

Aus der Klinik für Kinderkardiologie  
des Deutschen Herzzentrum Berlin und Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kann die kardiale Magnetresonanztomographie bei Kindern mit  
Verdacht auf Myokarditis mit ausreichender Bildqualität eingesetzt  
werden?

Can cardiac MRI be used in children with clinically suspected  
myocarditis with sufficient image quality?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Ludwika Pitak aus Krakau

Datum der Promotion: 29.11.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iv
Abbildungsverzeichnis .....	v
Abkürzungsverzeichnis .....	vi
Zusammenfassung.....	1
1 Einleitung .....	4
1.1 Myokarditis – allgemeine Einführung.....	4
1.1.1 Ätiologie.....	4
1.1.2 Klinik.....	4
1.1.3 Pathologie .....	5
1.1.4 Verlaufsformen .....	5
1.2. Myokarditis – allgemeine Einführung.....	7
1.2.1 Ätiologie.....	7
1.2.2 Epidemiologie .....	7
1.2.3 Klinik.....	7
1.2.4 Komplikationen und Prognose .....	8
1.2.5 Behandlung .....	8
1.3. Diagnostik .....	9
1.3.1 Labor .....	9
1.3.2 Elektrokardiographie .....	9
1.3.3 Echokardiographie .....	9
1.3.4 Endomyokardbiopsie.....	10
1.3.5 Diagnostische MRT-Merkmale bei Myokarditis .....	10
1.3.5.1 Die Lake Louise Kriterien .....	10
1.3.5.2 Die revidierten Lake Louise Kriterien .....	11
1.4. Anwendung der kardialen MRT bei Kindern .....	12
1.5. Zielsetzung der Arbeit.....	14

---

2	Methodik .....	15
2.1	Mykke- Register und Studienplattform .....	15
2.2	Studienaufbau .....	15
2.3	Bildanalyse.....	16
2.4	Statistische Auswertung.....	18
3.	Ergebnisse .....	19
3.1	Demographische Daten .....	19
3.2	Pulssequenzen .....	20
3.2.1	Die initiale Untersuchung .....	21
3.2.2	Gegenüberstellung der initialen und Verlaufs-Untersuchung.....	21
3.3	Bildqualität .....	24
3.3.1	Bildqualität in verschiedenen Sequenzen .....	24
3.3.2	Bildqualität in Hinblick auf ausgewählte Aufnahmeparameter .....	25
3.3.3	Beziehung zwischen Bildqualität und Patientenalter .....	26
3.3.4	Beziehung zwischen Bildqualität und Sedierung.....	28
4.	Diskussion.....	31
4.1	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse .....	31
4.2	Interpretation der Ergebnisse.....	31
4.3	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	32
4.4	Stärken und Schwächen der Studie(n) .....	35
4.5	Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung .....	36
5.	Schlussfolgerungen .....	37
	Literaturverzeichnis .....	38
	Eidesstattliche Versicherung .....	50
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	51
	Auszug aus der Journal Summary List .....	52
	Druckexemplar(e) der Publikation(en) .....	55

---

Lebenslauf.....	64
Komplette Publikationsliste .....	67
Danksagung .....	68

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Verlaufsformen der Myokarditis.....	6
Tabelle 2: Patientendaten am Tag der Kardio-MRT und wesentliche MRT-Befunde .....	20
Tabelle 3: Zusammenfassung der verwendeten Sequenzen während der 1. MRT-Untersuchung und im Verlauf.....	22
Tabelle 4: Darstellung der Bildqualität in verschiedenen MRT-Sequenzen.....	23

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Simplifizierte Darstellung der Lake Louise Kriterien.....	11
Abbildung 2. Simplifizierte Darstellung der revidierten Lake Louise Kriterien.....	12
Abbildung 3. Exemplarische Anwendung der 4-Punkte-Qualitätsskala.....	17
Abbildung 4. Bildqualität des T1-Mappings.....	25
Abbildung 5. Bildqualität im Zusammenhang mit Patientenalter in der CINE-Sequenz.....	26
Abbildung 6. Exemplarische mittventrikuläre Aufnahmen in der kurzen Achse.....	27
Abbildung 7. Die Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in der LGE-Bildgebung.....	28
Abbildung 8. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in T1-Mapping mit Kontrastmittel....	29
Abbildung 9. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in T2-gewichteter STIR-Bildgebung	29
Abbildung 10. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in T2-Mapping.....	30
Abbildung 11. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in Cine-Bildgebung.....	30

## Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
2CH	Zweikammerblick
3D	dreidimensional
3CH	Dreikammerblick
4CH	Vierkammerblick
B.P.	Barbara Pitak
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bSSFP	Balancierte Steady-State Free Precession
CK	Creatinkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives-Protein
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EDV	End-diastolisches Volumen
EF	Auswurfraction
EGE	Early Gadolinium Enhancement
EKG	Elektrokardiographie
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
F.S.	Franziska Seidel, Dr.med.
FU	Follow-up
GE	Gradienten-Echo
GraSE	Gradienten-Spin-Echo
HCV	Hepatitis-C-Virus
HHV	Herpesvirus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IQR	Interquartilbereich
Kardio-MRT	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

---

LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MOLLI	Modified Look-Locker inversion recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-pro-BNP	B-type natriuretic peptide
PSIR	Phase-Sensitive Inversion Recovery
SASHA	Saturation recovery single-shot acquisition
SAX	Kurze Achse
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
shMOLLI	Short Modified Look-Locker Inversion Recovery
STIR	Short-Tau-Triple-Inversion-Recovery
T	Tesla
T1W	T1-gewichtet
T2W	T2-gewichtet
TSE	Turbo-Spin-Echo
VAD	Ventricular Assist Device

## Zusammenfassung

Myokarditis repräsentiert eine der wichtigsten kardialen Ursachen von Mortalität und Morbidität bei Kindern und Jugendlichen. Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) spielt heutzutage eine zentrale Rolle in Diagnostik von entzündlichen Myokarderkrankungen. Das Ziel dieser Arbeit ist, zu beweisen, dass mit der CMR eine angemessene diagnostische Bildqualität bei Kindern mit Verdacht auf Myokarditis erreicht werden kann und dass die CMR somit eine gute diagnostische Methode im Hinblick auf diese Fragestellung darstellt. Es soll geklärt werden, welche MRT-Protokolle in der klinischen Routine aktuell und in der Zukunft genutzt werden sollten.

