

Aus dem Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Über die Anwendung der Ultrahochfeld-  
Magnetresonanztomographie zur Detektion verschiedener  
Läsionsmuster bei Patienten mit Multipler Sklerose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ivan Bozin  
aus Smederevo

Datum der Promotion: 09.09.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstracts .....</b>	<b>4</b>
1.1 Abstrakt auf Deutsch.....	4
1.2 Abstract in English.....	6
<b>2. Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung.....</b>	<b>8</b>
2.1 Eidesstattliche Versicherung.....	8
2.2 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation .....	9
<b>3. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM) .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Druckexemplar der ausgewählten Publikation .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.....</b>	<b>27</b>
<b>6. Vollständige Publikationsliste .....</b>	<b>29</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>31</b>

## **Abkürzungsverzeichnis:**

AAN	American Academy of Neurology
B.U.F.F.	Berlin Ultrahigh Field Facility
FLASH	Fast low angle shot
MR	Magnetic resonance/ Magnetresonanz
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sclerosis/ Multiple Sklerose
SWI	Susceptibility weighted imaging
T	Tesla
URM	Uniform Requirements for Manuscripts
W	Weighted

# 1. Abstracts

## 1.1 Abstrakt auf Deutsch

Einführung: Verschiebungen der Phase des MR Signals in der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) können zusätzliche Informationen über die Mikrostruktur des Hirngewebes erbringen. Dies kann durch Sequenzen erzielt werden, welche suszeptibilitätsinduzierte Phasenalternationen darstellen. Der Ursprung dieser Veränderungen bleibt allerdings spekulativ, da Phasenverschiebungen der weißen Substanz von mehreren Variablen beeinflusst werden, unter anderem dem Grad der Myelinisierung und dem Eisengehalt. Auch Veränderungen der Struktur von Axonen und Myelinscheiden können Phasenverschiebungen hervorrufen. Phasenveränderungen, die sich als dünner Rand von Läsionen darstellen wurden mit inflammatorischer Aktivität assoziiert. Es wird angenommen, dass verschiedene Muster von Phasenveränderungen verschiedenen Erkrankungsstadien zugeteilt werden.

In dieser Querschnittsstudie wurden Phasenveränderungen bei MS Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer in hochauflösenden, suszeptibilitätsgewichteten (SWI)-gefilterten Phasenbildern in der 7 Tesla (T) MRT untersucht.

Methodik: Eine 7T MRT wurde bei 17 Patienten mit MS oder Klinisch Isoliertem Syndrom mit kurzer (<60 Monate) Krankheitsdauer und 11 MS Patienten mit langer (>60 Monate) Krankheitsdauer durchgeführt. Ultrahochfeld-MRT Aufnahmen wurden mittels eines Ganzkörper 7 Tesla MR-Tomographen akquiriert. Das Akquisitionsprotokoll umfasste 2D T2\* gewichtete fast low angle shot (FLASH), 3D T1 gewichtete magnetisation prepared rapid gradient echo (MPRAGE), 2D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) und 3D Gradientenecho, flusskompensierte suszeptibilitätsgewichtete Bilder (SWI). Aus der SWI Sequenz konnten Magnitude, SWI-gefilterte Phasenbilder und Rekonstruktionen generiert werden. Schließlich wurde die Morphologie und Sichtbarkeit der Läsionen mit einer Größe von mindestens 5mm Durchmesser in den erhobenen MR-Sequenzen untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 192 MS-Läsionen in der T2\*gewichteten FLASH gefunden, deren Durchmesser mehr als 5mm betrug. Von diesen zeigten 126 (65.6%) Phasenverschiebungen, weshalb sie von der normal erscheinenden weißen Substanz abgegrenzt werden konnten. Anschließend wurde ein Quotient von Läsionen, welche sichtbar in der Phase waren im Verhältnis zur Anzahl der T2\* gewichteten Läsionen für jeden Patienten ermittelt. Patienten mit langer Krankheitsdauer wiesen eine signifikant reduzierte Sichtbarkeit der Läsionen in der Phase (Mittelwert±Standardabweichung 51±37%, Spannweite 0-100%) auf, verglichen mit Patienten mit kurzer Krankheitsdauer (Mittelwert± Standardabweichung 90±19.5%, Spannweite 50-100%,  $p=0.003$ ). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Größe der Läsionen und der Sichtbarkeit in der Phasensequenz ( $p=0.825$ ).

