical review." Nervenarzt **73**(6): 519-524.
- Houle, B., J. Holt, et al. (2009). "Use of Density-Equalizing Cartograms to Visualize Trends and Disparities in State-Specific Prevalence of Obesity: 1996-2006." American Journal of Public Health **99**(2): 308-312.
- Humeau, Y., F. Doussau, et al. (2000). "How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release." Biochimie **82**(5): 427-446.
- Kerner, J. (1817). "Über das Wurstgift." Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde **3**: 1-25.
- Kerner, J. (1820). Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. Tübingen, Osiander.
- Kerner, J. (1822). Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart und Tübingen, Cotta.
- Klein, A. W. (1996). "Cosmetic therapy with botulinum toxin - Anecdotal memoirs." Dermatologic Surgery **22**(9): 757-759.
- Koepke, R., J. Sobel, et al. (2008). "Global occurrence of infant botulism, 1976-2006." Pediatrics **122**(1): E73-E82.
- Koussoulakos, S. (2009). "Botulinum Neurotoxin: The Ugly Duckling." European Neurology **61**(6): 331-342.
- Kreyden, O. P., M. L. Geiges, et al. (2000). "Botulinumtoxin: from poison to medicine. A historical review." Hautarzt **51**(10): 733-737.
- Lacy, D. B., W. Tepp, et al. (1998). "Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity." Nat Struct Mol Biol **5**(10): 898-902.
- Lalli, G., S. Bohnert, et al. (2003). "The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons." Trends in Microbiology **11**(9): 431-437.
- Lamb, A. (2001). "Biological weapons: the facts not the fiction." Clinical Medicine **1**(6): 502-504.
- Lange, O., H. Bigalke, et al. (2009). "Neutralizing Antibodies and Secondary Therapy Failure After Treatment With Botulinum Toxin Type A: Much Ado About Nothing?" Clinical Neuropharmacology **32**(4): 213-218.
- Lariviere, V. und Y. Gingras (2010). "The Impact Factor's Matthew Effect: A Natural Experiment in Bibliometrics." Journal of the American Society for Information Science and Technology **61**(2): 424-427.
- Lindstrom, M. und H. Korkeala (2006). "Laboratory diagnostics of botulism." Clinical Microbiology Reviews **19**(2): 298-+.
- Merton, R. K. (1968). "Matthew Effect in Science." Science **159**(3810): 56-&.
- Meunier, F. A., G. Schiavo, et al. (2002). "Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission." Journal of Physiology-Paris **96**(1-2): 105-113.
- Midura, T. F. (1996). "Update: Infant botulism." Clinical Microbiology Reviews **9**(2): 119-&.

