

Aus dem Experimental and Clinical Research Center - Arbeitsgruppe Kardiale
MRT - der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Differenzierung von myokardialen nicht-ischämischen
Gewebeschäden mittels kardiovaskulärer
Magnetresonanztomographie
-
Schwerpunkt Muskeldystrophien
Fokus Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie Typ 1

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Edyta Blaszczyk (geb. Bilinska) aus Glogow

Datum der Promotion: 18.12.2020

Abstrakt.....	4
Abstract	6
1. Einleitung	7
1.1 Definition und Epidemiologie der Fazioscapulohumeralen Muskeldystrophie Typ 1 (FSHD-1)	8
1.2 Klinische Symptome der FSHD-1.....	9
1.3. Bisherige Therapiemöglichkeiten.....	9
1.4. Kardiale Mitbeteiligung bei FSHD-1.....	9
1.5 Kardiale Mitbeteiligung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und die Rolle der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie.....	9
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	11
2. Methoden	11
2.1. Untersuchte Population.....	11
2.2. Das Protokoll für die MRT-Untersuchung des Herzens.....	11
2.2.1. HASTE- und TRUFI.....	12
2.2.2. Cine-Bildgebung.....	12
2.2.3. Die Differenzierung des Myokardgewebes.....	12
2.2.3.1. Bildgebung ohne Kontrastmittelverstärkung:	12
2.2.3.1.1. Myokardödem.....	12
2.2.3.1.2. Diffuse Fibrose.....	12
2.2.3.1.3. Fettbildung.....	12
2.2.4. Bildgebung mit Kontrastmittelverstärkung.....	12
2.2.4.1. Bewertung der diffusen Fibrose.....	12
2.2.4.2. Bewertung der fokalen Fibrose.....	12
2.2.4.3. Berechnung des extrazellulären Volumens.....	13
2.3. Die Auswertung der Herzrhythmusstörungen.....	13
2.4. Analyse der MRT-Daten.....	13
2.5. Statistische Analyse.....	13
3. Ergebnisse.....	14
3.1. CMR-Analyse.....	14
3.1.1. Auswertung linksventrikuläre Funktion.....	14

3.1.2. Differenzierung des Myokardgewebes.....	14
3.1.2.1. Fokale Fibrose.....	14
3.1.2.2. Fettinfiltration.....	15
3.1.2.3. Parametrisches Mapping.....	16
3.1.2.3.1. T2 Mapping.....	16
3.1.2.3.2. Natives T1 Mapping und ECV.....	16
3.2. Rhythmus- und Leitungsstörungen.....	16
4. Diskussion.....	17
5. Zusammenfassung.....	19
6. Literaturverzeichnis.....	20
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	25
Eidesstattliche Versicherung.....	26
Auszug aus der Journal Summary List.....	27
Publikation.....	28
Lebenslauf.....	39
Publikationsliste.....	40
Danksagung.....	41

Abstrakt

Die kardiale Beteiligung bei Muskelerkrankungen gewinnt zunehmende Bedeutung in der Kardiologie, da insbesondere auch junge Menschen bei vielen Muskeldystrophien klinisch relevante Herzrhythmusstörungen oder/und eine Herzschwäche entwickeln.

Die Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie Typ 1 (FSHD1) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:8.000–1:20.000, die typischerweise die Gesichts- und Schultergürtelmuskulatur betrifft.¹ Eine kardiale Mitbeteiligung des Herzens wurde bisher bei einigen Muskeldystrophien (MD) wie Duchenne MD und Becker MD häufig beschrieben. Bei FSHD1 gibt es in Literatur widersprüchliche Berichte. Es wurden in Einzelfallberichten sowohl plötzlicher Herztod als auch die Entwicklung einer Herzschwäche beschrieben. Meist wird aber FSHD1 als MD mit geringfügiger Herzerkrankung gesehen.¹

Ziel dieser Arbeit ist es, potenzielle Herzmuskelschäden bereits bei FSHD1-Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (LVEF) mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie (CMR) zu identifizieren.

Patienten mit molekulargenetisch bestätigter Diagnose FSHD1 wurden kardiologisch mittels Echokardiographie, Ruhe-EKG und Langzeit-EKG untersucht. Bei 52 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion wurde ein CMR durchgeführt, das sowohl kontrastmittelfreie als auch – verstärkte Techniken beinhaltete. Mittels kontrastmittelfreier Techniken können neben der Quantifizierung von Morphologie und Funktion auch Fettinfiltrationen, diffuse Fibrose und Entzündungsreaktionen evaluiert werden. Die kontrastmittelverstärkten Techniken zeigen den Nachweis sowohl fokaler als auch diffuser Fibrose einschließlich des extrazellulären Volumens (ECV).¹

Die Anwendung quantitativer Parameter (parametrisches Mapping) sind nicht in der Routine etabliert, sondern innovative Messgrößen, um auch kleine Veränderungen zu erfassen. Aus diesem Grunde wurden 29 alters- und geschlechtsgematchte gesunde Kontrollen untersucht und mit FSHD1 Patienten verglichen. Die Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT-Scanner durchgeführt. Ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm und ein 24-Stunden-Holter wurden durchgeführt, um MD-spezifische Groh-Kriterien und Arrhythmien zu bestimmen.¹

Entsprechend der Einschlusskriterien war bei allen Patienten die LVEF erhalten. Es wurde bei 26% der Patienten fokale myokardiale Fibrose gezeigt (13 Patienten, 10 Männer). Bei einigen Patienten war diffuse Fibrose quantifizierbar. In 13% der Patienten waren fokale Fettinfiltrationen nachweisbar (7 Patienten, 5 Männer). Diese Myokardveränderungen waren bei den Gesunden nicht nachweisbar. Im 24-Stunden-Holter wurden bei 23% der Patienten arrhythmische Ereignisse registriert. Die Groh-Kriterien waren jedoch nur bei einem Patienten positiv.¹

Die Kardiovaskuläre MRT bietet im Sinne einer „virtual biopsy“ die Chance subklinische Veränderungen zu erfassen. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten mit FSHD1 sowohl fokale als auch diffuse myokardiale Veränderungen bereits bei erhaltener LVEF nachgewiesen werden können. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass die kardiale Beteiligung bei FSHD1 unterschätzt wird. Die klinische Relevanz muss jedoch in Follow-up-Studien nachgewiesen werden.

Abstract

Cardiac involvement in muscle diseases is of growing importance in cardiology, especially as also young people, suffering from different muscle dystrophies, develop clinically relevant cardiac arrhythmias and/or heart failure.

Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Type1(FSHD1) is an autosomal dominant disorder with an incidence of 1:8000-1:20.000, which typically affects the facial and shoulder girdle muscles.¹ Cardiac involvement in some muscular dystrophies(MD) such as Duchenne and Becker MD is common and has often been reported. In FSHD1 there are conflicting reports. Single case reports have described sudden cardiac death and the development of cardiac insufficiency. However, FSHD1 is usually recognized as an MD with minor cardiac involvement.¹

The aim of this study is to identify potential cardiac muscle injury in FSHD1 patients with preserved left ventricular function (LVEF) applying cardiovascular magnetic resonance(CMR).

Patients with molecular-genetically confirmed FSHD1 were examined including echocardiography, ECG and Holter. In 52 patients with preserved LVEF, a CMR was performed, which included both contrast-free and enhanced techniques. Contrast-free techniques were used not only to quantify morphology and function, but also to evaluate fatty infiltrations, diffuse fibrosis and inflammation. Contrast enhanced techniques were used to detect the focal and diffuse fibrosis, including extracellular volume(ECV).¹

The application of quantitative parameters (parametric mapping) is not established in the routine, but these innovative techniques help to detect even very small, microscopical changes. For this reason, 29 age- and sex-matched healthy controls were also examined and compared with FSHD1 patients. The examinations were performed on a 1.5Tesla CMR scanner. A 12-lead electrocardiogram and a 24h-Holter were performed to detect MD-specific Groh criteria and other arrhythmias.¹

According to the inclusion criteria, LVEF was normal in all patients. Focal myocardial fibrosis was reported in 26% of the patients (13patients,10 men). In some patients, diffuse fibrosis could be identified. Focal fat infiltrations were detectable in 13% of the patients (7 patients, 5 men). These myocardial changes were undetectable in healthy individuals. In the Holter, arrhythmic events were recorded in 23% of the patients. However, the Groh criteria were positive in only one patient.¹

CMR offers the chance of detecting subclinical changes in the meaning of a "virtual biopsy". It was shown for the first time that in patients with FSHD1 both focal and diffuse myocardial changes can be detected even while LVEF is still preserved. These results support the hypothesis that cardiac involvement in FSHD1 is underestimated. However, clinical relevance must be demonstrated in follow-up studies.

