

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle des Epstein-Barr-Virus bei der Pathogenese der
Multiplen Sklerose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Otto

aus Potsdam

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Anteilerklärung/eidesstattliche Erklärung | 3 |
| Listung neurologischer Fachzeitschriften gemäß Impact Factor | 5 |
| Publikation | 6 |
| Lebenslauf | 13 |
| Publikationsliste | 15 |
| Danksagung | 16 |

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carolin Otto, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Rolle des Epstein-Barr-Virus bei der Pathogenese der Multiplen Sklerose selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Otto C, Oltmann A, Stein A, Frenzel K, Schroeter J, Habel P, Gärtner B, Hofmann J, Ruprecht K. Intrathecal EBV antibodies are part of the polyspecific immune response in multiple sclerosis. Neurology 2011; 76:1316-1321

Beitrag im Einzelnen:

Die von mir durchgeführten Tätigkeiten umfassten zunächst die Bestimmung der Konzentration der EBV- spezifischen Antikörper im Standardhumanplasma. Es folgte die Zusammenstellung von drei Patientengruppen. Dazu wählte ich aus den Datenbanken der Virologie und der Klinik für Neurologie die entsprechenden Patienten aus. Anschließend fasste ich die jeweiligen klinischen Daten der Patienten tabellarisch zusammen.

Danach stellte ich die jeweiligen Serum-Liquor- Proben aus dem Liquorlabor am Campus Charite Mitte zusammen.

Schließlich testete ich die Serum- und Liquor- Proben der Patienten auf IgG Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus und berechnete die Antikörperindices.

Weiterhin bestimmte ich die IgG Antikörper gegen das Masernvirus in der Gruppe der Positivkontrollen sowie die IgG Antikörper gegen das Masern-, Röteln-, Herpes-simplex- und Varizella-zoster-Virus in der Gruppe der Patienten mit einem CIS bzw. einer Multiplen Sklerose und berechnete die jeweiligen Antikörperindices. Mit Hilfe der gewonnenen Werte errechnete ich den Anteil der intrathekal synthetisierten EBV- spezifischen IgG Antikörper an der Gesamtheit der intrathekal produzierten IgG Antikörper, die so genannte spezifische Fraktion (Fs). Zum Vergleich der Fs anti EBV mit der Fs für andere antivirale Antikörper, ermittelte ich die Fs anti Masern bei einer Untergruppe der CIS bzw. MS Patienten. Es folgte die Zusammenstellung und Auswertung der Ergebnisse.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME HELP

2011 JCR Science Edition

Journal Summary List

Journal Title Changes

Journals from: subject categories **CLINICAL NEUROLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 192)

Navigation: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10]

Page 1 of 10

Ranking is based on your journal and sort selections.