- Mitchell, F. B. (1997). "Botulinum toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology." Muscle & Nerve **20**(S6): 146-168.
- Montecucco, C., G. Schiavo, et al. (1996). "Botulinum neurotoxins: Mechanism of action and therapeutic applications." Molecular Medicine Today **2**(10): 418-424.
- Naumann, M., N. J. Lowe, et al. (2003). "Botulinum Toxin Type A Is a Safe and Effective Treatment for Axillary Hyperhidrosis Over 16 Months: A Prospective Study." Arch Dermatol **139**(6): 731-736.
- NCBI. (2008). "Taxonomy browser ID 1491, Clostridium botulinum." Retrieved 11. Okt. 2008, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=1491&lvl=3&lin=f&kkee=1&srchmode=1&unlock>.
- Nieminen, P. und M. Isohanni (1999). "Bias against European journals in medical publication databases." Lancet **353**(9164): 1592-1592.
- Pamphlett, R. (1988). "Axonal sprouting after botulinum toxin does not elicit a histological axon reaction " Journal of the Neurological Sciences **87**(2-3): 175-185.
- Park, J. B. und L. L. Simpson (2003). "Inhalational poisoning by botulinum toxin and inhalation vaccination with its heavy-chain component." Infection and Immunity **71**(3): 1147-1154.
- Passaro, D. J., S. B. Werner, et al. (1998). "Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users." Jama-Journal of the American Medical Association **279**(11): 859-863.
- Placzek, R. (2006). Botulinumtoxin in der Orthopädie und Sportmedizin - Evaluation eines neuen Wirkstoffes zur klinischen Anwendung im Fachgebiet Orthopädie. Berlin Univ.-Medizin, Habil.-Schr.
- Reuters, T. (2009). "Web of Science Databases." Retrieved 10.06.2009, from [http://images.isiknowledge.com/WOK46/help/WOS/h\\_database.html#sci](http://images.isiknowledge.com/WOK46/help/WOS/h_database.html#sci).
- Robinson, R. F. und M. C. Nahata (2003). "Management of botulism." Annals of Pharmacotherapy **37**(1): 127-131.
- Rossetto, O., M. Seveso, et al. (2001). "Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research." Toxicon **39**(1): 27-41.
- Sathyamoorthy, V., B. R. Dasgupta, et al. (1988). "Botulinum Neurotoxin type A - cleavage of the heavy-chain into 2 halves and their partial sequences " Archives of Biochemistry and Biophysics **266**(1): 142-151.
- Schaefer, M., J. G. Thundiyil, et al. (2007). "Wound botulism in parenteral drug abusers: Time to antitoxin administration correlates with intensive care unit length of stay." Clinical Toxicology **45**(6): 648-648.
- Schantz, E. J. und E. A. Johnson (1992). "Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine." Microbiol. Mol. Biol. Rev. **56**(1): 80-99.
- Schantz, E. J. und E. A. Johnson (1997). "Botulinum toxin: The story of its development for the treatment of human disease." Perspectives in Biology and Medicine **40**(3): 317-327.
- Schiavo, G., M. Matteoli, et al. (2000). "Neurotoxins affecting neuroexocytosis." Physiological Reviews **80**(2): 717-766.
- Scott, A. B. (1980). "Botulinum toxin injection into extra-ocular muscles as an alternative to strabismus surgery." Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus **17**(1): 21-25.
- Scott, A. B. (1984). "Injection treatment with Botulinum toxin " Acta Ophthalmologica **62**(5): 835-835.