Einleitung

Die kardiale Beteiligung bei Skelettmuskelerkrankungen gewinnt zunehmende Bedeutung in der Kardiologie, da insbesondere viele junge Menschen bei vielen Muskeldystrophien (MD) klinisch relevante Herzrhythmusstörungen oder/und eine Herzschwäche entwickeln.

Bei den Muskeldystrophien handelt es sich um primär degenerative, progressive und genetisch determinierte neuromuskuläre Erkrankungen, bei denen es zu einem Ersatz der Skelettmuskelfasern durch Fett- und Bindegewebe kommt. Nach klinischer Manifestation und genetischen Gesichtspunkten kann man unterschiedliche Muskeldystrophie-Formen von einander abgrenzen.^{1,2}

Bei diesen Patienten kann man nicht invasiv mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie (MRT) auch im Herzen die Veränderungen erfassen, die bei Skelettmuskelerkrankungen bekannt sind (wie z.B. Fibrosierung, Wassereinlagerungen oder auch Fettinfiltrationen).¹ Bei Muskeldystrophien scheint der Umbauprozess des Myokards durch eine fokale Degeneration der Zellen eine vermehrte Bindegewebsbildung auch im Sinne einer diffusen Schädigung zu verursachen. Unbehandelt führt das zu einem makroskopischem fibrotischen und fettigen Umbau des Herzens und dadurch zu einer progressiven Herzinsuffizienz und/oder zu Herzrhythmus- und Leitungsstörungen. Diese Erkrankungen sind daher mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod verbunden.⁴⁻⁶

Wenn es Hinweise auf eine kardiale Beteiligung gibt, z.B. in Form einer linksventrikulären Dilatation oder Wandbewegungsstörungen, wird eine Herzinsuffizienztherapie empfohlen. Die amerikanischen Leitlinien empfehlen, dass auch Patienten, welche noch keine kardialen Auffälligkeiten zeigen aber ein sehr hohes Risiko für eine dilatative Kardiomyopathie haben (wie zum Beispiel Duchenne Patienten), bereits prophylaktisch behandelt werden können.⁶

Eine kardiale Beteiligung tritt bei einigen Muskeldystrophien, wie z. B. Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), Muskeldystrophie Becker (BMD) oder Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD) häufig, in bis zu 90% der Patienten, auf. Details hierzu sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es gibt Hinweise darauf, dass myokardiale Schäden wie Myokardfibrosen ein Substrat für relevante Arrhythmien sein können und bei MD zu schnellerer progredienter klinischen Verschlechterung als bei anderen Herzerkrankungen führen.⁷⁻¹⁰

Arrhythmien können sowohl als Tachykardien als auch als Bradykardien auftreten. In der Regel sind die Störungen nicht sehr schwerwiegend, können aber auch zu lebensbedrohlichen Situationen führen.⁷⁻¹⁰

Bei den klinischen Symptomen spielt insbesondere die Dyspnoe eine Rolle, die sowohl kardiale Ursachen haben kann, aber auch durch eine respiratorische Insuffizienz bedingt sein kann. Letztere wird durch eine Muskelschwäche und/oder -schwund der Atem- und Schluckmuskulatur verursacht.

Muskeldystrophie	Häufigkeit der kardialen Beteiligung	Fokale Fibrose (MRT)	Fokales Fett (MRT)
Muskeldystrophie Typ Duchenne	bis 90%	+	Nicht untersucht
Muskeldystrophie Typ Becker	60-70%	+	Nicht untersucht
Myotone Dystrophie Typ 1	60-80%	+	Nicht untersucht
Myotone Dystrophie Typ 2	bis 25%	+	+
Emery-Dreifuss- Muskeldystrophie	50- 90%	+	Nicht untersucht
Gliedergürtelmuskeldystrophie	25-90%	+	Nicht untersucht
Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie	5-15%	Nicht untersucht	Nicht untersucht

Tabelle 1: Kardiale Beteiligung der Muskeldystrophien

In der vorliegenden Arbeit wurde sich insbesondere mit der Fazioscapulo-humeralen Muskeldystrophie Typ 1 (FSHD-1) auseinandergesetzt.

1.1 Definition und Epidemiologie der Fazioscapulo-humeralen Muskeldystrophie Typ 1 (FSHD1)

Die FSHD1 ist eine autosomal dominante Muskelerkrankung mit einer Häufigkeit von 1:8000 – 1:20000, was sie zur dritthäufigsten erblichen Muskelerkrankung macht.^{1, 10-11}

Die Bestimmung der Kreatinkinase (CK) im Blut erlaubt einen einfachen und schnellen Überblick über das Ausmaß des Muskelfaseruntergangs, gibt aber keinen eindeutigen Hinweis auf die zugrunde liegende Erkrankung. Allerdings schließt ein normaler oder nur leicht erhöhter CK-Wert eine Myopathie nicht aus. Neben Muskeldystrophien zählen zu den Erkrankungen mit sehr hohen CK-Werten auch einige Formen der metabolischen Myopathien. Außerdem kann eine Hyper-CK-ämie auch als Nebenwirkung von zahlreichen Medikamenten, einschließlich von Statinen, auftreten. Eine besondere Bedeutung der Bestimmung der CK kommt der Differentialdiagnose des Myokardinfarkts zu, bei der Zellnekrosen von Kardiomyozyten nachgewiesen werden. Damit ist die Bestimmung der CK zur Diagnosestellung einer MD allein unzureichend.

Um die Ursache dieser Erkrankungsgruppe zu differenzieren ist die molekulargenetische Diagnostik die Methode der ersten Wahl.

Die Genetik der FSHD1 ist sehr komplex und lässt sich nicht durch die einfache Assoziation mit einem Krankheitsgen erklären. Verantwortlich ist primär nicht eine Mutation in einem einzelnen Gen, sondern Veränderungen in einem größeren Locus, wobei auch die umliegenden Sequenzen und epigenetische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Bei der Diagnostik der FSHD1 werden klinische, labordiagnostische und genetische Untersuchungen vorgenommen. Auch die Familienanamnese spielt eine wichtige Rolle zur Abklärung der autosomal dominanten Vererbung. Die wichtigste Untersuchung jedoch zur Diagnosesicherung ist die molekulargenetische Untersuchung. Für die FSHD-1 kann diese mit einer Sensitivität von 94,6 % und einer Spezifität von 98,2 % durchgeführt werden.¹³ Bei FSHD1 wurde die genetische Störung auf dem langen Arm des

Chromosoms 4 (4q35) lokalisiert.¹⁴

1.2 Klinische Symptome der FSHD1

Der Verdacht auf FSHD1 wird hauptsächlich bei Patienten mit Muskelschwäche der Gesichts- und Schultermuskeln geäußert. Darüberhinaus zeigen Patienten mit FSHD1 auch eine Schwäche der Bauchmuskulatur und etwa die Hälfte der Patienten leidet an einer Schwäche des Beckengürtels. Bei der FSHD1 findet sich sowohl eine Dystrophie als auch Atrophie der Muskulatur. Die dystrophischen Prozesse manifestieren sich immer beidseitig, es wird jedoch anfänglich häufig eine Asymmetrie beobachtet. Die Lebenserwartung ist bei mildereren Verläufen meistens nicht eingeschränkt. Die Muskeleigenreflexe sind besonders bei stärker betroffenen Muskelgruppen abgeschwächt und ca. 10-25% der Patienten sind rollstuhlabhängig. Bei Männern ist der Krankheitsverlauf meist schwerer. Da bei Frauen die Krankheit meistens erst im höheren Alter auftritt und die Progression langsamer ist, bleiben immer noch etwa 20% der Patienten mit FSHD1 ohne Diagnose.^{11,15}

1.3. Bisherige Therapiemöglichkeiten

Bei den Muskeldystrophien ist bis heute noch keine ursächliche Therapie bekannt, so dass die Behandlung vor allem symptombezogen erfolgt.