Diskussion: Trotz Limitationen (kleines Patientenkollektiv und Querschnitts-Studiendesign) konnte diese Studie unterschiedliche Muster von Phasenalterationen in MS-Patienten identifizieren, da sich die Sichtbarkeit von Läsionen in der Phasensequenz von MS Patienten mit kurzer und langer Krankheitsdauer unterscheiden. Zukünftige longitudinale Studien sollten überprüfen, inwiefern Phasenalterationen innerhalb von MS-Läsionen Aufschluss über den Aktivitätszustand der Läsion geben.

## 1.2 Abstract in English

Introduction: Magnetic resonance (MR) phase imaging may provide additional information on brain tissue microstructure by visualizing susceptibility induced phase alternations. The origin of these signal changes, however, remains speculative, since the MR phase of the white matter is determined by multiple variables, including the degree of myelination, the iron content and changes of the structural parenchymal integrity of axons and myelin bundles. Thin, rim-like phase changes around MS lesions were correlated with inflammatory activity and phase changes indicative of multiple sclerosis (MS) lesions preceding alterations in the MR magnitude signal were reported. Hence, it was hypothesized that the MR phase shifts during MS lesion evolution. According to this hypothesis, different patterns of phase changes should be detectable in different MS disease stages.

Therefore, we compared phase changes of susceptibility weighted imaging (SWI)-filtered phase images in MS patients with different disease duration in a cross-sectional 7 Tesla (T) MR imaging (MRI) study.

Methods: 17 MS or clinically isolated syndrome patients with short (<60 months) and 11 patients with long (>60 months) disease duration underwent 7T MRI.

Ultrahigh field MR images were acquired using a 7T whole body MR scanner. The imaging protocol included 2D T2\*-weighted (w) fast low angle shot (FLASH), 3D T1w magnetisation prepared rapid gradient echo (MPRAGE), 2D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) and 3D gradient echo flow-compensated susceptibility weighted imaging (SWI) which yielded magnitude, SWI filtered phase and reconstructed SWI images. Morphology and visibility of lesions larger than 5mm were subsequently analyzed side-by-side on 2D T2\*w fast low angle shot (FLASH) and 3D gradient echo flow-compensated SWI. The SWI yielded magnitude, SWI-filtered phase and reconstructed SWI images.

Results: We visualized 192 MS lesions on T2\*w images that were larger than 5mm in

diameter. Of these, 126 lesions (65.6%) were characterized by phase changes and hence could be differentiated against the surrounding normal appearing white matter on phase images. Next, a score was calculated for each patient by dividing the number of lesions visible on phase by the number of lesions on T2\*w images. Patients with longer disease duration had a significantly reduced proportion of lesions showing phase alterations (mean±SD 51±37%, range 0-100%) compared to patients with short disease duration (mean±SD 90±19.5%, range 50-100%, p=0.003). Lesion size was not related to the visibility of phase alterations (p=0.825).

Conclusion: Despite limitations (small sample size and cross-sectional study design) this study identified different patterns of phase changes in lesions of MS patients. These patterns were distinctive in patients with short compared to long lasting disease. Longitudinal studies are warranted to prove that MR phase imaging is useful in determining the activity and the developmental stage of individual MS plaques.

## 2. Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung

### 2.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ivan Bozin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Über die Anwendung der Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographie zur Detektion verschiedener Läsionsmuster bei Patienten mit Multipler 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](http://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

## 2.2 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

### **Publikation :**

#### ***Autoren:***

Ivan Bozin, Yulin Ge, Joseph Kuchling, Petr Dusek, Sanjeev Chawla, Lutz Harms, Klemens Ruprecht, Thoralf Niendorf, Friedemann Paul, Ilya Kister, Tim Sinnecker, Jens Wuerfel.

#### ***Titel:***

**Magnetic resonance phase alterations in multiple sclerosis patients with short and long disease duration**

#### ***Journal:***

PLoS ONE 2015; 10(7): e0128386

doi: 10.1371/journal.pone.0128386

#### ***Online-Veröffentlichung:***

17. Juli 2015

**Eigenanteil an der Publikation:** 70%

#### **Beitrag im Einzelnen:**

Durch folgende Beiträge konnte ich die Erstautorenschaft dieser Publikation erwerben:

##### 1. Studienkonzept:

Diese Publikation wurde in Zusammenarbeit der oben genannten Autoren am Klinischen Forschungszentrum des NeuroCure Clinical Research Centers an der Charité-Universitätsmedizin Berlin und unter der Leitung von Prof. Dr. med. Friedemann Paul erstellt. Dabei erarbeitete ich, Ivan Bozin, zusammen mit Prof. Dr. med.