Dies ist eine Substudie des prospektiven multi-zentrischen Registers Mykke, welches Daten von pädiatrischen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis sammelt. Die Bilddaten von klinisch indizierten CMRs wurden retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden in 3 Altersgruppen aufgeteilt (0-1, 2-12 und 13-18 Jahre). Eingesetzt wurden 1,5 und 3 T Systeme. Wir analysierten die MR-Pulssequenzen: bSSFP (balancierte Steady-State Free Precession) Cine, T2W (T2-gewichtet) STIR (Short-Tau-Triple-Inversion-Recovery), TSE (Turbo-Spin-Echo), LGE (Late Gadolinium Enhancement), PSIR (Phase-Sensitive Inversion Recovery), T1- und T2-Mapping, T1W (T1-gewichtet) TSE, EGE (Early Gadolinium Enhancement) und die MR-Angiographie. Die Bildqualität wurde mit Hilfe einer 4-Punkte-Skala bewertet (4: exzellent, 3: gut, 2: moderat, 1: nicht diagnostisch). Es wurden Chi-Square-Tests nach Pearson, exakter Test nach Fischer, Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test eingesetzt.

Insgesamt wurden 137 Datensätze von 102 Patienten aus 9 Zentren analysiert. Das mediane Alter betrug 15,4 Jahre (IQR (Interquartilbereich) 10,7 – 16,6 Jahre), 71% waren männlich. 95% der untersuchten Bildserien zeigten eine diagnostische Bildqualität, 96% erfolgten am 1,5 T Gerät. Die Bildqualität nahm in den meisten Pulssequenzen (Cine: 2CH (Zweikammerblick), 4CH (Vierkammerblick), SAX (Kurze Achse), T2-STIR, T2-Mapping, T1-Mapping nativ, LGE: 3D, PSIR) mit dem Alter zu, mit der besten Bildqualität in der ältesten Subgruppe (2 CH:  $p=0,00$ , 4CH:  $p=0,047$ , 3CH (Dreikammerblick):  $p=0,17$ , SAX:  $p=0,02$ ). Von allen untersuchten Sequenzen lieferte T1-Mapping die beste Bildqualität. Die Sedierung hatte bei LGE- und Ödem-Sequenzen einen negativen Einfluss auf die Bildqualität, während bei Cine-Sequenzen kein signifikanter Unterschied auftrat. Im

Vergleich zu den initialen Scans wurde das parametrische Mapping in den Verlaufs-Untersuchungen öfter eingesetzt. Demgegenüber nahm die Anwendung von LGE- und Ödem-Sequenzen in der Verlaufs-Untersuchung ab.

Anhand der Ergebnisse aus der Studie von Pitak et al. (1) lässt sich folgern, dass die CMR mit ausreichender Bildqualität in pädiatrischen Patienten eingesetzt werden kann. Die Hypothese, dass die CMR eine gute diagnostische Methode bei Kindern mit V.a. Myokarditis darstellt, wird unterstützt. Angesichts eines Mangels an spezifischen Empfehlungen zur CMR für pädiatrische Patienten ist der Einsatz aktueller Protokolle einschließlich parametrischen Mappings bei Kindern und Jugendlichen mit Myokarditis sinnvoll.

Übersetzt und modifiziert aus:

Pitak B, Opgen-Rhein B, Schubert S, Reineker K, Wiegand G, Boecker D, et al. Cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis: current practice and applicability of adult protocols. *Cardiol Young*. 2022:1-9.

(1)

## **Abstract**

Myocarditis is an important cause of cardiac morbidity and mortality in children and adolescents. CMR plays nowadays a central role in diagnosing of an inflammatory cardiac disease. Our aim was to prove, that CMR can produce a good image quality in children with suspected myocarditis and is therefore a good diagnostic tool for this clinical condition. We investigated which CMR protocols should be used today and in the future.

This project is a substudy performed within the scope of the Mykke registry- a prospective, multi-centric study platform gathering data about diagnostic and clinical presentation of pediatric myocarditis. The MRI scans were retrospectively collected and analysed. The patients were divided into 3 age groups (0-1, 2-12, 13-18 years). In our analysis 1.5 and 3 Tesla systems were used. We grouped the MRI protocols used and analyzed the following sequences: bSSFP Cine, T2W STIR, TSE, LGE, PSIR, T1- und T2-Mapping, T1W TSE, EGE und MRI-angiography. The quality of the data sets was evaluated using a four-

point quality scale (4: excellent, 3: good, 2: moderate, 1: non-diagnostic). Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney-U-Test and the Kruskal-Wallis-Test were applied.

We analyzed 137 MRI scans from 102 children and adolescents obtained at 9 centers. The median age of the patients was 15.4 years, the IQR was 10.7-16.6 years. Seventy-one percent of our probands were male. Almost all (95%) of the investigated studies showed a diagnostic image quality, 96% were performed on a 1.5 T system. The image quality increased with age in most of the sequences analyzed (CINE: 2CH, 4CH, SAX, T2 STIR, T2 mapping, T1 mapping native, LGE: standard 3D, PSIR), with best image quality in the oldest subgroup (13-18 years, 2 CH:  $p=0.00$ , 4CH:  $p=0.047$ , 3CH,  $p=0.17$ , SAX:  $p=0.02$ ). The T1 mapping showed the best image quality. Sedation showed different influence on the image quality depending on the type of imaging sequence applied. In LGE and edema sequences the use of sedation influenced the image quality negatively. In contrast, no such impact was seen in the CINE sequences. As compared to the initial scans, the use of parametric mapping increased. In contrast to that the use of the LGE and edema sequences decreased.

The results of Pitak et al. (1) proved that CMR can be used in children with suspected myocarditis with good image quality. This supports the thesis that CMR is a good diagnostic tool in diagnosing this clinical condition. Considering the lack of specific CMR recommendations for children, we encourage the use of the existing adult protocols in pediatric patients. The new protocols should include parametric mapping.

Modifiziert aus:

Pitak B, Opgen-Rhein B, Schubert S, Reineker K, Wiegand G, Boecker D, et al. Cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis: current practice and applicability of adult protocols. *Cardiol Young*. 2022:1-9.