- Scott, A. B. (2004). "Development of botulinum toxin therapy." Dermatologic Clinics **22**(2): 131-+.
- Scott, A. B. (2007). "Development of Botulinum toxin." Disability and Rehabilitation **29**(23): 1757-1758.
- Scott, A. B., A. Rosenbau, et al. (1973). "Pharmacologic weakening of extraocular-muscles " Investigative Ophthalmology **12**(12): 924-927.
- Scott AB, S. D. (1988). "Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey." Movement Disorders **3**(4): 333-335.
- Seglen, P. O. (1997). "Citations and journal impact factors: questionable indicators of research quality." Allergy **52**(11): 1050-1056.
- Semenzato, G., G. Rizzato, et al. (2004). "Impact factor as measure of scientific quality." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **169**(9): 1070-1070.
- Sesardic, D. J., Russel; Leung, Tong; Alsop, Toni; Tierney, Robert (2004). "Detection of antibodies against botulinum toxins." Movement Disorders **19**(S8): S85-S91.
- Shapiro, R. L., C. Hatheway, et al. (1997). "Botulism surveillance and emergency response - A public health strategy for a global challenge." Jama-Journal of the American Medical Association **278**(5): 433-435.
- Simpson, L. L. (1981). "The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin." Pharmacological Reviews **33**(3): 155-188.
- Smith, L. (1977). Botulism: The Organism, Its Toxins, the Disease. Springfield, Ill., Charles C. Thomas Publisher.
- Sobel, J. (2005). "Botulism." Clinical Infectious Diseases **41**(8): 1167-1173.
- Sobel, J., N. Tucker, et al. (2004). "Foodborne botulism in the United States, 1990-2000." Emerging Infectious Diseases **10**(9): 1606-1611.
- Sommer, H., P. J. Nealon, et al. (1928). "Studies on botulinus toxin 4 Dialysis experiments." Journal of Infectious Diseases **43**: 161-166.
- Sommer, H. und P. T. Snipe (1928). "Studies on botulinus toxin 2 Further purification by adsorption on colloids." Journal of Infectious Diseases **43**: 145-151.
- Sotos, J. G. (2001). "Botulinum Toxin in Biowarfare." JAMA **285**(21): 2716-.
- Tchitchikine, A. (1905). "Essai d'immunisation par la voie gastrointestinale contre la toxine botulique." Ann Inst Pasteur **24**: 335.
- Thajeb, T., Y. M. Chen, et al. (2007). "Botulism: A frequently forgotten old malady." International Journal of Gerontology **1**(3): 118-124.
- Thompson, J. A., L. A. Glasgow, et al. (1980). "Infant botulism - clinical spectrum and epidemiology " Pediatrics **66**(6): 936-942.
- Ting, P. T. und A. Freiman (2004). "The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox." Clinical Medicine **4**(3): 258-261.
- Ting, P. T. und A. Freiman (2004). "The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox." Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians **4**: 258-261.
- Tobler, W. (2004). "Thirty five years of computer cartograms." Annals of the Association of American Geographers **94**(1): 58-73.
- Torrens, J. K. (1998). "Clostridium botulinum was named because of association with "sausage poisoning"." British Medical Journal **316**(7125): 151-151.
- van Ermengem, E. (1896). "Untersuchungen über Fälle von Fleischvergiftung mit Symptomen von Botulismus." Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. Abteilung I **19**: 442-444.

## Literaturverzeichnis

- van Ermengem, E. (1897). "Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus." Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten **26**: 1-56.
- Verderio, C., O. Rossetto, et al. (2006). "Entering neurons: botulinum toxins and synaptic vesicle recycling." Embo Reports **7**(10): 995-999.
- Wenham, T. N. (2008). "Botulism: a rare complication of injecting drug use." Emergency Medicine Journal **25**(1).
- Wigginton, J. M. und P. Thill (1993). "Infant botulism - a review of the literature " Clinical Pediatrics **32**(11): 669-674.
- Wohlfarth, K., C. Muller, et al. (2007). "Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins." Clinical Neuropharmacology **30**(2): 86-94.
- Wohlleben, V. (2003). "Zivilschutz - ein allgemeiner Überblick." Berichterstattung Parlamentarische Versammlung der NATO Retrieved 21. Okt. 2008, from [http://www.bundestag.de/internat/interparl\\_orga/nato\\_pv/archiv/berichterst/143\\_cc\\_03\\_wohlleben\\_-\\_de.pdf](http://www.bundestag.de/internat/interparl_orga/nato_pv/archiv/berichterst/143_cc_03_wohlleben_-_de.pdf).
- Zilinskas, R. A. (1997). "Iraq's biological weapons - The past as future?" Jama-Journal of the American Medical Association **278**(5): 418-424.

## **9 Lebenslauf**

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

### 10 Eigene Veröffentlichungen

**Uibel S**, Groneberg DA. Clostridium botulinum und seine Toxine: Krankheitserreger und potentielle Biowaffe? Aktueller Überblick zum Stand der Wissenschaft. Im Druck.

Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg DA und **Uibel S**. Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Praktische Arbeitsmedizin 2009;17:12-18.

Zell H, Quarcoo D, Scutaru C, Vitzthum K, **Uibel S**, Schoeffel N, Mache S, Groneberg DA and Spallek M. Air pollution research: visualization of research activity using density-equalizing mapping and scientometric benchmarking procedures. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2010;5:5.

