

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
sowie dem
Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

DISSERTATION

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jakob Kreye

aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 08.12.2017

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	3
1.1.	Abstrakt (Deutsch)	3
1.2.	Abstrakt (Englisch)	5
2	Eidesstattliche Versicherung	7
3	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	8
4	Auszug aus der Journal Summary List	9
5	Druckexemplar der ausgewählten Publikation	10
6	Lebenslauf	23
7	komplette Publikationsliste	27
8	Danksagung	28

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

1 Abstrakt

1.1. Abstrakt (Deutsch)

Die Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor(NMDAR)-Enzephalitis ist die häufigste Form autoimmun vermittelter Hirnentzündungen. Die PatientInnen entwickeln typischerweise zunächst psychotische Veränderungen wie inhaltliche Denkstörungen und Halluzinationen und in der Folge neurologische Symptome, wie Bewusstseinsstörungen, Dyskinesien, epileptische Anfälle, autonome Dysregulationen und zentrale Hypoventilation. Der Nachweis von Antikörpern gegen die NR1-Untereinheit des NMDAR im Liquor gilt als wichtigstes Diagnosekriterium. Bisherige Arbeiten mit extrahiertem Gesamt-Immunglobulin aus Liquor und Serum von PatientInnen zeigten Störungen der synaptischen Funktion in vitro und in vivo. Der Einfluss weiterer möglicher Autoantikörper konnte dabei nicht ausgeschlossen werden und der Beweis für die Pathogenität NR1-spezifischer Antikörper war bisher ausstehend.

Dazu generierten wir monoklonale rekombinante humane Antikörper aus Liquorproben von acht Patientinnen mit NMDAR-Enzephalitis. Wir isolierten einzelne Gedächtnis-B-Zellen sowie Plasmazellen mittels Durchflusszytometrie. Die variablen Regionen der für die schweren und leichten Immunglobulinketten kodierenden Genabschnitte amplifizierten mittels Polymerase-Kettenreaktion. Diese klonierten wir in Vektoren, die den konstanten Genabschnitt humaner Antikörper enthalten. Mit dem jeweiligen Vektorenpaar aus schwerer und leichter Immunglobulinkette co-transfizierten wir menschliche embryonale Nierenzellen (HEK-Zellen) und gewannen aus dem Kulturmedium die monoklonalen Antikörper.

Sechs Prozent der generierten rekombinanten humanen Antikörper zeigten eine Reaktivität auf NR1-transfizierten HEK-Zellen, ebenso das für NR1-spezifische Antikörper typische Färbemuster auf hippocampalen Neuronen und auf Mäusehirnschnitten. Alle NR1-spezifischen Antikörper waren vom IgG-Isotyp, sie ließen sich aus Plasmazellen sowie Gedächtnis-B-Zellen isolieren. Letztere könnten als Ausgangspunkt möglicher späterer Rezidive klinisch relevant sein. Einige der NR1-spezifischen Antikörper zeigten eine klonale Expansion mit 100 Prozent identischen Klonen und wiesen wenige somatische Hypermutationen auf, was auf

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

eine kürzlich stattgefundene periphere Immunreaktion hindeutet. Wir fanden zudem drei völlig unmutierte NR1-spezifische Antikörper („naturally occurring antibodies“), was bei diesen Patientinnen eine unvollständige Immuntoleranz gegenüber NR1 nahelegt. Auf hippocampalen Neuronen führte die Inkubation mit monoklonalen NR1-spezifischen Antikörpern zu einer Senkung der NMDAR-Dichte sowie zu einer Reduktion der NMDAR-spezifischen Ströme. Nach intravenösen Injektionen in Mäuse ließ sich eine Anreicherung der Antikörper im Hippocampus und Kleinhirn nachweisen.

Für über 95 Prozent der nicht NR1-bindenden Antikörper zeigte sich eine spezifische Reaktivität auf Mäusehirnschnitten, unter anderem an neuronalen Oberflächen, an Gliazellen und an Endothel.

Mit diesen Daten konnten wir nachweisen, dass monoklonale NR1-spezifische Antikörper allein neurotoxisch sind. Damit ist jeder Nachweis dieser Autoantikörper als ein Risikofaktor für neuropsychiatrische Symptome anzusehen. In zukünftigen Arbeiten gilt es zu klären, ob das Vorhandensein verschiedener NR1-spezifischer Antikörper prognostisch relevant ist und ob weitere Autoantikörper zur Pathophysiologie beitragen.