(1)

# 1 Einleitung

## 1.1 Myokarditis – allgemeine Einführung

### 1.1.1 Ätiologie

Die Myokarditis wird als entzündliche Erkrankung des Herzmuskels definiert, welche infektiös oder nicht-infektiös bedingt sein kann. In Europa sowie Nordamerika werden über 50% der Fälle durch Viren verursacht, wobei die häufigsten die Herpesviren (humanes Herpesvirus 6, CMV (Zytomegalievirus), EBV (Epstein-Barr-Virus)), Coxsackie-B Viren und Parvovirus B-19 sind. Auch weitere virale Erreger, wie die Adeno-, Influenzaviren oder auch HCV (Hepatitis-C-Virus) und HIV (Human Immunodeficiency Virus) können ursächlich für eine Myokarditis sein (2, 3). Seit dem Ausbruch der SARS-Cov-2-Pandemie wurde ein Zusammenhang zwischen diesen Atemwegsinfektionen und einer Myokarditis gemutmaßt. Ob dieser tatsächlich besteht, muss weiter untersucht werden (4). Die Erkrankung kann darüber hinaus durch Bakterien (u.a. Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken, *Borrelia burgdorferi*), Parasiten (*Trypanosoma cruzi*, Echinokokken) und Pilze (vor allem bei immunsupprimierten Patienten) verursacht werden (3). Nicht-infektiöse Ursachen treten seltener als infektiöse Ursachen auf. Unterschieden werden: autoimmune Erkrankungen, rheumatisches Fieber, iatrogene und toxische Faktoren (bspw. Bestrahlung des Mediastinums, Alkohol, Drogen). Ebenfalls berücksichtigt werden sollten zwei Sonderformen der Myokarditis. Die eosinophile Myokarditis (Hypersensitivitätsmyokarditis) wird durch toxische, aus eosinophilen Granulozyten freigesetzten Proteine verursacht und wird am häufigsten durch Medikamente, aber auch durch Vaskulitiden und Parasitosen hervorgerufen. Die Ätiologie der idiopathischen Riesenzellmyokarditis bleibt unklar. Diese Sonderform verläuft häufig fulminant, unbehandelt ist die Prognose häufig infaust (5).

### 1.1.2 Klinik

Die klinische Symptomatik bewegt sich in einem breiten Spektrum zwischen asymptomatischen Verläufen und kardiogenem Schock. Zu den klassischen Symptomen gehören akuter Thoraxschmerz, neu aufgetretene oder progrediente (Belastungs-) Dyspnoe, Fatigue, Synkopen, Palpitationen und Arrhythmien, Rechts- und/oder Linksherzinsuffizienz(6). Ferner, muss eine Myokarditis auch bei ungeklärten kardialen Todesfällen und

kardiogenem Schock in Betracht gezogen werden. Wie bereits erwähnt, steht über die Hälfte aller Myokarditiden im Zusammenhang mit einer viralen Infektion, dementsprechend geht einer Herzmuskelentzündung oft grippale Symptomatik wie Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien und Halsschmerzen vorher (5).

### 1.1.3 Pathologie

Die histologische Diagnose einer Myokarditis wird anhand des im Jahr 1987 in Dallas entwickelten Klassifikationssystems gestellt (7). Demnach ist eine akute Myokarditis durch eine Kombination von lymphozytärer Infiltration mit Nekrose und Degeneration der Kardiomyozyten charakterisiert. Eine Borderline-Myokarditis (ein Grenzbefund) wird als eine lymphozytäre Infiltration definiert, ohne dass eine Herzmuskelnekrose vorhanden ist. Bei in der Folgebiopsie vollständig persistierendem Befund (Vorhandensein von Nekrose, Degeneration und lymphozytärem Infiltrat), spricht man von anhaltender oder chronischer Myokarditis. Eine Myokarditis in Abheilung wird hingegen durch ein lymphozytäres Infiltrat bei Fehlen von Nekrosen und Degeneration der Myozyten charakterisiert (7). Diese Klassifikation wurde im Verlauf durch die quantitativen WHO Kriterien und immunhistologische Befunde erweitert (8). Aktuell werden, außer den qualitativen histologischen Befunden, auch die Lymphozytenanzahl und -subpopulationen, Erhöhung der Komplementfaktoren, sowie Expression von Adhäsionsmoleküle (HLA I, HLA II, ICAM) bei der Begutachtung berücksichtigt (9).

### 1.1.4 Verlaufsformen

Anhand der Klinik und der histopathologischen Befunde werden vier Verlaufsformen abgegrenzt (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Verlaufsformen der Myokarditis. Eigene Darstellung anhand (5).

Verlaufsform	Klinik	Pathologie
Fulminant (17%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuter Beginn</li> <li>• Plötzlich einsetzende Herzinsuffizienz NYHA IV</li> <li>• Kardiogener Schock</li> <li>• Maligne Arrhythmien</li> <li>• Unterschiedliche Verlaufsformen möglich (von kompletter Heilung bis zum tödlichen Ausgang)</li> </ul>	Multiple entzündliche Infiltrate mit Nekrosen
Akut (65%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuter Beginn</li> <li>• Geringere als bei fulminanter Form Beteiligung des Herzmuskels</li> <li>• Herzinsuffizienz oder Arrhythmien möglich</li> <li>• Meistens vollständige Abheilung jedoch auch Progredienz zur Herzinsuffizienz möglich</li> </ul>	Entzündliche Infiltrate mit oder ohne Nekrosen, rückläufig im Verlauf
Chronisch aktiv (11%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Präsentation ähnlich wie bei akuter Myokarditis</li> <li>• Milde bis moderate Beeinträchtigung der Myokardfunktion</li> </ul>	Fibrotischer Umbau
Chronisch persistierend (7 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schleichender Beginn</li> <li>• Meistens keine Beeinträchtigung der Myokardfunktion</li> </ul>	Entzündliche Infiltrate mit oder ohne Nekrosen, nicht rückläufig im Verlauf

## 1.2 Pädiatrische Myokarditis

### 1.2.1 Ätiologie

Ähnlich, wie in der erwachsenen Population, wird auch bei Kindern eine akute Myokarditis meist durch infektiöse Faktoren hervorgerufen. Das Erregerspektrum überlappt im Großteil mit dem der Erwachsenen(10). Die Herzmuskelentzündung wird bei Kindern vorwiegend durch Parvovirus B19 ausgelöst (11). Den jüngsten Berichten zufolge können eine fulminante Myokarditis sowie das pädiatrische inflammatorische Multiorgan-Syndrom mit häufiger Beteiligung des Herzmuskels und der Gefäße in dieser Altersgruppe gefährliche Komplikationen einer SARS-Cov-2-Infektion sein (12, 13). Bei den nicht-infektiösen Ursachen, werden wie bei Erwachsenen autoimmune Erkrankungen, medikamentöse und toxische Faktoren, sowie Hypersensitivität genannt. Auch die Riesenzellmyokarditis tritt selten in der pädiatrischen Population auf (10).