Zusätzlich zu dieser medikamentösen Symptomlinderung erfolgt eine physiotherapeutische Behandlung, um die Mobilität so lange wie möglich aufrecht zu erhalten und es werden gegebenenfalls orthopädische Hilfsmittel angewendet.

1.4. Kardiale Mitbeteiligung bei FSHD1

FSHD1 galt bis jetzt als neuromuskuläre Erkrankung, die den Herzmuskel selten betrifft. Entsprechend ist eine Herzbeteiligung im Gegensatz zu vielen anderen Muskeldystrophien noch nicht häufig beschrieben. Allerdings liegen Beschreibungen von plötzlichem Herztod als auch Fälle von hypertropher Kardiomyopathie sowie einer schnell progredienten Herzinsuffizienz als Fallberichte vor. Nach Autopsiedaten geht man davon aus, dass bei diesen Patienten die Schädigung des Myokardgewebes in Form von Fibrose oder fettiger Infiltration unterschätzt wird.¹⁶⁻

¹⁷ In Einzelfällen ist außerdem eine Herzbeteiligung mit kardialen Leitungsstörungen und Arrhythmien beschrieben worden. Es besteht eine Neigung zu supraventrikulären Herzrhythmusstörungen wie supraventrikulären Tachykardien, Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Der Mangel an kardiologischen Daten spiegelt sich auch in den aktuellen FSHD-Richtlinien der American Academy of Neurology 2015 wider.^{12,16-17}

1.5 Kardiale Mitbeteiligung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und die Rolle der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

Da sich die Patienten mit MD im täglichen Leben aufgrund der skelettmuskulären Schwäche nicht oder nur eingeschränkt körperlich belasten, ist eine klassische klinisch-anamnestische kardiologische

Einschätzung oft nicht möglich.

Die kardiale Beteiligung kann bei einer Verminderung der kardialen Funktion oder bei vorliegenden Wandbewegungsstörungen echokardiographisch gestellt werden. Eine Myokarddifferenzierung ist echokardiographisch allerdings nicht möglich. Außerdem ist vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Muskeldystrophie das Schallfenster häufig eingeschränkt, so dass eine genaue Quantifizierung der Herzfunktion nur eingeschränkt möglich ist. In den Leitlinien für Herzinsuffizienz 2016 wird als Grad I Empfehlung die Durchführung einer kardiovaskulären MRT zur Beurteilung der myokardialen Struktur und Funktion (auch des rechten Herzens) bei Patienten mit inadäquatem Schallfenster und Patienten mit komplexen angeborenen Herzerkrankungen aufgeführt.¹⁸

Die Bedeutung der kardiovaskulären MRT in der Diagnostik und Therapieführung kardiovaskulärer Erkrankungen unterschiedlicher Ursachen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dies spiegelt sich in vielen kardiologischen Leitlinien wider, welche die kardiovaskuläre MRT als innovatives Diagnostik-Tool zur Therapieführung integrieren.²¹

Das Alleinstellungsmerkmal der kardiovaskulären MRT liegt in der Möglichkeit der nicht-invasiven Myokarddifferenzierung. Die kardiovaskuläre MRT ermöglicht die frühzeitige Erkennung subklinischer, myokardialer, diffuser und fokaler Prozesse bei verschiedenen systemischen Erkrankungen bereits bei Patienten mit noch erhaltener systolischer LV-Funktion.¹ Sie erlaubt eine frühere Differenzierung der Myokardschäden, einschließlich Herzmuskelentzündungen, Fibrose und Fettinfiltration. Die fokalen Narben und Fibrosen können durch klassische kontrastmittelverstärkte Late Gadolinium Enhancement (LGE) -Bilder nachgewiesen werden. Durch das parametrische Mapping und Fett/Wasser Techniken können fokale und diffuse Prozesse des Myokardgewebes deutlich früher differenziert werden.^{1,22-23} Dies ist oft bereits möglich ohne zusätzliche Kontrastmittelgabe.²⁴

Es ist bekannt, dass der subklinische Nachweis von Myokardschäden durch die kardiovaskuläre MRT die Stratifizierung der Behandlung unterstützen kann und einen potenziellen Einfluss auf die Prognose haben kann. So sollte laut den Leitlinien die kardiovaskuläre MRT mit LGE bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie erwogen werden, um bei nicht eindeutiger Klinik oder unklaren Bildgebungsbefunden mittels Myokarddifferenzierung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Myokardschädigung zu unterscheiden.^{19,20}

Hinweise auf Fibrose und Fettablagerungen im Myokard bei Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion wurden auch vor kurzem mittels MRT bei Patienten mit Myotoner Dystrophie vom Typ 2 (MD2) beschrieben.²⁵

Es gibt derzeit keine systematischen Daten über die Beteiligung des Herzens und den Einfluss auf FSHD1. Es ist zu vermuten, dass eine frühzeitige Erkennung von Myokardschäden durch die kardiovaskuläre MRT bei der Risikostratifizierung und Therapieplanung bei Remodeling des Myokardium eine Rolle auf die Prognose auch in dieser Patientengruppe spielen kann.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Dissertation ist es, zu untersuchen, ob eine subklinische Myokardbeteiligung bei Patienten mit FSHD1 bei noch erhaltener Linksherzfunktion mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie nachweisbar ist und ob unterschiedliche Myokardschäden vorliegen. Dabei wurde entsprechend den bekannten Veränderungen in der Skelettmuskulatur sowohl auf fokale als auch auf diffuse Fibrosierungen und Fettinfiltrationen fokussiert.

2. Methoden

2.1. Untersuchte Population

Wir haben in unserer kardiologischen Hochschulambulanz am Experimental Clinical Research Center (ECRC) der Charité (Campus Buch) einen Schwerpunkt für Muskelerkrankungen in Kooperation mit einer neurologischen Hochschulambulanz etabliert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einer genetisch gesicherten FSHD1 untersucht. Echokardiographisch haben wir eine linksventrikuläre Dysfunktion ausgeschlossen. Eine linksventrikuläre Funktion niedriger als 55% wurde als eines der Ausschlusskriterien festgelegt. Zu den anderen Ausschlusskriterien gehörten bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, schwere Herzklappenfehler, Myokarditis), bösartige Tumore und Kontraindikationen zu MRT-Untersuchung oder Gadolinium-Kontrastmitteln.¹

Von 98 gescreenten FSHD-Patienten konnten wir 63 Patienten prospektiv in die Studie einschließen und davon bei 57 Patienten die MRT-Untersuchungen auswerten.

Rhythmus- und Leitungsstörungen wurden auf der Grundlage eines 12-Kanal-EKG (EKG) und einer 24-Stunden-EKG-Registrierung (Holter-EKG) bewertet. Die Patientengruppe wurde mit 29 gesunden Probanden verglichen.¹

2.2. Das Protokoll für die MRT-Untersuchung des Herzens

Die MRT Untersuchung wurde mit einem 1,5-Tesla-Gerät (MAGNETOM AvantoFit®, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) mit einer 32-Kanal-Oberflächenspule durchgeführt. Es wurden folgende Sequenzen durchgeführt (Abbildung1):

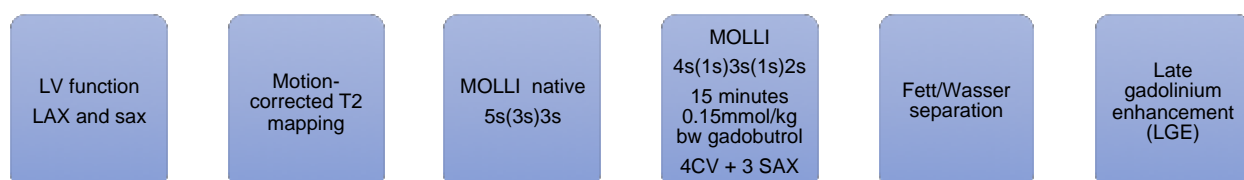


Abbildung 1. MRT Scan-Protokoll

2.2.1. HASTE- und TRUFI-Sequenzen in koronalen und axialen Ebenen des Thorax wurden durchgeführt um unter anderem Zufallsbefunde zu identifizieren.