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

1.2. Abstrakt (Englisch)

The anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is the most common form of autoimmune mediated brain inflammation. Typically patients initially develop psychotic changes such as substantive thought disorders and hallucinations, followed by neurological symptoms like impaired consciousness, dyskinesia, seizures, autonomic dysregulations and central hypoventilation. The detection of antibodies against the NR1 subunit of the NMDAR in the cerebrospinal fluid (CSF) is the most important diagnostic criterion. Previous works with extracted whole immunoglobulins from patients' CSF and serum have shown synaptic dysfunction in vitro and in vivo. Thereby an influence of further possible autoantibodies could not be eliminated and the proof of pathogenicity of NR1-specific antibodies was pending.

Therefore we generated monoclonal recombinant human antibodies from CSF samples from eight patients with NMDAR encephalitis. We isolated single memory B cells and plasma cells via flow cytometry. The variable gene regions coding the heavy and light immunoglobulin chains were amplified by polymerase chain reaction. These were cloned into vectors, containing the constant gene sequence of human antibodies. We co-transfected human embryonic kidney (HEK) cells with the respective pair of heavy and light immunoglobulin chains and harvested monoclonal antibodies from the culture medium.

Six percent of the generated monoclonal recombinant human antibodies showed reactivity to NR1-transfected HEK cells, likewise the typical NR1-specific staining pattern on hippocampal neurons and mouse brain sections. All NR1-specific antibodies were from the IgG isotype and have been isolated from plasma cells as well as memory B cells. Last-mentioned ones might be clinically relevant as possible origin of future relapses. Several of the NR1-specific antibodies showed clonal expansion with 100 percent identical clones and few somatic hypermutations, indicating a recent peripheral immune reaction. Furthermore we found three completely unmutated NR1-specific antibodies („naturally occurring antibodies“), suggesting incomplete immune tolerance against NR1 in these patients. Incubating hippocampal neurons with monoclonal NR1-specific antibodies caused a reduction of the NMDAR density and NMDAR-specific currents. After intravenous injections into

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

mice, antibody enrichment in the hippocampus and cerebellum was detected. More than 95 percent of the non-NR1-binding antibodies showed specific reactivity on mouse brain sections, amongst others to neuronal surfaces, glia cells and endothelium.

With these data we proved that monoclonal NR1-specific antibodies alone are neurotoxic. Therewith, any detection of these autoantibodies needs to be considered as a risk factor for neuro-psychiatric symptoms. Future work will clarify whether the presence of different NR1-specific antibodies is of prognostic relevance and whether further autoantibodies contribute to the pathophysiology.

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jakob Kreye, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis“ 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.“

22.05.2017

Unterschrift

3 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Kreye J, Wenke NK, Chayka M, Leubner J, Murugan R, Maier N, Jurek B, Ly LT, Brandl D, Rost BR, Stumpf A, Schulz P, Radbruch H, Hauser AE, Pache F, Meisel A, Harms L, Paul F, Dirnagl U, Garner C, Schmitz D, Wardemann H, Prüss H:

“Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis.”,

Brain, 2016 Oct;139(Pt 10):2641-2652. Epub 2016 Aug 20.

Anteile an der oben genannten Publikation:

Erstellung und Pflege einer Datenbank der Studienteilnehmer(-innen); Gewinnung der Patientenproben; Transport, Aufbereitung und Lagerung der Patientenproben; Etablierung der Methodik im Labor der Arbeitsgruppe; Erstellung der Studienprotokolle; Durchführung der durchflusszytometrischen Experimente, mehrheitliche Durchführung der molekularbiologischen Experimente inklusive PCR und Klonierung; Analyse und Aufarbeitung der Sequenzierungsdaten; federführende Auswertung und Interpretation des Datensatzes sowie Erstellung des Manuskripts inklusive der Abbildungen und Tabellen.

Unterschrift, Datum und Stempel

PD Dr. med. Harald Prüss (betreuender Hochschullehrer)

Jakob Kreye (Doktorand)

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

4 Auszug aus der Journal Summary List
(ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Ranking ⓘ

For 2015, the journal **BRAIN** has an Impact Factor of **10.103**.

This table shows the ranking of this journal in its subject categories based on Impact Factor.