Tropp S, Vitzthum K, Mache S, Kusma B, Schöffel N, **Uibel S**, Groneberg DA, Quarcoo D. Übersicht: Morbus Alzheimer - Epidemiologie, Diagnose und Therapie. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie 2010;60:92-99.

Spallek M, Kuhn W, **Uibel S**, van Mark A, Quarcoo D. Work-related musculoskeletal disorders in the automotive industry due to repetitive work - implications for rehabilitation. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2010;5:6.

Pleger N, Vitzthum K, Quarcoo D, Spallek M, **Uibel S**, Groneberg DA. Akute Bakterielle Meningitis - Epidemiologie, Charakteristika, Klinik und Therapie Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie 2010;60:18-31.

Groneberg DA, Scutaru C, Lauks M, Takemura M, Fischer TC, Kölzow S, van Mark A, **Uibel S** et al. Mobile Air Quality Studies (MAQS) - an international project. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2010;5:8.

Grajewski S, Quarcoo D, **Uibel S**, Scutaru C, Groneberg DA, Spallek M. A Scientometric Analysis of Leukoplakia and Erythroplakia. Laryngo-Rhino-Otol 2010;89:210-215.

Gotting M, Addicks JP, **Uibel S**, Jensen AM, Groneberg DA, Quarcoo D. Pulmonary hypertension - clinical aspects, pathophysiology, diagnostic and therapy. Versicherungsmedizin 2010;62:9-15.

Donat J, Krieger E, Zunkel W, Scutaru C, Mache S, **Uibel S**, Kusma B, Vitzthum K, Quarcoo D, Groneberg DA. Epilepsie - aktueller Stand der Wissenschaft. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie 2010;60: 268-284.

#### Poster:

Dresden Symposium on Autoantibodies, September 12–15, 2007:  
Anti-ScI70 antibody levels correlate with skin and organ fibrosis in patients with systemic sclerosis – analysis from the Charité SSc cohort

**Uibel S**, Hanke K, Dähnrich C, Bruckner C, Egerer K, Hiepe F, Schlumberger W, Riemekasten G

Dresden Symposium on Autoantibodies, September 12–15, 2007:  
Antibodies against CENP-B antigen identify a subset of systemic sclerosis patients with sicca syndrome and missing lung fibrosis – analysis of the Charité SSc cohort

Hanke K, **Uibel S**, Bruckner C, Dähnrich C, Egerer K, Hiepe F, Schlumberger W, Riemekasten G

K. Conrad, E. K. L. Chan, M. J. Fritzler, U. Sack, Y. Shoenfeld, A. S. Wiik (Eds.)  
From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies  
Report on the 8th Dresden Symposium on Autoantibodies held in Dresden on September 12–15, 2007  
AUTOANTIGENS, AUTOANTIBODIES, AUTOIMMUNITY Volume 5 – 2007.

### 11 Danksagung

Ich möchte sehr herzlich Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. David Groneberg, Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die freundliche Überlassung des Themas danken, für seine exzellente Betreuung, Erreichbarkeit bei allen Fragen sowie ehrliche, vertrauensvolle und stets aufmunternde Art.

Herrn Dipl.-Ing. Christian Scutaru danke ich für die Bereitstellung und Erläuterung der verwendeten Computerprogramme und seine freundliche Hilfe bei allen technischen Fragen.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für eine wunderbare und wertvolle Bereicherung meiner Studienzeit.

Großer Dank gilt meinen Freunden, noch größerer meiner Familie, die mich Zeit meines Lebens in allen meinen Unternehmungen liebevoll, zuversichtlich und tatkräftig unterstützen und ohne die ich mein Leben und meine Studien niemals so frei und erfüllend gestalten könnte.

## 12 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Stefanie Uibel, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Clostridium botulinum und seine Toxine – szientometrische Analyse zur Relevanz als Bakterium, Therapeutikum und Biowaffe“ 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

---

Stefanie Uibel