2.2.2. Cine-Bildgebung, zur Bestimmung der linksventrikulären kardialen Funktion, Masse und Volumen. Es wurden SSFP-cine Aufnahmen in 3 langen Achsen (2-Kammerblick, 3- Kammerblick und 4-Kammerblick) durchgeführt sowie ein Kurzachsenpaket. Gleichzeitig wurde die Größe des linken und rechten Vorhofs dargestellt.¹

2.2.3. Die Differenzierung des Myokardgewebes

2.2.3.1. Bildgebung ohne Kontrastmittelverstärkung:

2.2.3.1.1. Myokardödem

Die Bewertung des Myokardödems erfolgte mittels T2-Mapping im 4-Kammerblick und 3 kurzen Achsen (basal, mitventrikulär und apikal).^{1,26}

2.2.3.1.2. Diffuse Fibrose

Die Bewertung der diffusen Fibrose erfolgte mittels nativem T1-Mapping (in 4-Kammerblick und 3 kurzen Achsen, basal, mitventrikulär und apikal). Hierfür wurde für die T1 Mapping Aufnahme eine Bewegungskorrektur basierend auf der modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI), 5s(3s)3s, durchgeführt.²⁷⁻²⁸

2.2.3.1.3. Fettbildung

Zum Nachweis von Fettablagerungen im Myokard wurde die Multiecho Sequenz zur Fett/Wasser-Separation in 3 langen Achsen (2-Kammerblick, 3- Kammerblick und 4-Kammerblick) und 5 Kurzachsen durchgeführt.¹

2.2.4. Bildgebung mit Kontrastmittelverstärkung:

Nach Verabreichung von 0,15 mmol/kg Körpergewicht Gadobutrol (Gadovist) wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

2.2.4.1. Bewertung der diffusen Fibrose

T1-Mapping mit Bewegungskorrektur basierend auf der vorbereiteten MOLLI-Sequenz: 15 Minuten nach Verabreichung des Kontrastmittels, 4s(1s)3s(1s)2s.¹

2.2.4.2. Bewertung der fokalen Fibrose

Die LGE-Bildgebung wurde in den gleichen Positionen wie die Cine-Bildgebung durchgeführt (Lang- und Kurzachsen über die gesamte linke Herzkammer; beginnend 10 Minuten nach Verabreichung

des Kontrastmittels. Um das Myokard optimal zu supprimieren wurde die optimale Inversionszeit mittels TI Scout ermittelt.¹

2.2.4.3. Berechnung des extrazellulären Volumens

Das extrazelluläre Volumen (ECV) wurde aus nativen und Postkontrast-T1-mapping Werten und dem Hämatokrit (Hct) nach folgender Formel berechnet²⁹:

$$ECV = (1 - hematocrit) \frac{\left(\frac{1}{T1_{myo\ post}} - \frac{1}{T1_{myo\ pre}} \right)}{\left(\frac{1}{T1_{blood\ post}} - \frac{1}{T1_{blood\ pre}} \right)}$$

2.3. Die Auswertung der Herzrhythmusstörungen

Die Auswertung der Herzrhythmusstörungen erfolgte auf der Grundlage des 12-Kanal-EKG (EKG) und der 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung (Holter-EKG, CardioDay, GETEMED, Version 2.3.10). Die Patienten wurden entsprechend der Groh-Kriterien auf das Risiko eines plötzlichen Todes hin untersucht.³⁰ Gemäß den Kriterien wurden die Patienten als positiv eingestuft, wenn eines der folgenden Bedingungen erfüllt war: kein Sinusrhythmus, PR Abstand ≥ 240 ms, QRS Dauer ≥ 120 ms, atrioventrikulärer Block des II. oder III. Grades.

2.4. Analyse der MRT-Daten

Die MRT-Bildanalyse wurde mit der Software cvi42 Version 5.3.2 (circle cardiovascular imaging Inc., Calgary, Kanada) durchgeführt. Die linksventrikuläre Funktion und Masse wurden in kurzen Achsen ausgewertet. Die visuelle Narbenbewertung der LGE-Bilder wurde von zwei unabhängigen erfahrenen Ärzten durchgeführt (SCMR Level III).¹

Die visuelle Bewertung der Bildgebung zur Fett- und Wasserunterscheidung erfolgte auf der Grundlage vordefinierter Kriterien: die Verteilung der Fettablagerungen wurde als positiv bewertet, wenn eine Region von intramyokardialem Fett sowohl in Fett als auch in Wasser getrennten Bildern und/oder in Cine- und LGE-Bildern nachgewiesen werden konnte.³¹

Sowohl T2- als auch T1-Maps wurden in 3 Schichten (basal, mitventrikulär und apikal) aufgenommen. Bei Artefakten (z.B. durch schlechte Bewegungskorrektur) wurden die entsprechenden Segmente ausgeschlossen. Die Analyse wurde entsprechend dem 16-Segmentmodells (nach AHA) durchgeführt.³²

2.5. Statistische Analyse

Die Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die statistische Analyse wurde mit der Software IBM® SPSS® Statistics 23 (IBM Corp., USA) durchgeführt. Die Werte wurden mit dem Mann-Whitney-Test berechnet und die statistische Wesentlichkeit auf der Ebene von $p <$

0,05 angenommen. Korrelationsanalysen wurden mit den Korrelationskoeffizienten von Rang-Spearman durchgeführt.¹

3. Ergebnisse

Es wurden in der finalen Auswertung 52 Patienten analysiert (Alter 48 ± 15 Jahre, 36 Männer). Die Patientengruppe wurde mit einer Gruppe von 29 gesunden Probanden verglichen.¹

3.1. CMR-Analyse

3.1.1. Auswertung linksventrikuläre Funktion

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ($p=0,253$), im Massenindex der linken Ventrikel (LV-Mass-I, $p=0,211$) oder im enddiastolischem Volumenindex (LV EDV-I, $p=0,192$) festgestellt.¹

3.1.2. Differenzierung des Myokardgewebes

3.1.2.1. Fokale Fibrose

In der FSDH1 Gruppe fokale Fibrose wurde bei 13/52 Patienten (25%, 10 Männer) identifiziert (Abbildung 2 und 3). Die drei häufigsten Fibrose-Lokalisationen waren: inferolateral, inferior und septal. Die Fibrose hatte keine subendokardiale, ischämischen Lokalisation, sondern lag hauptsächlich intramyokardial (10 Patienten, 77%). Bei 3 Patienten (23%) wurde eine subepikardiale Fibrose gezeigt. Bei keinem gesunden Probanden wurde eine fokale Fibrose festgestellt.¹

Die LGE-positiven und LGE-negativen Patienten unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter (55 ± 14 vs. 46 ± 14 Jahre, $p=0,063$), LVEF ($62 \pm 4\%$ vs. $63 \pm 5\%$ $p=0,626$) und LVEDV-I ($0,69 \pm 0,13\text{ml/cm}$ vs. $0,69 \pm 0,09\text{ml/cm}$ $p=0,991$).¹

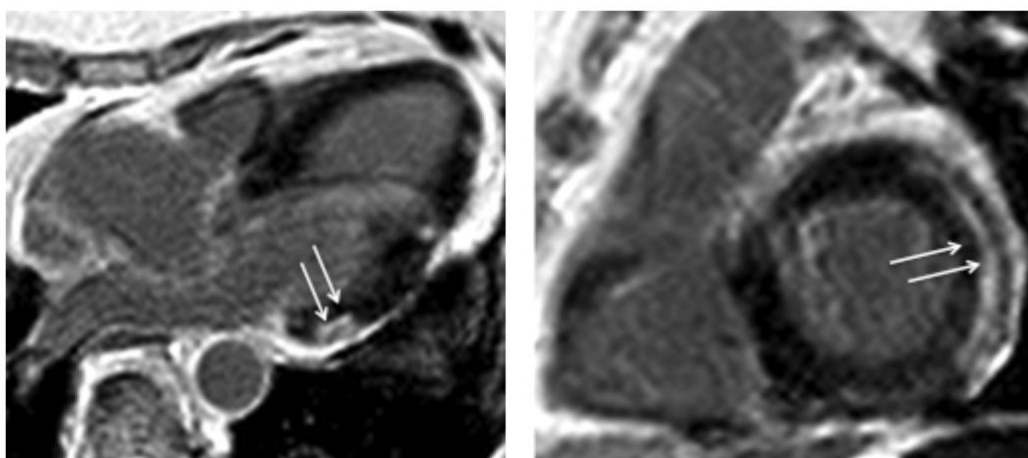


Abbildung 2. Patient mit FSHD1 und normaler linksventrikulärer Funktion im Kardio-MRT. Darstellung der fokalen Fibrose (Pfeile) inferolateral basal mittels Late Gadolinium Enhancement (LGE). Links: Dreikammerblick rechts: eine kurze Achse.