Friedemann Paul, Dr. med. Jens Würfel, Dr. med. Tim Sinnecker, Prof. Yulin Ge, Sanjeev Chawla und Prof. Ilya Kister das Studienkonzept und das Studiendesign.

## 2. Erwerb von Patientendaten:

Die Durchführung der MRT-Aufnahmen fand an der Berlin Ultrahigh Field Facility (B.U.F.F.) am Campus Berlin-Buch statt, welches unter der Leitung von Prof. Dr. Thoralf Niendorf steht. Hierbei war ich bei der Untersuchung eines Großteiles der MS Patienten im Zeitraum von April 2011 bis November 2013 anwesend. Zusätzlich konnte ich, unterstützt vom Herrn Joseph Kuchling und unter der Aufsicht von Dr. med. Jan Dörr, Prof. Dr. Friedemann Paul, Dr. Tim Sinnecker und Dr. Jens Würfel wesentliche Hilfe bei der Betreuung der Patienten und Durchführung der Studien leisten. Außerdem konnte ich direkt an der MRT-Sequenzauswahl und der direkten Überprüfung der entstandenen Bilder teilnehmen.

## 3. Zusammentragung von MRT-Daten und von klinischen Patientendaten:

Die Zusammentragung von relevanten MRT-Daten als auch von vorhandenen klinischen Daten der im Rahmen dieser Studie untersuchten MS-Patienten an Hand von Patientenakten und Patientengesprächen wurde von mir selbständig, mit der Unterstützung von verschiedenen Studienschwestern und Herrn Joseph Kuchling im NeuroCure Clinical Research Center vorgenommen.

## 4. Auswertung des MRT-Datensatzes:

Die Auswertung der entsprechenden Ultrahochfeld-MRT-Daten habe ich im Zeitraum zwischen August 2013 und November 2013 mithilfe der OsiriX-MRT-DICOM-Auswertungssoftware (OsiriX Foundation, Geneva, Schweiz, Version 4.0) selbständig durchgeführt, u.a. die Quantifizierung der Läsionen, den Vergleich dieser Läsionen in allen ausgewerteten Sequenzen sowie die Beurteilung von Morphologie und Verteilung der MS Läsionen.

#### 5. Statistische Datenanalyse:

Alle statistischen Analysen sowie die statistische Bewertung der publikationsfähigen Ergebnisse wurden von mir mithilfe der Statistik-Software SPSS (Version 20, IBM, Somers, NY, USA) und mit Unterstützung von Dr. Sinnecker vorgenommen.

#### 6. Erstellung des Manuskripts:

Das Erstellen der ersten Fassung des Manuskriptes wurde von mir selbstständig durchgeführt. Weitere Bearbeitungen und Verbesserungen am Manuskript wurden durch die Gesamtheit der Coautoren, zusammen mit mir, durchgeführt, wobei insbesondere Dr. Sinnecker, Dr. Würfel und Prof. Dr. Paul maßgeblich dazu beitrugen. An dem Prozess der Weiterverarbeitung und Verfeinerung des Manuskripts nahm ich stets teil. Die vorläufige sowie finale Einreichung des Manuskripts beim oben genannten Journal erledigte ich selbst.

#### 7. Erstellen von Tabellen und Abbildungen

Schließlich war ich bei der Erstellung aller Tabellen und Abbildungen der genannten Publikation federführend, wobei ich technische Hilfe vom Herrn Joseph Kuchling erhielt. Die Abbildungen und Tabellen habe ich zunächst selbstständig erstellt. Nach der Kontrolle durch Dr. Würfel, Dr. Sinnecker und Prof. Dr. Paul sowie durch Anmerkungen der Reviewer des Journals „PLoS One“ wurden die Abbildungen ebenfalls von mir zusätzlich verändert.

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

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

### 3. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Nach den "Journal Citation Reports" aus dem Jahr 2014 ist das Journal "PLoS One (PLoS ONE)" im Fachbereich "Multidisciplinary Sciences" auf Rang 8 von insgesamt 56 nach Impact Factor sortierten Journalen des entsprechenden Fachgebietes gelistet und liegt damit innerhalb der obersten 30 % (Abbildung 1).