### 1.2.2 Epidemiologie

Die Literatur beschreibt eine bimodale Altersverteilung mit den meisten Krankheitsfällen bei Kindern unter 2 Jahren und bei Jugendlichen zwischen 13 und 18 Jahren (14). Während bei Kindern unter 2 Jahren ungefähr genauso viele Mädchen wie Jungen erkranken, sind bei den Jugendlichen die Männer in deutlicher Mehrheit (66%) (15).

### 1.2.3 Klinik

Die Mortalität der pädiatrischen Myokarditis ist hoch (2,8%) (15). Die klinischen Manifestationen finden sich in einem breiten Spektrum von asymptomatischen Verläufen bis zum fulminanten Herzversagen mit Herztransplantation und plötzlichem Herztod. Genauso wie bei Erwachsenen, geht den meisten Myokarditiden eine virale Infektion voraus (10). Die häufigsten Symptome sind Fieber, Dyspnoe, Husten, Rhinitis, Fatigue, gastrointestinale Symptomatik, Thoraxschmerzen, Palpitationen, Arrhythmien und Synkopen (14, 16). Manche Verläufe gehen mit stechenden thorakalen Schmerzen, Herzenzymanstieg sowie Endstreckveränderungen in der Elektrokardiographie (EKG) einher, sodass zunächst eine myokardiale Ischämie bzw. ein Herzinfarkt vermutet wird(17, 18).

#### 1.2.4 Komplikationen und Prognose

Wie die klinische Manifestation, sind der Verlauf und die Prognose sehr unterschiedlich. Die Ergebnisse einer großen pädiatrischen Studie von Foerster et al. zeigen, dass während die meisten Kinder genesen, bedurfte fast jedes fünfte Kind innerhalb von 3 Jahren nach stattgehabter Herzmuskelentzündung einer Herztransplantation und 6 bis 7% verstarben (19). In einer neueren Studie von Martins et al. aus dem Jahr 2021 zeigten nur 28% der an Myokarditis erkrankten Kinder eine vollständige Genesung (Erholung der Herzfunktion und der MRT-Befunde)(20). Vor allem bei jungen Patienten gipfelt die Myokarditis nicht selten in einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Towbin et al. beschreiben eine mehr als 10-mal höhere DCM-Inzidenzrate in der Altersgruppe unter 1 Jahr als bei älteren Kindern (21). Laut in letzten Jahren publizierten Berichten entwickeln ca. 30 % aller Myokarditis-Patienten eine DCM (22). Als die nächsthäufigsten Ursachen einer Myokarditis werden neurodegenerative und genetische Erkrankungen genannt (21). Eine DCM wird als eine Dilatation des Herzens, begleitet durch eingeschränkte Herzfunktion beschrieben (23). Durch ihre Komplikationen wie chronische Herzinsuffizienz und dem plötzlichen Herztod geht auch die DCM bei pädiatrischen Patienten mit erheblicher Mortalität von ca. 10% einher (2, 24-26). In der Studie von Towbin et al. lebten fünf Jahre nach Beginn der Erkrankung nur noch 70% der Patienten und viele dieser mussten sich einer Herztransplantation unterziehen (21).

#### 1.2.5 Behandlung

Die Behandlung einer pädiatrischen Myokarditis ist im Großteil symptomatisch. Zum Einsatz kommen Antiarrhythmika, chronotrope und inotrope Medikamente, adäquate Herzinsuffizienztherapie sowie Device-gestützte Therapieschemata (ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung), VAD (Ventricular Assist Device), Impella) (10). Immunglobuline werden seit Jahren bei schweren Verläufen aufgrund von ihren immunmodulierenden Eigenschaften eingesetzt (27). Deren Wirksamkeit verbleibt allerdings umstritten und muss weiter untersucht werden. Ähnlich sieht die Datenlage bei den Kortikosteroiden aus (28). Eine Ausnahme bilden die bei Kindern seltene Riesenzellmyokarditis oder die eosinophile Myokarditis, welche sehr gut auf eine Kortisontherapie ansprechen (10). Der Einsatz antiviraler Medikamente bei pädiatrischer Myokarditis wurde bisher nicht ausreichend untersucht (10). Eine strikte Sportkarenz darf nicht vergessen werden – eine Myokarditis geht mit erhöhtem Risiko des plötzlichen Herztodes während Sports einher (29).

## 1.3 Diagnostik

### 1.3.1 Labor

Die unspezifischen Entzündungsparameter (CRP (C-reaktives-Protein), BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit)), myokardiale Enzyme (Troponin, CK (Creatinkinase) und CK-MB) und NT-pro-BNP (B-type natriuretic peptide) können bei einer Myokarditis erhöht sein. Sie weisen jedoch limitierte Spezifität und Sensitivität auf und lassen keine Differenzierung zwischen einer Myokarditis und anderen Ursachen der Myokardschädigung zu (6, 30, 31). Die Labordiagnostik kann allerdings die Diagnosestellung unterstützen und sogar Einblicke in die Prognose bieten. So korreliert die Troponinerhöhung bei Kindern mit Myokarditis mit Mortalität und Notwendigkeit einer ECMO-Therapie (32). Detektion des viralen Genoms in den Kardiomyozyten gelang bei ca. 50% der durch Marholdt et al. untersuchten Patienten und kann als Ergänzung der histopathologischen Dallas Kriterien dienen (33). Die Untersuchung der virusspezifischen Antikörper erscheint bei fraglichem Zusammenhang der positiven Ergebnisse mit Vorhandensein einer Myokarditis nicht zielführend und wird aktuell nicht mehr empfohlen. Statt dessen soll eine direkte Isolation des viralen Genoms in peripheren Proben wie Blut und Stuhl erfolgen (34).

### 1.3.2 Elektrokardiographie

Elektrokardiographisch können unspezifische T-Wellen- und ST-Streckenveränderungen bis zur ST-Streckenhebungen auftreten. Die Auffälligkeiten lassen sich oft keinem spezifischen Versorgungsgebiet zuordnen. Es werden darüber hinaus atrioventrikuläre Überleitungsstörungen bis zum AV-Block III. Grades und lebensbedrohliche Arrhythmien beschrieben (33, 35, 36).