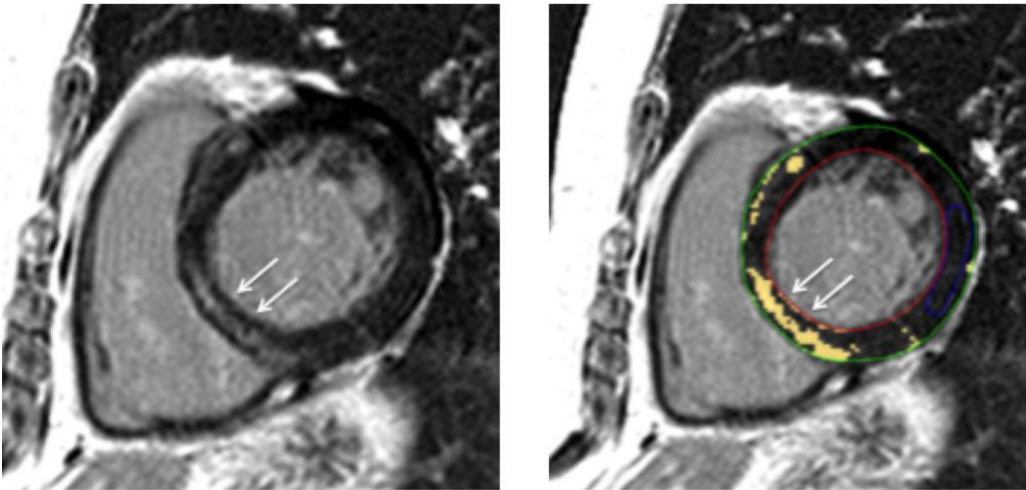


Abbildung 3. Patient mit FSHD1 und erhaltener linksventrikulärer Funktion im Kardio-MRT. Darstellung der fokalen Fibrose (Pfeile) in kurzen Achsen, septal basal mittels Late Gadolinium Enhancement (LGE).

3.1.2.2. Fettinfiltration

Eine fokale Fettinfiltration haben wir bei 7/52 Patienten (13%, davon 5 Männer) identifiziert. Die Veränderung befand sich bei allen Patienten im apikalen Teil des ventrikulären Septums (Abbildung 4), während die fokale Fibrose in diesem Bereich nicht nachgewiesen wurde. Bei keinem der gesunden Teilnehmer wurde eine Fettinfiltration diagnostiziert.¹

Bei drei Patienten mit FSHD1 wurde sowohl fokale Fibrose als auch Fettinfiltration nachgewiesen.¹

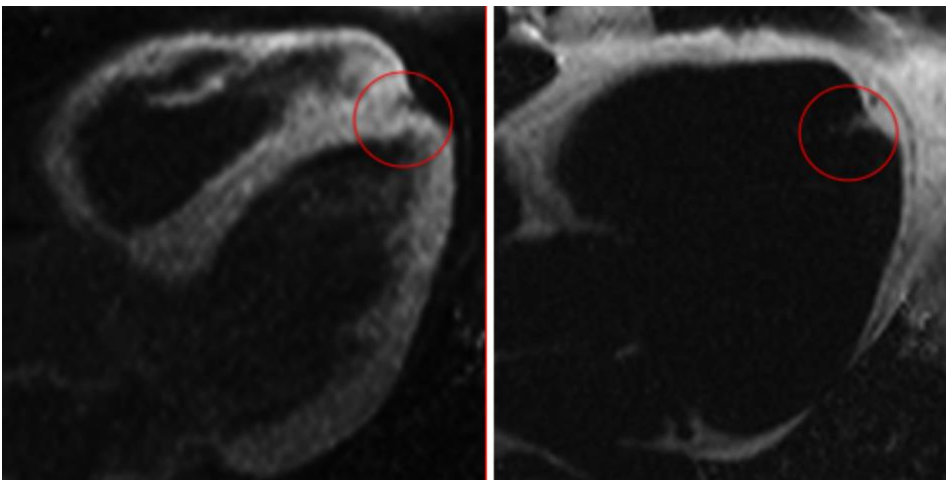


Abbildung 4. FSHD-1 Patient mit normaler LV-Funktion. Myokarddifferenzierung mittels Kardio-MRT. Darstellung der Fettinfiltrationen mittels Fett/Wasser Sequenz. Links Dreikammerblick-Wasser. Rechtes Dreikammerblick-Fett.

3.1.2.3. Parametrisches Mapping

Die basalen und mittventrikulären Schichten wurden ausgewertet. Apikale Segmente wurden aufgrund

der hohen Ausschlussrate von der Analyse ausgeschlossen. Diese Entscheidung wurde getroffen, da 62% der apikalen Schichten Artefakte oder eine unzureichende Bewegungskorrektur (MOCO) aufwiesen.¹

3.1.2.3.1. T2 Mapping

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den T2 Zeiten zwischen der FSHD1-Gruppe und der Kontrollgruppe (basal $p=0,159$; mitventrikulär $p=0,108$) festgestellt. Auch zwischen LGE-positiven und LGE-negativen Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (basal $p=0,932$; mitventrikulär $p=0,391$). Innerhalb der FSHD-1-Gruppe gab es keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern (basal $p=0,058$; mitventrikulär $p=0,054$).¹

3.1.2.3.2. Natives T1 Mapping und ECV

FSHD versus Kontrollgruppe

Die globalen T1-Zeiten waren bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant länger, sowohl in der basalen ($p<0,01$) als auch in der mittleren ($p=0,028$) Schicht.¹

Im Vergleich zu gesunden Teilnehmern war die native T1 Zeit nicht nur in Segmenten mit fokaler Fibrose länger, sondern auch in Segmenten der angrenzenden Schicht. Dies ließ sich auch für ECV zeigen.¹

Es gab keine Unterschiede in den Werten der globalen nativen T1 in der Kontrollgruppe zwischen Männern und Frauen (native T1 basal $p=0,275$, mitventrikulär $p=0,394$). Auch ECV war bei den Geschlechtern nicht unterschiedlich.¹

Gesunde Probanden wurden geschlechtsspezifisch mit FSHD1 Patienten und -Patientinnen verglichen, es wurden signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den der nativen T1-Zeiten und im ECV gefunden.¹

3.2. Rhythmus- und Leitungsstörungen

12-Kanal-EKG-Aufnahmen waren bei 88% Patienten verfügbar, 24-Stunden-Holter-EKG bei 83% Patienten. Bei 3 von 17 LGE positiven Patienten und/oder bei Patienten mit positivem Fett, auf Grund von allergischen Reaktionen auf Elektroden beziehungsweise auf Grund von körperlicher Konstitution war das Holter-EKG nicht verfügbar. In 12-Kanal-EKG nur ein Patient erfüllte die Groh-Kriterien (atrialer ektopischer Rhythmus). Dieser Patient wies keine Anzeichen von strukturellen Veränderungen in der MRT auf.¹

In Holter-EKG, Arrhythmien wurden bei 23% Patienten mit FSHD1 identifiziert. Ein Patient hatte eine nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, 3 Patienten hatten >1000 ventrikuläre Extrasystolen, 4 Patienten hatten supraventrikuläre Tachykardien und 3 Patienten hatten einen intermittierenden ektopischen Vorhofrhythmus. Ventrikuläre Arrhythmien waren bei 57% mit Fettinfiltrationen und bei 1 von 13 Patienten mit fokaler Fibrose vorhanden. Bei Patienten ohne Fettinfiltrationen wurden keine ventrikulären Ereignisse festgestellt. Der Patient mit nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie

zeigte sowohl eine fokale Fibrose als auch eine Fettinfiltration.¹

Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mittels kardiovaskulärer MRT die Detektion subklinischer myokardialer Schäden bei Patienten mit Muskeldystrophien bei noch erhaltener linksventrikulärer Funktion möglich ist. Es treten sowohl fokale als auch diffuse Veränderungen im Sinne eines fibrotischen Umbaus und Fettinfiltrationen auf. In dieser Arbeit wurden keine Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion untersucht, damit sollte man von einer Niedrigrisikogruppe ausgehen. In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre MRT zum frühzeitigen Erkennen einer beginnenden Kardiomyopathie der alleinigen Diagnostik mittels konventioneller Verfahren wie der Echokardiographie überlegen ist.