Category Name	Total Journals in Category	Journal Rank in Category	Quartile in Category
CLINICAL NEUROLOGY	193	5	Q1
NEUROSCIENCES	256	12	Q1

Journal Summary List Journal Title
 Journals from: **subject categories CLINICAL NEUROLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)
 Sorted by: **Impact Factor** ▼ [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 193) Page
 Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <small>(linked to journal information)</small>	ISSN	JCR Data ⓘ						Eigenfactor® Metrics ⓘ	
				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	21460	23.468	23.736	6.100	90	5.8	0.06594	9.583
<input type="checkbox"/>	2	NAT REV NEUROL	1759-4758	5336	18.418	17.358	3.404	52	3.6	0.02762	6.666
<input type="checkbox"/>	3	ALZHEIMERS DEMENT	1552-5260	7019	11.619	13.938	2.489	135	3.8	0.02775	4.520
<input type="checkbox"/>	4	ACTA NEUROPATHOL	0001-6322	14701	11.360	10.616	2.743	109	6.7	0.03692	4.062
<input checked="" type="checkbox"/>	5	BRAIN	0006-8950	46207	10.103	10.545	2.320	259	8.9	0.08378	4.110
<input type="checkbox"/>	6	ANN NEUROL	0364-5134	32995	9.638	10.880	2.277	177	>10.0	0.05944	4.357
<input type="checkbox"/>	7	JAMA NEUROL	2168-6149	3176	8.230	8.236	2.451	144	1.9	0.01718	3.350
<input type="checkbox"/>	8	NEUROLOGY	0028-3878	76804	8.166	8.092	1.818	589	>10.0	0.11813	3.016
<input type="checkbox"/>	9	NEURO-ONCOLOGY	1522-8517	7364	7.371	7.030	1.576	165	3.9	0.02475	2.168
<input type="checkbox"/>	10	SLEEP MED REV	1087-0792	4392	7.341	9.636	2.375	48	6.6	0.01033	3.450
<input type="checkbox"/>	11	NEUROSCIENTIST	1073-8584	4096	7.295	7.609	1.977	44	6.9	0.01008	2.899
<input type="checkbox"/>	12	J NEUROL NEUROSUR PS	0022-3050	26259	6.431	5.577	2.276	185	>10.0	0.03284	2.018
<input type="checkbox"/>	13	CEPHALALGIA	0333-1024	7906	6.052	4.363	1.333	132	7.8	0.01187	1.140
<input type="checkbox"/>	14	MOVEMENT DISORD	0885-3185	19896	6.010	5.366	1.694	242	7.0	0.04014	1.744
<input type="checkbox"/>	15	STROKE	0039-2499	57427	5.787	6.308	1.320	556	8.8	0.09772	2.217
<input type="checkbox"/>	16	EPILEPSY CURR	1535-7597	571	5.615	3.085	1.778	9	5.5	0.00159	1.120
<input type="checkbox"/>	17	PAIN	0304-3959	32930	5.557	6.244	1.119	269	>10.0	0.04647	2.053
<input type="checkbox"/>	18	BRAIN PATHOL	1015-6305	4403	5.256	4.485	1.026	77	7.5	0.00877	1.547
<input type="checkbox"/>	19	ALZHEIMERS RES THER	1758-9193	1164	5.197	5.126	0.921	76	2.5	0.00537	1.725
<input type="checkbox"/>	20	CNS DRUGS	1172-7047	3755	4.910	4.692	0.580	81	6.1	0.00814	1.395