### 1.3.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist weit verbreitet und kommt bereits seit mehreren Jahren bei der Diagnostik einer Myokarditis zum Einsatz (37). Die typischen Befunde sind eingeschränkte links- und/ oder rechtsventrikuläre Funktion, Dilatation des linken Ventrikels, Hypertrophie des Myokards und ein Perikarderguss. Bildung von Thromben ist ebenfalls möglich (38). Die neueren echokardiographischen Techniken wie tissue doppler oder myokardialer Strain können die Diagnosestellung unterstützen (39, 40). Bei Kindern korreliert das LVEDV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen) als Ausdruck von Vergrößerung des linken Ventrikels mit einer schlechten Prognose (41).

### 1.3.4 Endomyokardbiopsie

Genauso wie bei den Erwachsenen, gilt die invasive Endomyokardbiopsie (EMB) auch bei Kindern nach wie vor als Goldstandard in der Diagnostik der Myokarditis. (7).

Obwohl seit Jahren etabliert und weit verbreitet, weist die EMB eine niedrige Sensitivität von 25 bis 40 % auf, die hauptsächlich auf hohe Interobserver-Variabilität sowie auf einen Sampling Error (falsch-negative Ergebnisse durch ungezielte Probenentnahme aus nicht-betroffenen Arealen) zurückzuführen ist (42, 43). Zudem verteilen sich die deutlichsten Veränderungen bei der Myokarditis typischerweise subepikardial und intramural, also in Regionen des Myokards die für die Endomyokardbiopsie kaum zugänglich sind (33). Darüber hinaus weist diese invasive Methode ein gewisses Komplikationsrisiko auf. Laut einer Studie von Pophal et al. gilt dies vor allem für Kinder im kritischen kranken Zustand, die auf Grund eines Verdachtes auf Myokarditis untersucht wurden. In der analysierten Kohorte zeigte diese Subgruppe das höchste Risiko einer Ventrikel-Perforation während einer EMB (44). Im Kontrast dazu steht eine neulich publizierte Arbeit von Seidel et al., welche eine EMB-Komplikationsrate von nur 2,6 % beschreibt (45).

### 1.3.5 Diagnostische MRT-Merkmale bei Myokarditis

Die CMR (kardiale Magnetresonanztomographie) ist heutzutage für die Darstellung der für eine Myokarditis typischen anatomischen und pathophysiologischen Eigenschaften des Myokards (Hypertrophie, Wandbewegungsstörung) sowie Berechnung der Ejektionsfraktion und des ventrikulären Volumens eine sichere und sehr gute Methode (2, 10). Auch die histopathologischen Merkmale einer Herzmuskelentzündung wie Ödem und Nekrose werden in der Kernspintomographie wiedergespiegelt (10).

#### 1.3.5.1 Die Lake Louise Kriterien

Der erste Versuch zur Etablierung einheitlicher MRT-Kriterien für die Myokarditis-Diagnostik erfolgte im Jahr 2009 mit der Veröffentlichung der Lake Louise-Kriterien durch Friedrich et al. (46). Diese berücksichtigen mehrere für eine Myokarditis typische Gewebe-Merkmale: intrazelluläres und interstitielles Ödem, Hyperämie, Nekrose und folglich fibrotischer Gewebeumbau. Das myokardiale Ödem wurde als Zunahme des relativen Wassersignals in T2-gewichteten Sequenzen dargestellt, die Hyperämie als erhöhte Aufnahme in der Frühphase nach Applikation von extrazellulärem MRT-Kontrastmittel in T1-gewichteten Pulssequenzen. Der irreversible Schaden wie Myokardnekrose oder Fib-

rose wurde hingegen als verzögerter Kontrastmittel-Washout in der Spätphase beschrieben. Der diagnostische Algorithmus umfasste also die Bestimmung des relativen Wassergehaltes („T2-Ratio“), des Early Enhancements und des Late Gadolinium Enhancements (LGE). Das Vorliegen von zwei positiven Merkmalen galt als Nachweis einer Myokarditis (46). Obwohl das initiale Protokoll einige Schwachstellen aufweist, wie zum Beispiel die Notwendigkeit von Verwendung des Skelettmuskels als Referenzgewebe oder die Anfälligkeit für Artefakte, galt es lange Zeit als wichtiges diagnostisches Tool bei der Diagnosestellung der Myokarditis (47, 48).

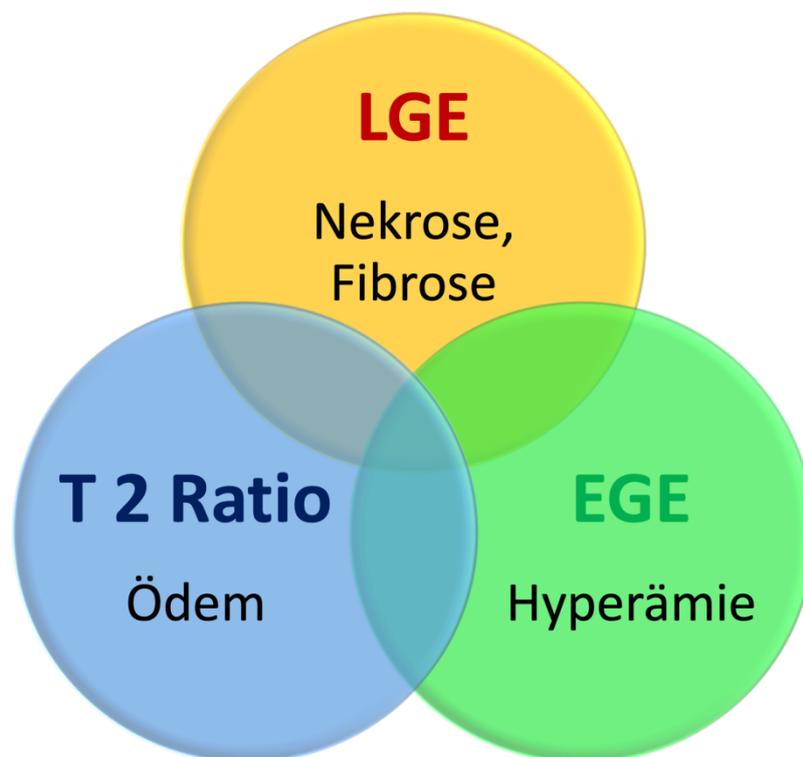


Abbildung 1. Simplifizierte Darstellung der Lake Louise Kriterien. Eigene Darstellung.