Nach unserem Wissen ist dies die erste klinische Studie, die eine fokale und diffuse Myokardfibrose und Fett-Anlagerungen bei Patienten mit FSHD1 nicht invasiv identifizieren konnte.¹

Eine kardiale Mitbeteiligung des Herzens bei unterschiedlichen MD wie DMD oder BMD ist bekannt. Bei diesen Erkrankungen prägen sich häufig dilatative Kardiomyopathien aus und es treten ventrikuläre Arrhythmien auf. Es ist auch bekannt, dass die kardiale Beteiligung bei einigen MD zum plötzlichen Herztod führen kann. Dabei können sowohl Herzrhythmusstörungen als auch Herzinsuffizienz für eine hohe Mortalität ursächlich sein³³⁻³⁵. Der Nachweis von LGE mittels kardiovaskulärer MRT weist auf eine schlechtere Prognose bei Patienten mit nicht-ischämischer DCM hin und ist mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz und plötzlichem Tod verbunden.³⁶⁻³⁹

In der untersuchten Population von Patienten mit molekulargenetisch gesicherter FSHD1 mit erhaltener Ejektionsfraktion waren bei 25% fokale Fibrosierungen und bei 13% fokale Fettinfiltration nachweisbar. Die subklinischen Myokardschäden scheinen geschlechts- und altersabhängig zu sein. Frauen hatten eine höhere Inzidenz von diffusen, fibrotischen Myokardschäden. Patienten mit fokaler Fibrose waren älter, aber es gab keine Unterschiede in der LVEF zwischen Patienten mit und ohne fokaler Fibrose. Die erfassten Unterschiede sind sehr klein, liegen aber außerhalb der Messungenauigkeit.¹

Vor kurzem wurde gezeigt, dass es auch bei Muskeldystrophie vom Typ 2 (DM2, PROMM) möglich ist, eine Schädigung des Myokards bei noch erhaltener LVEF zu erkennen. In dieser Patientengruppe identifizierten wir fokale Fibrose in 22% und Fettinfiltration in 21 % der Patienten.²⁵

Die fokale Fibrose trat in FSHD1 Gruppe hauptsächlich basal inferolateral auf. Diese Bereiche sind für die Muskeldystrophie nicht pathognomonisch sondern treten auch bei anderen Herzerkrankungen wie Entzündungen, mitochondrialer Myopathie, Muskeldystrophie vom Typ 2 oder eosinophiler Granulomatose mit Vaskulitis auf.^{1, 25,40,41} Die Ursache für diese Lokalisation ist bis heute nicht

eindeutig klar.

Im Gegensatz zu der Rolle von fokaler Fibrose gibt es zu Fettinfiltration nicht sehr viele Daten. Die Rolle und Bedeutung des intramyokardialen Fett in Abwesenheit anderer arrhythmogener Substrate ist aktuell noch nicht klar und hat in der letzten Zeit zunehmendes Interesse erfahren.⁴³ Es wurde gezeigt, dass ausgeprägtes epikardiales Fettgewebe mit der Prävalenz und dem Schweregrad von Vorhofflimmern zusammenhängt.⁴³ Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie und der myotonen Dystrophie ist die Infiltration des Myokards durch fibrofettigen Umbau des Herzens mit ventrikulären Arrhythmien verbunden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die häufige Prävalenz von Myokardfett bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und sein signifikanter Zusammenhang mit der globalen LV-Funktion sowie ein möglicher Einfluss auf die Prognose von DCM.⁴⁵

Hinweise auf eine diffuse Fibrose konnten in dieser Studie mittels Mapping-Techniken gezeigt werden. Diese quantitative Technik scheint es zu ermöglichen, sehr früh eine Schädigung des Herzmuskels darzustellen. Ebenso zeigten Florian et al.⁴, dass bei Patienten mit Muskeldystrophien (hier Becker Muskeldystrophie) auch die ECV-Werte in Bereichen der LGE negativen Segmenten erhöht sind. Es ist auch bekannt, dass native T1-Messungen frühe diffuse Myokardläsionen bei DMD-Patienten ohne fokale Fibrose identifizieren können.⁴⁶ Wir konnten auch die Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen feststellen. In FSHD1 Patienten signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten wurden nicht nur in LGE-positiven Segmenten identifiziert, sondern auch innerhalb der angrenzenden Segmente.¹

Geschlechtsunterschiede werden bei Muskeldystrophien wie DMD und BMD beobachtet und sind mit kardialen Manifestationen, Progression und Prognose verbunden. Im Gegensatz zu DMD-Patienten entwickeln Konduktorinnen möglicherweise keine klinisch peripheren muskulären Symptome.⁴⁷ Allerdings ist es seit einigen Jahren bekannt, dass bis zu 50% eine Herzbeteiligung entwickeln können. Sowohl Herzinsuffizienz als auch Arrhythmien und plötzlicher Herztod sind beschrieben.⁴⁸ In dieser Studie wurde gezeigt, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der myokardialen Struktur bei Patienten mit FSHD1 gibt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Männer mit FSHD1 eher eine fokale Fibrose und Fettablagerungen im Myokard haben, während Frauen eher eine diffuse Myokardfibrose haben.¹ Interessanterweise wurde es festgestellt, dass auch bei Patienten mit Myokarditis Männer häufiger eine fokale Fibrose aufweisen, während Frauen eher zu diffusen Prozessen neigen.⁴⁹

Darüber hinaus es ist bekannt, dass bei MD sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Arrhythmien sowie hochgradige Leitungsstörungen wie atrioventrikuläre Blockbildungen auftreten. Es gibt kaum systematische Daten zur Behandlung mit frühzeitiger Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) oder Herzschrittmachers (PM). Allerdings wird in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfohlen, die Indikation für konventionelle Stimulation als auch

ICD früher als bei anderen Herzerkrankungen zu stellen.¹⁰ Die klinische Entscheidungsfindung ist oft schwierig, da die Patienten meist asymptomatisch sind. Entsprechend den aktuellen Leitlinien ist eine regelmäßige kardiologische Vorstellung auch bei asymptomatischen Patienten notwendig. Bei vielen MD wird eine jährliche Langzeit-EKG und eine Echokardiographie empfohlen. Eine Myokarddifferenzierung könnte potenziell zur Entscheidungsfindung beitragen.

Auch bei einigen FSHD1 Patienten wurden ventrikuläre Arrhythmien registriert.¹ Es ist zu vermuten, dass Fettinfiltrationen mit ventrikulären Arrhythmien verbunden sind, jedoch konnte in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen fokalen Myokardveränderungen und Herzrhythmusstörungen gezeigt werden.¹

Vor kurzem haben wir eine Follow-up Studie bei PROMM und FSHD1 begonnen. Im Mittelpunkt steht die Progredienz von Gewebeschäden, der kardialen Funktion und der Zusammenhang zu Herzrhythmusstörungen. Eine erste Analyse, die in Abstractform während Kongress der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance in 2019 in Seattle vorgestellt wurde zeigte, eine Zunahme von Arrhythmien und Myokardschädigung innerhalb des Follow-up von 2-4 Jahren.⁵⁰

Es sind immer noch weitere longitudinale multizentrische Studien mit größeren Patientenzahl erforderlich, um einen Zusammenhang zwischen Herzrhythmusstörungen und Myokardschädigung sowie deren Auswirkung auf die Langzeitprognose bei FSHD1 zu prüfen.