Journal Summary List Journal Title
 Journals from: **subject categories NEUROSCIENCES** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)
 Sorted by: **Impact Factor** ▼ [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 256) Page
 Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <small>(linked to journal information)</small>	ISSN	JCR Data ⓘ						Eigenfactor® Metrics ⓘ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	NAT REV NEUROSCI	1471-003X	33792	29.298	35.142	5.603	58	8.0	0.07244	16.183
<input type="checkbox"/>	2	BEHAV BRAIN SCI	0140-525X	7873	20.415	23.842	1.700	10	>10.0	0.01286	11.186
<input type="checkbox"/>	3	TRENDS COGN SCI	1364-6613	21382	17.850	23.872	2.444	72	8.6	0.04719	10.507
<input type="checkbox"/>	4	NAT NEUROSCI	1097-6256	51112	16.724	16.874	4.100	221	7.8	0.15468	9.141
<input type="checkbox"/>	5	ANNU REV NEUROSCI	0147-006X	13125	14.265	22.563	3.000	21	>10.0	0.02068	11.493
<input type="checkbox"/>	6	NEURON	0896-6273	78507	13.974	16.092	2.927	385	8.3	0.22223	8.421
<input type="checkbox"/>	7	MOL PSYCHIATR	1359-4184	15797	13.314	13.274	2.892	167	5.6	0.04440	4.877
<input type="checkbox"/>	8	PROG NEUROBIOL	0301-0082	11877	13.177	11.181	1.318	44	9.7	0.02031	3.730
<input type="checkbox"/>	9	TRENDS NEUROSCI	0166-2236	18656	12.504	13.470	2.464	69	>10.0	0.03012	5.928
<input type="checkbox"/>	10	ACTA NEUROPATHOL	0001-6322	14701	11.360	10.616	2.743	109	6.7	0.03692	4.062
<input type="checkbox"/>	11	BIOL PSYCHIAT	0006-3223	42289	11.212	10.799	3.653	190	8.1	0.07406	3.724
<input type="checkbox"/>	12	BRAIN	0006-8950	46207	10.103	10.545	2.320	259	8.9	0.08378	4.110
<input type="checkbox"/>	13	ANN NEUROL	0364-5134	32995	9.638	10.880	2.277	177	>10.0	0.05944	4.357
<input type="checkbox"/>	14	J PINEAL RES	0742-3098	6914	9.314	7.140	2.391	87	6.1	0.00779	1.142
<input type="checkbox"/>	15	FRONT NEUROENDOCRIN	0091-3022	3407	8.852	9.045	1.297	37	6.5	0.00725	3.054
<input type="checkbox"/>	16	NEUROSCI BIOBEHAV R	0149-7634	18522	8.580	10.504	1.498	233	6.2	0.04521	3.615
<input type="checkbox"/>	17	CEREB CORTEX	1047-3211	26911	8.285	7.881	1.423	409	7.1	0.06806	3.376
<input type="checkbox"/>	18	SLEEP MED REV	1087-0792	4392	7.341	9.636	2.375	48	6.6	0.01033	3.450
<input type="checkbox"/>	19	NEUROSCIENTIST	1073-8584	4096	7.295	7.609	1.977	44	6.9	0.01008	2.899
<input type="checkbox"/>	20	MOL NEURODEGENER	1750-1326	2312	6.510	5.599	0.523	65	4.1	0.00933	1.966

5 Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Brain. Volume 139 (Issue 10): 1 October 2016.

“Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis.”

Kreye J, Wenke NK, Chayka M, Leubner J, Murugan R, Maier N, Jurek B, Ly LT, Brandl D, Rost BR, Stumpf A, Schulz P, Radbruch H, Hauser AE, Pache F, Meisel A, Harms L, Paul F, Dirnagl U, Garner C, Schmitz D, Wardemann H, Prüss H.

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Der Originalartikel wird aufgrund von Urheberrechtsrichtlinien des Verlages in der elektronischen Version nicht veröffentlicht, ist aber einsehbar unter:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww208>

6 Lebenslauf

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

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

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

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

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

Repertoireanalyse monoklonaler Antikörper
des Liquors von Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

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

7 komplette Publikationsliste

Kreye J, Wenke NK, Chayka M, Leubner J, Murugan R, Maier N, Jurek B, Ly LT, Brandl D, Rost BR, Stumpf A, Schulz P, Radbruch H, Hauser AE, Pache F, Meisel A, Harms L, Paul F, Dirnagl U, Garner C, Schmitz D, Wardemann H, Prüss H: "Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis", *Brain*, 2016 Oct;139(Pt 10):2641-2652. Epub 2016 Aug 20; Impakt Faktor 10,1.

Kreye J, Wenke NK, Garner C, Wardemann H, Prüss H: "Reply: In vitro effects of a human monoclonal antibody against the N-methyl-d-aspartate receptor", *Brain*. 2017 Feb; 140(Pt 2). Epub 2016 Nov 17; Impakt Faktor 10,1.

8 Danksagung

„Dankbarkeit ist das Gedächtnis des Herzens.“

Jean-Baptiste Massillon

In diesem Sinne danke und erinnere ich. Dies gilt ...

... insbesondere meiner Familie und allen voran meiner Freundin Anna für die Unterstützung, das Verständnis und das Ermöglichen der Freiräume für die vielen Stunden im Labor und am Schreibtisch.

... meinem Doktorvater PD Dr. med. Harald Prüß für die enge individuelle Betreuung, das geschenkte Vertrauen, die ausführlichen Diskussionen, die Möglichkeit zum Umsetzen eigener Ideen und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

... Jonas Leubner, der zeitgleich in unserer Arbeitsgruppe promovierte, für die zahlreiche Zuarbeit, die bereichernden Ideen und vor allem anderen der sehr guten Freundschaft, die in dieser Zeit entstanden ist.

... allen beteiligten Kolleginnen und Kollegen im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), an der Charité Universitätsmedizin sowie am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) für die ausgiebige Unterstützung und die bereichernden Diskussionen.

.. der Studienstiftung des deutschen Volkes e.V. für die finanzielle Förderung meines Studiums, im Speziellen der Verlängerung für die Promotionssemester und damit dem Ermöglichen der intensiven Forschungsarbeit.

Vielen Dank!