#### 1.3.5.2 Die revidierten Lake Louise-Kriterien

Im Jahr 2018 erfolgte eine Revision des obengenannten Protokolls und es wurden die revidierten Lake Louise-Kriterien publiziert (49). Dieses MRT-Protokoll basiert auf einem „2 von 2“ diagnostischen Modell und kombiniert mindestens ein positives T2-basiertes Merkmal für die Bestimmung des myokardialen Ödems (entweder globaler oder regionaler Anstieg der myokardialen T2-Relaxationszeit oder eine erhöhte Signalintensität in T2-gewichteter Bildgebung) und mindestens ein positives T1-basiertes Merkmal zum Nachweis einer Myokardschädigung (prolongierte native myokardiale T1-Zeit, Zunahme des

extrazellulären Volumens oder Nachweis von Late Gadolinium Enhancement). Ergänzend zu der ursprünglichen Arbeit von Friedrich et al. von 2009 (46) wird in den neuen Kriterien parametrisches Mapping berücksichtigt. Verglichen mit den klassischen T1- und T2-gewichteten Methoden ermöglichen T1- und T2-Mapping eine direkte Quantifizierung der myokardialen Signalstärken ohne Einbeziehung des Skelettmuskels und erlauben somit eine objektive Detektion von diffusen Myokardschäden. Die Quantifizierung trägt zudem zur Senkung der Interobservervariabilität bei (50). Eine weitere wesentliche Modifikation in den revidierten Kriterien stellt der Verzicht auf das Early Gadolinium Enhancement dar. Die Sinnhaftigkeit dieser Änderung wurde 2013 durch Chu et al. gestützt, welche bewiesen, dass die Streichung des Verfahrens aus dem Myokarditis-Protokoll keinen negativen Einfluss auf die Diagnosesicherheit hat (51).

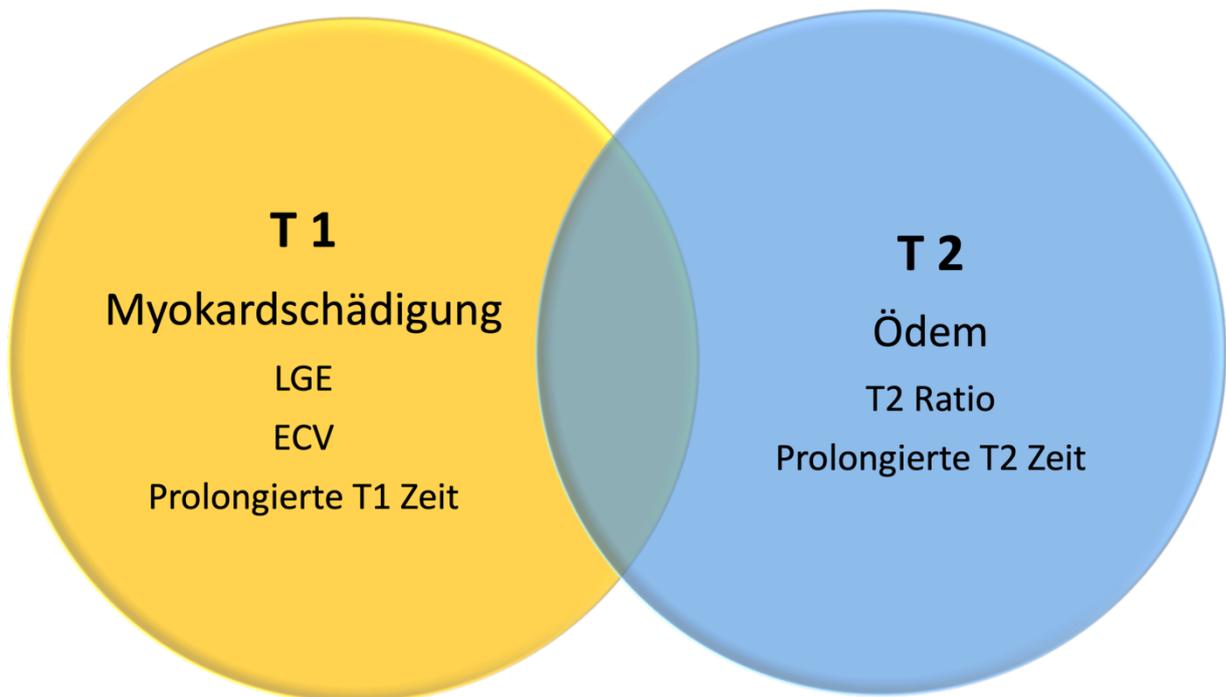


Abbildung 2. Simplifizierte Darstellung der revidierten Lake Louise Kriterien. Eigene Darstellung.

#### **1.4 Anwendung der kardialen MRT (Magnetresonanztomographie) bei Kindern**

Die CMR wird bereits seit mehreren Jahren als Diagnostikum bei Kindern eingesetzt. Der erste Einsatz der CMR bei Patienten mit Myokarditis wurde bereits im Jahr 1991 in einer pädiatrischen Kohorte von Gaglardi et al. beschrieben. Schon damals gab es deutliche Hinweise darauf, dass die CMR auch in dieser Patientengruppe eine attraktive Alternative zur EMB bieten könnte. In der Studie zeigte sich eine signifikante Zunahme der T2-Ratio bei Patienten, bei denen eine akute Myokarditis mit Hilfe von EMB zuvor histologisch nachgewiesen wurde (52). Seitdem hat sich die Verwendung der Kardio-MRT (kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie) im diagnostischen Prozess bei pädiatrischen Patienten mit Myokarditis weit verbreitet (53). Aktuell spielt hier die CMR eine zentrale Rolle. Die wissenschaftliche Erklärung der American Heart Association aus dem Jahr 2021 stellt einen Paradigmenwechsel in Diagnosestellung einer Myokarditis dar. Aus der Publikation geht hervor, dass sich der klinische Verdacht einer Myokarditis durch einen positiven Kardio-MRT-Befund bestätigen lässt (10).