Die kardiovaskuläre MRT ist ein diagnostisches Verfahren, das neben der Morphologie- und Funktionsbeurteilung des Herzens auch eine nicht-invasive und zugleich strahlungsfreie Gewebedifferenzierung des Myokards ermöglicht. Damit wird z.B. durch die Lokalisation von Narben/Fibrosen eine ursächliche Zuordnung der Genese einer Herzinsuffizienz möglich. Dies umfasst die Koronare Herzerkrankung oder andere myokardiale Erkrankungen wie z.B. Speichererkrankung oder Myokarditis. Bisher wurde die kardiovaskuläre MRT wegen limitierter Verfügbarkeit und fehlender Kompetenz nicht flächendeckend eingesetzt. Auch patientenseitig gab es Limitationen z.B. durch Arrhythmien, Schwierigkeiten beim Atemanhalten oder aktive Implantate. In diesem Bereich hat die kardiovaskuläre MRT in den letzten Jahren enorme Fortschritte sowohl in der technischen Durchführbarkeit als auch in den Anwendungsbereichen gemacht. Es gibt sowohl neue technische Ansätze die wesentlich schnellere Aufnahmezeiten ermöglichen als auch bewegungskorrigierte Techniken, die Aufnahmen in freier Atmung erlauben. Dies ist insbesondere auch bei Muskeldystrophiepatienten essentiell.

Zusammenfassung

Die Kardiovaskuläre MRT bietet im Sinne einer „virtual biopsy“ die Chance subklinische Veränderungen zu erfassen. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten mit FSHD1 sowohl fokale als auch diffuse myokardiale Veränderungen bereits bei erhaltener LVEF nachgewiesen werden können. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass die kardiale

Beteiligung bei FSHD1 unterschätzt wird. Es scheint ein Zusammenhang zwischen Myokardschäden und Arrhythmien zu bestehen.¹ Während bei Männern fokale Fibrosen dominieren, sind bei Frauen häufiger diffuse myokardiale Veränderungen nachweisbar.¹ Die klinische Relevanz muss jedoch in Follow-up-Studien nachgewiesen werden.

Referenzen

1. Blaszczyk E, Grieben U, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kellman P, Schmacht L, Funk S, Spuler S, Schulz-Menger J. Subclinical myocardial injury in patients with Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 and preserved ejection fraction - assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2019;21(1):25
2. Mercuri E, Bushby K, Birchall K, Pane M, Kinali M, Allsop J, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381(9869):845-860
3. Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2011;4(1):67-76
4. Finsterer J, Stollberger C. Cardiac involvement in primary myopathies. *Cardiology*. 2000;94(1):1-11
5. Florian A, Ludwig A, Rosch S, Yildiz H, Sechtem U, Yilmaz A. Myocardial fibrosis imaging based on T1-mapping and extracellular volume fraction (ECV) measurement in muscular dystrophy patients: diagnostic value compared with conventional late gadolinium enhancement (LGE) imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(9):1004-1012
6. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, Judge DP, Lal AK, Markham LW, Parks WJ, Tsuda T, Wang PJ, Yoo SJ Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017
7. Hor KN, Taylor MD, Al-Khalidi HR, Cripe LH, Raman SV, Jefferies JL, O'Donnell R, Benson DW, Mazur W Prevalence and distribution of late gadolinium enhancement in a large population of patients with Duchenne muscular dystrophy: effect of age and left ventricular systolic function. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:107
8. Silva MC, Azevedo CF, Rochitte CE. Myocardial Fibrosis in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy-Reply. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1046
9. Russo V, Nigro G. ICD role in preventing sudden cardiac death in Emery-Dreifuss muscular dystrophy with preserved myocardial function: 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *Europace*. 2015;17(2):337
10. European Society of C, European Heart Rhythm A, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070-1118

11. Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2008;5(4):601-606
12. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, Gronseth G, Benatar M Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2015;85(4):357-364
13. Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT, Lunt PW, Jardine P, Ravine D, Harper PS Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): validation of the differential double digestion for FSHD. *Journal of medical genetics*. 1997;34(6):476-479
14. Sacconi S, Salviati L, Desnuelle C. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1852(4):607-614
15. Tonini MM, Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Matioli SR, Pavanello R, Zatz M. Asymptomatic carriers and gender differences in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscular disorders : NMD*. 2004;14(1):33-38
16. Emmrich P, Ogunlade V, Gradistanac T, Daneschnejad S, Koch MC, Schober R [Facioscapulohumeral muscle dystrophy and heart disease]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2005;94(5):348-354
17. Trevisan CP, Pastorello E, Armani M, Angelini C, Nante G, Tomelleri G, Tonin P, Mongini T, Palmucci L, Galluzzi G, Tupler RG, Barchitta A Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *European neurology*. 2006;56(1):1-5
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016
19. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Messroghli D, Dietz R, Schulz-Menger J Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;24(6):597-607
20. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah RV, Dodson JA, Verdini DJ, Tokuda M, Daly CA, Tedrow UB, Stevenson, WG, Jerosch-Herold M, Ghoshhajra, BB, Kwong RY CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013;6(9):944-954
21. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18:6
22. Lu M, Zhao S, Jiang S, Yin G, Wang C, Zhang Y, Liu Q, Cheng H, Ma N, Zhao T, Chen X, Huang J, Zou Y, Song L, He Z, An J, Renate J, Xue H, Shah S Fat deposition in dilated cardiomyopathy assessed by CMR. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013;6(8):889-898
23. Kellman P, Bandettini WP, Mancini C, Hammer-Hansen S, Hansen MS, Arai AE. Characterization of

- myocardial T1-mapping bias caused by intramyocardial fat in inversion recovery and saturation recovery techniques. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:33
24. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):75
 25. Schmachl L, Traber J, Grieben U, Utz W, Dieringer MA, Kellman P, Blaszczyk E, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Spuler S, Schulz-Menger J Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 2 Patients With Preserved Ejection Fraction: Detection by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2016;9(7)
 26. Wassmuth R, Prothmann M, Utz W, Dieringer M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F, Greiser A, Schulz-Menger J Variability and homogeneity of cardiovascular magnetic resonance myocardial T2-mapping in volunteers compared to patients with edema. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:27
 27. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;52(1):141-146
 28. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16:2
 29. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:92
 30. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes, DP, Pascuzzi RM Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2688-2697
 31. Kellman P, Hernando D, Arai AE. Myocardial Fat Imaging. *Current cardiovascular imaging reports*. 2010;3(2):83-91
 32. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-542
 33. Hor KN, Taylor MD, Al-Khalidi HR, Cripe LH, Raman SV, Jefferies JL, O'Donnell R, Benson DW, Mazur W Prevalence and distribution of late gadolinium enhancement in a large population of patients with Duchenne muscular dystrophy: effect of age and left ventricular systolic function. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic*

34. Mehmood M, Hor KN, Al-Khalidi HR, Benson DW, Jefferies JL, Taylor MD, Egnaczyk GF, Raman SV, Basu SK, Cripe LH, Germann J, Mazur W Comparison of right and left ventricular function and size in Duchenne muscular dystrophy. *European journal of radiology*. 2015;84(10):1938-1942
35. Menon SC, Etheridge SP, Liesemer KN, Williams RV, Bardsley T, Heywood MC, Puchalski MD Predictive value of myocardial delayed enhancement in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(7):1279-1285
36. Lehrke S, Lossnitzer D, Schob M, Steen H, Merten C, Kemmling H, Pribe R, Ehlermann P, Zugck C, Korosoglou G, Giannitsis E, Katus HA Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(9):727-732
37. Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, Umar F, Mulligan LJ, Patel K, Stegemann B, Haddad T, Smith RE, Prasad SK Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17):1659-1667
38. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, Ebinger M, Pelosi F, Chugh A, Jongnarangsin K, Morady F Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(13):1138-1145
39. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Jama*. 2013;309(9):896-908
40. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, Rösch S, Lindner A, Ludolph AC, Sechtem U Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) reveals characteristic pattern of myocardial damage in patients with mitochondrial myopathy. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2012;101(4):255-261
41. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Basso C, Thiene G, Sperfeld AD, Ludolph AC, Sechtem U Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10:50
42. Schulz-Menger J, Strohm O, Dietz R, Friedrich MG. Visualization of cardiac involvement in patients with systemic sarcoidosis applying contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magma*. 2000;11(1-2):82-83
43. De Coster T, Claus P, Kazbanov IV, Haemers P, Willems R, Sipido KR, Panfilov AV Arrhythmogenicity of fibro-fatty infiltrations. *Scientific reports*. 2018;8(1):2050
44. Kurt M, Tanboğa IT, Enbiya A, Karakoyun S Relation between epicardial fat tissue and atrial fibrillation, *J Clin Exp Invest* 2012;3(1):13-17.
45. Lu M, Zhao S, Jiang S, Yin G, Wang C, Zhang Y, Liu Q, Cheng H, Ma N, Zhao T, Chen X, Huang J, Zou Y, Song L, He Z, An J, Renate J, Xue H, Shah S Fat deposition in dilated cardiomyopathy assessed by CMR. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013;6(8):889-898