| Mark | Rank | Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i> | ISSN | JCR Data ⁱ | | | | | | Eigenfactor [®] Metrics ^j | |
|--------------------------|------|---|-----------|-----------------------|---------------|----------------------|-----------------|----------|-----------------|---|--------------------------------------|
| | | | | Total Cites | Impact Factor | 5-Year Impact Factor | Immediacy Index | Articles | Cited Half-life | Eigenfactor [®] Score | Article Influence [®] Score |
| <input type="checkbox"/> | 1 | LANCET NEUROL | 1474-4422 | 12969 | 23.462 | 20.598 | 5.070 | 86 | 3.8 | 0.06899 | 7.919 |
| <input type="checkbox"/> | 2 | NAT REV NEUROL | 1759-4758 | 1390 | 12.461 | 12.480 | 1.909 | 55 | 1.7 | 0.00922 | 4.928 |
| <input type="checkbox"/> | 3 | ANN NEUROL | 0364-5134 | 31352 | 11.089 | 10.644 | 2.615 | 192 | 9.0 | 0.06736 | 4.188 |
| <input type="checkbox"/> | 4 | PAIN PHYSICIAN | 1533-3159 | 2790 | 10.722 | | 1.569 | 72 | 2.7 | 0.00459 | |
| <input type="checkbox"/> | 5 | BRAIN | 0006-8950 | 38614 | 9.457 | 10.545 | 1.885 | 269 | 7.8 | 0.09964 | 3.914 |
| <input type="checkbox"/> | 6 | ACTA NEUROPATHOL | 0001-6322 | 10562 | 9.320 | 7.280 | 2.158 | 114 | 7.3 | 0.02639 | 2.328 |
| <input type="checkbox"/> | 7 | NEUROLOGY | 0028-3878 | 72475 | 8.312 | 7.634 | 1.938 | 497 | 8.7 | 0.14383 | 2.672 |
| <input type="checkbox"/> | 8 | NAT CLIN PRACT NEURO | 1745-834X | 1055 | 7.636 | 6.712 | | 0 | 4.4 | 0.00663 | 2.362 |
| <input type="checkbox"/> | 9 | ARCH NEUROL-CHICAGO | 0003-9942 | 21196 | 7.584 | 6.928 | 1.570 | 179 | 8.9 | 0.04561 | 2.479 |
| <input type="checkbox"/> | 10 | SLEEP MED REV | 1087-0792 | 2482 | 6.931 | 7.543 | 1.972 | 36 | 5.7 | 0.00799 | 2.655 |
| <input type="checkbox"/> | 11 | ALZHEIMERS DEMENT | 1552-5260 | 1888 | 6.373 | | 4.803 | 61 | 2.7 | 0.00865 | |
| <input type="checkbox"/> | 12 | NEUROTHERAPEUTICS | 1933-7213 | 1524 | 6.008 | | 0.615 | 65 | 3.0 | 0.00838 | |
| <input type="checkbox"/> | 13 | PAIN | 0304-3959 | 29045 | 5.777 | 6.428 | 1.293 | 335 | 8.8 | 0.04726 | 1.870 |
| <input type="checkbox"/> | 14 | STROKE | 0039-2499 | 48243 | 5.729 | 6.468 | 1.221 | 592 | 8.0 | 0.10596 | 2.181 |
| <input type="checkbox"/> | 15 | NEURO-ONCOLOGY | 1522-8517 | 3048 | 5.723 | 5.884 | 1.200 | 130 | 3.4 | 0.01253 | 1.935 |
| <input type="checkbox"/> | 16 | BIPOLAR DISORD | 1398-5647 | 3786 | 5.289 | 5.042 | 0.414 | 70 | 4.7 | 0.01177 | 1.360 |
| <input type="checkbox"/> | 17 | SLEEP | 0161-8105 | 12587 | 5.051 | 5.735 | 0.921 | 178 | 7.6 | 0.02874 | 1.877 |
| <input type="checkbox"/> | 18 | CURR OPIN NEUROL | 1350-7540 | 4148 | 4.936 | 5.027 | 0.821 | 84 | 5.3 | 0.01404 | 1.720 |
| <input type="checkbox"/> | 19 | J PAIN | 1526-5900 | 4452 | 4.926 | 4.790 | 0.777 | 148 | 4.1 | 0.01698 | 1.462 |
| <input type="checkbox"/> | 20 | CNS DRUGS | 1172-7047 | 2853 | 4.795 | 4.334 | 0.915 | 71 | 5.1 | 0.00764 | 1.161 |

Journals 1 - 20 (of 192)

Navigation: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10]

Page 1 of 10

Intrathecal EBV antibodies are part of the polyspecific immune response in multiple sclerosis

1. C. Otto,
2. A. Oltmann, MD,
3. A. Stein, MD,
4. K. Frenzel, MSc,
5. J. Schroeter, MD,
6. P. Habbel,
7. B. Gärtner, MD,
8. J. Hofmann, PhD* and
9. K. Ruprecht, MD*

1. From the Departments of Neurology (C.O., P.H., K.R.), Virology (A.O., A.S., K.F., J.H.), and Ophthalmology (J.S.), Charité-University Medicine Berlin, Berlin; and Institute of Virology (B.G.), Saarland University Hospital, Homburg, Germany.
1. Address correspondence and reprint requests to Dr. Klemens Ruprecht, Klinik für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
klemens.ruprecht@charite.de
1. * These authors contributed equally to this work.

<http://www.neurology.org/content/80/11/1069.1.extract>

Lebenslauf

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

Publikationen:

- 1 Otto C, Oltmann A, Stein A, Frenzel K, Schroeter J, Habel P, Gärtner B, Hofmann J, Ruprecht K. Intrathecal EBV antibodies are part of the polyspecific immune response in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76:1316-1321.

Impact Factor: 8,31

- 2 Deuschle K, Hofmann J, Otto C, Bellmann-Strobl J, Scherner O, Klumbies K, Schneider E, Broddack J, Paul F, Ruprecht K. Are there Epstein-Barr virus seronegative patients with multiple sclerosis? *Mult Scler.* [Epub ahead of print 10 Jan 2013. DOI: 10.1177/1352458512472751].

Impact Factor: 4,255

Danksagung

Ich danke meinem Betreuer PD Dr. Klemens Ruprecht für die Überlassung des Themas, die umfassende Unterstützung und die gewonnenen Einblicke in die wissenschaftliche Arbeit.

Herrn PD Dr. Jörg Hofmann gebührt Dank für die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen im virologischen Labor und die sehr gute Betreuung bei allen Versuchen.

Mit Rat und Tat standen mir auch Dipl.-Biol. Katrin Frenzel, Dr. Anke Oltmann, Dr. Angela Stein und Gabriele Kerger zur Seite. Dafür meinen herzlichsten Dank. Meiner Familie danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung, durch die Studium und Promotion möglich wurden.