Neben ihrer bereits beschriebenen großen Bedeutung als Diagnostikum zeigte die Methode bei pädiatrischen Patienten auch einen prädiktiven Wert bezüglich der Prognose. Im Jahr 2015, in einer Kohorte von 71 Kindern mit diagnostizierter dilatativer Kardiomyopathie, ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein positiver magnetresonanztomographischer Myokarditis-Merkmale und einer Wiederherstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nachweisen (54). In einer kürzlichen Arbeit berichteten Martins et al., dass eine subepikardiale Verteilung vom Late Gadolinium Enhancement am Anfang der Erkrankung mit höherer Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Erholung der Herzfunktion assoziiert ist. Eine mittventrikuläre und gemischte Verteilung vom Late Gadolinium Enhancement sei hingegen mit ausbleibender Erholung der Herzfunktion verbunden (20). Die Ergebnisse wurden durch eine darauffolgende Studie von Ait Ali et al. unterstützt (55). Jedoch, im Gegensatz zu den Erwachsenen, war die Anwendung von CMR bei Kindern bisher sehr unetabliert – bis dato mangelt es an spezifischen standardisierten diagnostischen Leitlinien für pädiatrische Patienten. Dabei weist diese Altersgruppe im Vergleich zu Erwachsenen typische diagnostische Herausforderungen auf. Dazu gehören neben der geringeren Größe des Herzens insbesondere die vergleichsweise höheren Herzfrequenzen, insbesondere bei Säuglingen und eine schlechtere oder (bei Neugeborenen und Kleinkindern) vollständig fehlende Compliance, welche die räumliche und zeitliche Auflösung kompromittieren sowie die Häufigkeit von Bewegungsartefakten

steigern und somit prinzipiell einen relevanten Einfluss auf die Bildqualität und damit den diagnostischen Wert von MRT-Untersuchungen haben können (56). Bislang fanden in dem Bereich nur wenige pädiatrische Studien statt (57-59). Es fehlen immer noch systematische Daten zur technischen Anwendbarkeit der CMR bei der Diagnosestellung der Myokarditis bei Kindern und Jugendlichen sowie über den Einfluss einer pharmakologischen Sedierung auf die Bildqualität.

### **1.5 Zielsetzung der Arbeit**

Diese Arbeit bietet Einblicke in den klinischen Verlauf, Behandlung und Diagnostik der pädiatrischen Myokarditis. Das Ziel dieser Arbeit ist, zu zeigen, dass die CMR eine gute diagnostische Methode für Kinder und Jugendlichen mit V.a. Myokarditis darstellt. Es soll geklärt werden, welche MRT-Protokolle in der klinischen Routine bei Kindern aktuell benutzt werden und in der Zukunft benutzt werden sollten. Es soll zudem analysiert werden, welche Faktoren Einfluss auf die Bildqualität nehmen und letztlich ob mit der CMR im klinischen Alltag eine angemessene diagnostische Bildqualität bei Kindern erreicht wird.

## 2 Methodik

*Diese Studie wurde bereits im Journal Cardiology in the Young (1) veröffentlicht. Der folgende Text beschreibt die bereits publizierte Methodik im Detail.*

### 2.1 Mykke: Register und Studienplattform

Mykke ist ein multizentrisches Register für Kinder und Jugendliche mit klinischem Verdacht auf Myokarditis und dient als Studienplattform für die Erforschung der pädiatrischen Myokarditis (15). Seit 2013 konnten mehr als 430 Patienten prospektiv eingeschlossen werden. Initial war die Plattform auf bundesweiter Ebene tätig, aktuell sind 29 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt. Der Einschluss der Patienten erfolgt durch die behandelnden Ärzte. Als Haupteinschlusskriterium gilt die klinische Verdachtsdiagnose einer Myokarditis. Die weiteren Einschlusskriterien sind ein Alter unter 18 Jahren am Untersuchungstag sowie das Vorhandensein einer schriftlichen Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten. Das Register sammelt mit Hilfe einer Online-Datenbank Daten über den klinischen Verlauf der Herzmuskelentzündung, die diagnostischen Maßnahmen und die Therapieansätze. Forschungsziele des Registers sind u.a. die Erarbeitung diagnostischer Kriterien, die Evaluation diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sowie eine Standardisierung der Myokarditis-Behandlung bei Kindern (15).

### 2.2 Studienaufbau

Diese Studie ist eine Subanalyse aus dem Mykke-Register. Die Patienten wurden durch die behandelnden Ärzte ins Register eingeschlossen. Die Kardio-MRT-Untersuchungen wurden gemäß lokalen Leitlinien und Protokollen durchgeführt.

Alle Teilnehmer des Registers, die sich im Zeitraum von Juni 2014 bis April 2019 einer CMR unterzogen, wurden durch das koordinierende Studienzentrum am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) für die weitere Analyse ausgewählt. Die demographischen Daten der Patienten am Tag der MRT-Untersuchung (Alter, Körpergewicht und Körpergröße, Geschlecht sowie die Daten bezüglich der Anwendung der Sedierung) wurden aus der pseudonymisierten Online-Datenbank abgefragt. Die Patienten wurden in drei Gruppen, je nach deren Alter, aufgeteilt: 0 bis 1 Jahre, 2 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre.

Die MRT-Daten wurden von den untersuchenden Zentren pseudonymisiert bereitgestellt und auf einen zentralen Studien-Server im DHZB aufgespielt.

### **2.3 Bildanalyse**

131 Untersuchungen wurden an 1,5 Tesla Geräten durchgeführt (Siemens Aera 1,5 T, Siemens Avanto 1,5 T, Siemens Espree 1,5 T, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland, Philips Achieva 1,5 T, Philips Ingenia 1,5 T, Philips Healthcare, Best, Niederlande, GE Optima 1,5 T, GE Signa Excite 1,5 T, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) durchgeführt. Sechs Untersuchungen wurden an 3 Tesla Geräten (Siemens Magnetom Vida 3 T, Siemens Verio 3 T, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, Philips Achieva 3 T, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Die Auswertung und Interpretation der MRT-Daten wurde durch zwei Ärzte (B.P. und F.S.) unabhängig voneinander im DHZB vorgenommen. Die Erfahrung der Ärzte in der CMR betrug 2 und 5 Jahre. Im Fall einer unterschiedlichen Bewertung der Bildqualität wurde die Analyse der betroffenen Bilder gemeinsam wiederholt. Im Anschluss wurde eine konsensuelle Entscheidung bezüglich der Bewertung getroffen. Eine qualitative Analyse wurde für balancierte Steady State Free Precession (bSSFP) Cine Bilder, T2-gewichtete Bilder (T2W), Short-Tau-Triple-Inversion-Recovery-Methode (STIR), Turbo-Spin-Echo (TSE) Bildgebung, IR-präpariertes Late Gadolinium Enhancement (LGE) in 2D- und 3D-Akquisition und Phasen Sensitive Inversionswiederherstellung (PSIR) sowie T1- und T2-Mapping vorgenommen. Bildserien wurden als kontrastmittelgestützte Pulssequenzen eingestuft, wenn sie laut MRT-Befund nach gewichtsadaptierter intravenöser Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels akquiriert wurden. Die Bildqualität wurde ähnlich zu einer Studie von Monti et al. (60) jeweils anhand einer Vier-Punkte-Qualitätsskala bewertet mit folgender Einteilung: 4 = exzellent, 3 = gut, 2 = moderat, 1 = nicht-diagnostisch. Abbildung 3 stellt exemplarische Beispiele der praktischen Anwendung der 4-Punkten-Qualitätsskala in allen durch uns untersuchten Pulssequenzen zusammen.