46. Olivieri LJ, Kellman P, McCarter RJ, Cross RR, Hansen MS, Spurney CF Native T1 values identify myocardial changes and stratify disease severity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016
47. Florian A, Rosch S, Bietenbeck M, Engelen M, Stypmann J, Waltenberger J, Sechtem U, Yilmaz A Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016
48. Schelhorn J, Schoenecker A, Neudorf U, Schemuth H, Nensa F, Nassenstein K, Forsting M, Schara U, Schlosser T Cardiac pathologies in female carriers of Duchenne muscular dystrophy assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *European radiology*. 2015
49. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2009;95(23):1925-1930
50. Blaszczyk E, Lim C, Funk S, J. Schulz-Menger Progression of myocardial injury in different types of muscular dystrophy - a CMR-Follow-up study. Category: Cardiomyopathy and Parametric Mapping - Scientific Sessions, 22th SCMR Annual Scientific Sessions 2019

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Edyta Blaszczyk hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikation:

Blaszczyk E, Grieben U, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kellman, P, Schmach, L, Funk, S, Spuler, S, Schulz-Menger, J. *Subclinical myocardial injury in patients with Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 and preserved ejection fraction - assessment by cardiovascular magnetic resonance*. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2019;21(1):25
Journal Impact Factor 2019 (IF 5,6)

Beitrag im Einzelnen:

1. Idee der Studie/Fragestellung
2. Planung des Studiendesigns
3. Literaturrecherche
4. Erstellung des Ethikantrages
5. Probandenrekrutierung und Betreuung
6. Datenzusammmentragung
7. Erstellung des Auswerteprozesses (d.h. anhand von Literatur und klinisch-pathophysiologischer Überlegungen Festlegung der Art der Bildauswertung, Ermitteln und Sicherstellen der technischen Auswertemöglichkeiten)
8. Etablierung der Auswertemethode, Auswertung und Supervision der weiteren Anwendung
9. statistische Auswertung in Kommunikation mit dem Statistiker Dr. Carsten Schwenke und Interpretation der Daten
10. Entwurf des Manuskripts, aller Tabellen und Abbildungen
11. Vorbereitung der Publikationsschrift unter Mitwirkung der Koautoren einschließlich
12. Aufbereitung und Zusammenstellung der dazugehörigen
13. Revision des Manuskripts, der Tabellen und Abbildungen
14. Ergebnispräsentation auf Kongressen

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Edyta Blaszczyk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Differenzierung von myokardialen nicht-ischämischen Gewebeschäden mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie - Schwerpunkt Muskeldystrophien - Fokus Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie Typ 1“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den Uniform Requirements for Manuscripts des ICMJE und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der nachstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin 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

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	56,054	23.425	0.146810
2	CIRCULATION	167,719	18.880	0.223630
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	99,084	16.834	0.213550
4	CIRCULATION RESEARCH	52,753	15.211	0.082820
5	Nature Reviews Cardiology	5,228	15.162	0.018210
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	11,113	10.683	0.027560
7	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
8	JAMA Cardiology	1,650	10.133	0.008630
9	JACC-Cardiovascular Interventions	10,268	9.881	0.037290
10	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
11	JACC-Heart Failure	2,827	8.202	0.016950
12	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
13	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,612	6.827	0.017380
14	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	3,733	6.754	0.008030
15	Circulation-Cardiovascular Interventions	4,902	6.504	0.019620
16	CARDIOVASCULAR RESEARCH	22,195	6.290	0.027350
17	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
18	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,199	5.723	0.007870
19	Circulation-Heart Failure	6,064	5.684	0.024050
20	Circulation-Cardiovascular Genetics	2,304	5.664	0.011400
21	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
22	HEART	17,545	5.420	0.034110
23	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,186	5.296	0.025030

Publikation

Blaszczyk E, Grieben U, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kellman, P, Schmacht, L, Funk, S, Spuler, S, Schulz-Menger, J. *Subclinical myocardial injury in patients with Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 and preserved ejection fraction - assessment by cardiovascular magnetic resonance*. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2019;21(1):25 (IF 5,6)

<https://doi.org/10.1186/s12968-019-0537-4>

Lebenslauf

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

Publikationsliste:

Als Erst-Autorin:

1. **Blaszczyk E**, Grieben U, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kellman, P, Schmacht, L, Funk, S, Spuler, S, Schulz-Menger, J. *Subclinical myocardial injury in patients with Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 and preserved ejection fraction - assessment by cardiovascular magnetic resonance*. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2019;21(1):25 (IF 5,6)
2. **Blaszczyk E**, Perrot A, Schmacht L, Lim C, Spuler S, Schulz-Menger J *Kardiomyopathien bei Muskeldystrophien*. Aktuelle Kardiologie 2017; 6(06): 454 – 460
3. **Blaszczyk E**, Topper A, Schmacht L, Wanke, F, Greiser, A, Schulz-Menger, J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F *Influence of spatial resolution and contrast agent dosage on myocardial T1 relaxation times*. Magma 2016 (IF 1,8)

Als Co-Autorin:

1. Zange L, Muehlberg F, **Blaszczyk E**, Schwenke, S, Traber, J, Funk, S, Schulz-Menger, J. *Quantification in cardiovascular magnetic resonance: agreement of software from three different vendors on assessment of left ventricular function, 2D flow and parametric mapping*. Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2019;21(1):12 (IF 5,6)
2. Muehlberg, F, Funk, S, Zange, L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F, **Blaszczyk, E**, Schulz, A, Ghani, S, Reichardt, A, Reichardt, P, Schulz-Menger, J *Native myocardial T1 time can predict development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy*. ESC Heart Fail 2018 (IF 10,7)
3. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Karunaharamoorthy A, Trauzeddel RA, Barker AJ, **Blaszczyk E**, Markl M, Schulz-Menger J. *Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling*. Circulation Cardiovascular imaging 2016;9 (IF 5,9)
4. Schmacht L, Traber J, Grieben U, Utz W, Dieringer MA, Kellman P, **Blaszczyk E**, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Spuler S, Schulz-Menger J *Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 2 Patients With Preserved Ejection Fraction Detection by Cardiovascular Magnetic Resonance*. Circulation Cardiovascular imaginga 2016;9 (IF 5,9)

Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich vor allem an alle FSHD-Patienten richten, ohne deren Mitwirkung an wissenschaftlichen Studien kein Vorankommen in der medizinischen Forschung denkbar wäre.

Die Forschung selbst wiederum treibt meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger unermüdlich an. Ich bin ihr für die ganze Unterstützung während der Arbeit dankbar. Nicht nur für ihre großartige, fachliche Kompetenz und Hilfestellung zu jeder Tageszeit, sondern auch mit großzügiger Förderung, konstruktiver Kritik und vor allem ihre Geduld, es immer mich wieder zu motivieren und mich von der Arbeit und den neuen Ideen zu begeistern.

Ich möchte mich auch herzlich bei allen Mitglieder der Arbeitsgruppe Kardiale MRT ebenso wie die Koautoren herzlich bedanken, da sie immer Hilfebereit waren um zu helfen um die neue Blickwinkel zu finden; wehrend unseren Doktorandentreffen konnte ich viele Anregungen und auch Ermutigungen mitgenommen werden.

Insbesondere erwähnen möchte ich auch tatkräftige Mithilfe von PD Dr. Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, der immer ein Ansprechpartner bei MRT auswertung war und der diese Arbeit sehr bereichert hat und Frau Elke Nickel-Szczech die immer bereit war, alle organisatorische Sachen zu erledigen. Für diese wertvolle Zusammenarbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Vor allem aber möchte ich meiner Tochter Anna ein riesiges Dankeschön sagen, sie weiß wie unentbehrlich sie für mich ist und dass es mir hier nicht möglich ist, die passenden Worte zu finden. Ich kann ihr für die liebevolle Unterstützung, soweit die 8-10 jähriges Kind könnte, die sie mir täglich schenkt, nicht genug danken.