Das Journal "PLoS One" verfügt über einen Impact Factor von **3,234**, einen Eigenfaktor von **1,53547** (Abbildung 2) und gehört damit zu den „Topjournals“.

 **Rank in Category: PLoS One**

---

**Journal Ranking** ⓘ

For **2014**, the journal **PLoS One** has an Impact Factor of **3.234**.

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
MULTIDISCIPLINARY SCIENCES	56	8	Q1

---

Abbildung 1. Das Journal PLoS One (PLoS ONE) befindet sich auf Rangnummer 8 von 56 nach Impact Factor geordneten Journals im Fachbereich "Multidisciplinary Sciences". (<http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR>, 02.10.2015)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>j</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>j</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">NATURE</a>	0028-0836	617363	41.456	41.296	9.585	862	>10.0	1.50140	21.947
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">SCIENCE</a>	0036-8075	557558	33.611	35.263	7.221	828	>10.0	1.22419	17.874
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">NAT COMMUN</a>	2041-1723	39396	11.470	11.904	1.706	2788	1.9	0.26374	5.720
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">P NATL ACAD SCI USA</a>	0027-8424	586144	9.674	10.563	1.967	3579	8.4	1.41892	4.730
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">SCI REP-UK</a>	2045-2322	22336	5.578	5.597	0.722	3931	1.7	0.11490	2.073
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">ANN NY ACAD SCI</a>	0077-8923	45541	4.383	3.838	1.106	246	9.9	0.06678	1.368
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">J.R. SOC INTERFACE</a>	1742-5689	7717	3.917	4.650	0.680	344	4.4	0.03090	1.699
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">PLOS ONE</a>	1932-6203	332716	3.234	3.702	0.489	30040	2.7	1.53547	1.208
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">P JPN ACAD B-PHYS</a>	0386-2208	1080	2.652	3.096	0.182	33	5.2	0.00350	1.008
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">P ROY SOC A-MATH PHY</a>	1364-5021	17231	2.192	2.372	0.405	220	>10.0	0.01869	1.214
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">PHILOS T R SOC A</a>	1364-503X	13391	2.147	3.038	1.287	293	8.4	0.03101	1.287
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">PEERJ</a>	2167-8359	655	2.112	2.112	0.350	471	1.3	0.00277	0.751
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">NATURWISSENSCHAFTEN</a>	0028-1042	6500	2.098	2.076	0.361	122	>10.0	0.00748	0.730
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">P ROMANIAN ACAD A</a>	1454-9069	256	1.658	0.927	0.102	49	2.2	0.00078	0.198
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">CHINESE SCI BULL</a>	1001-6538	10429	1.579	1.519	0.285	632	6.6	0.01998	0.414
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">JOVE-J VIS EXP</a>	1940-087X	4551	1.325		0.201	941	3.3	0.02284	
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">FRACTALS</a>	0218-348X	650	1.220	0.702	0.444	27	>10.0	0.00068	0.226
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">INT J BIFURCAT CHAOS</a>	0218-1274	4576	1.078	1.113	0.233	219	8.5	0.00851	0.389
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">SCI AM</a>	0036-8733	4738	1.070	1.373	0.231	108	>10.0	0.00512	0.664
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">COMPLEXITY</a>	1076-2787	608	1.041	1.342	0.514	37	8.4	0.00104	0.430

Abbildung 2. Auszug aus der Journal Summary List: Rang 1-20 nach Impact Factor der Kategorie "Multidisciplinary Sciences". "PLoS One (PLoS ONE)" befindet sich auf Rang 8 mit einem Impact Factor von **3,234** und einem Eigenfactor von **1,53547**.

(<http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR>; 02.10.2015)

#### 4. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

**Publikation:**

Ivan Bozin, Yulin Ge, Joseph Kuchling, Petr Dusek, Sanjeev Chawla, Lutz Harms, Klemens Ruprecht, Thoralf Niendorf, Friedemann Paul, Ilya Kister, Tim Sinnecker, Jens Wuerfel.

**Titel:**

Magnetic resonance phase alterations in multiple sclerosis patients with short and long disease duration

**Journal:**

PLoS ONE. 2015; 10(7): e0128386

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128386>

**Online-Veröffentlichung:**

17. Juli 2015

**Ausgeschriebener Journal-Titel:**

PLoS One

**Sprache:**

Englisch

**Impact Factor (2014):**

3,234

**Eigenfactor (2014):**

1,53547

**Publikation:**

Magnetic resonance phase alterations in multiple sclerosis patients with short and long disease duration.

**Bozin I**, Ge Y, Kuchling J, Dusek P, Chawla S, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Paul F, Kister I, Sinnecker T, Wuerfel J. PLoS ONE. 2015; 10(7): e0128386

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128386>

Seiten 14-26























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



## 6. Vollständige Publikationsliste

### Originalarbeiten:

Magnetic resonance phase alterations in multiple sclerosis patients with short and long disease duration.

**Bozin I**, Ge Y, Kuchling J, Dusek P, Chawla S, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Paul F, Kister I, Sinnecker T, Wuerfel J. PLoS ONE. 2015; 10(7): e0128386

doi: 10.1371/journal.pone.0128386.

*Impact-Factor (2014): 3,234*

Identical lesion morphology in primary progressive and relapsing-remitting MS -an ultrahigh field MRI study.

Kuchling J, Ramien C, **Bozin I**, Dörr J, Harms L, Rosche B, Niendorf T, Paul F, Sinnecker T, Wuerfel J. Mult Scler. 2014 Dec; 20(14):1866-71.

doi: 10.1177/1352458514531084.

*Impact-Factor (2014): 4,822*

Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study.

Sinnecker T, **Bozin I**, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Brandt AU, Paul F, Wuerfel J. Mult Scler. 2012 Mar; 19(3): 316-25.

doi: 10.1177/1352458512451941.

*Impact-Factor (2014): 4,822*

## Reviews:

Ultrahochfeld-MRT im Kontext neurologischer Erkrankungen [Ultrahigh field MRI in context of neurological diseases].

Kuchling J, Sinnecker T, **Bozin I**, Dörr J, Madai VI, Sobesky J, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. *Nervenarzt*. 2014 Apr; 85(4):445-58.

doi: 10.1007/s00115-013-3967-5.

*Impact-Factor (2014): 0,787*

## Wissenschaftliche Poster-Präsentationen:

*American Academy of Neurology (AAN) 2015*

Magnetic resonance phase alterations in multiple sclerosis patients with short and long disease duration.

**Bozin I**, Ge Y, Kuchling J, Dusek P, Chawla S, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Paul F, Kister I, Sinnecker T, Wuerfel J.

*Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014*

Is primary progressive multiple sclerosis an independent disease entity? – An ultrahigh field MRI lesion analysis.

Kuchling J, Ramien C, **Bozin I**, Dörr J, Harms L, Rosche B, Niendorf T, Paul F, Sinnecker T, Wuerfel J.

*3rd Annual MR Scientific Symposium Poster Presentation 2012*

Ultrahigh Field MRI visualizes occult Gray Matter Pathology in Multiple Sclerosis.

**Bozin I\***, Sinnecker T\*, Pfueller CF, Dörr J, Harms L, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J.

## 7. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Friedemann Paul bedanken, der es mir ermöglicht hat, an dieser aufregenden wissenschaftlichen Arbeit im NeuroCure Research Center an der Charité – Universitätsmedizin Berlin teilzunehmen, sowie mich durchgehend an interessanten Projekten hat teilhaben lassen und so meine Liebe zur Neurologie geweckt hat.

Mein Dank gilt auch allen anderen Mitgliedern des 7-Tesla MRT Teams, allem voran Dr. med. Jens Würfel und Dr. med. Tim Sinnecker. Jederzeit gewährten sie mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich professionelle und wertvolle Unterstützung. Ihre Ideen haben wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen. Bedanken möchte ich mich auch für ihre immer freundliche, uneingeschränkte und geduldige Bereitschaft, mir ihr großes neurologisches Fachwissen weiterzugeben.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch allen wissenschaftlichen Mitarbeitern, Studienschwestern, ärztlichen Kollegen, Professoren sowie allen Patienten der Studien, denn ohne deren Mitarbeit wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen.

Außerdem möchte ich meinen ehemaligen Kommilitonen und guten Freunden danken, vor allem Joseph Kuchling, der mir in den letzten Jahren mit Rat und Tat zur Seite stand und mit dem der Austausch über neurologische und radiologische Themen mir stark bei der Ideenfindung und Durchführung der Arbeit geholfen hat.

Ich danke auch meiner Freundin, die mir stets Mut zugesprochen hat und auf mich stark motivierend wirkte.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner ganzen Familie bedanken, vor allem bei meinen Eltern und meinem Bruder, die in jeder Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben. Ohne sie wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.