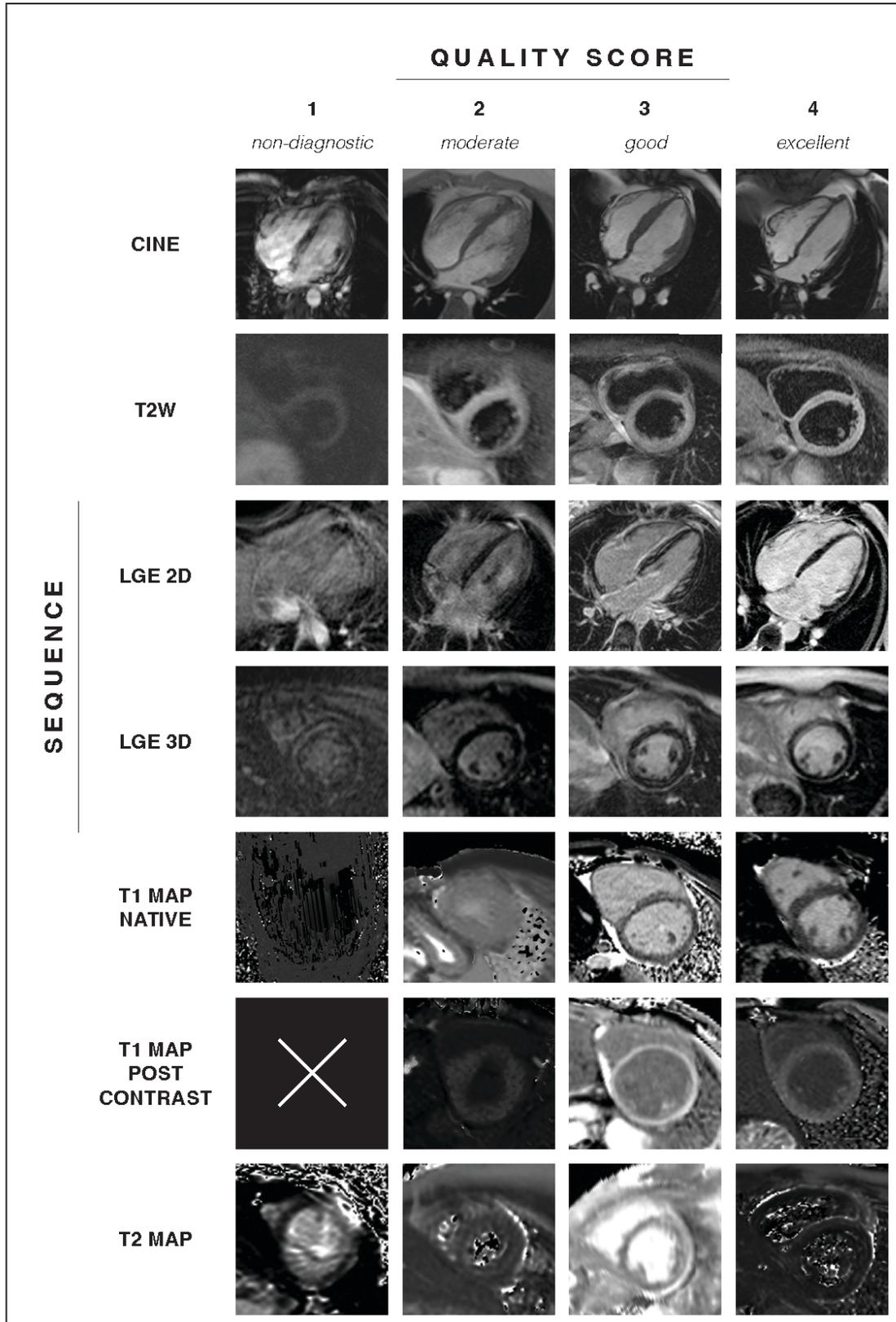


Abbildung 3. Exemplarische Anwendung der 4-Punkte-Qualitätsskala (Pitak et al 2022 (1)). T2W: T2-gewichtet, LGE: IR-präpariertes Late Gadolinium Enhancement in 2D- und 3D-Akquisition.

Eine visuelle Auswertung ohne Anwendung der Qualitätsskala wurde bei T1-gewichteter (T1W) TSE-Bildgebung, Early Gadolinium Enhancement und bei den MR-Angiographien angewendet, welche nicht Teil des revidierten Lake Louise-Protokolls sind. Die Bildanalyse wurde mit frei zugänglicher Software Horos-Version 3,3,6 (Horos, Nimble Co LLC d/b/a Purview, Annapolis MD, USA) durchgeführt. Die Ejektionsfraktion (EF) und das enddiastolische Volumen (EDV) des linken Ventrikels wurden der elektronischen Datenbank entnommen, die fehlenden Werte wurden mittels cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) durch B.P. kalkuliert.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe von SPSS-Version 24,0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) vorgenommen. Die kategorialen Variablen wurden als Häufigkeit und Prozentsätze zusammengestellt. Zur Darstellung der metrischen Variablen kamen Mittelwert und Interquartilabstand zum Einsatz. Die dichotomen Variablen wurden mithilfe des Chi-Square-Tests nach Pearson und des exakten Tests nach Fischer gegenübergestellt. Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test wurden zum Vergleich der nicht-dichotomen Variablen angewendet. Als statistisch signifikant wurden die Ergebnisse bezeichnet, wenn die jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeitswerte (p) unterhalb des zuvor festgelegten Signifikanzniveaus von 0,05 lagen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Demographische Daten**

Es wurden 102 Patienten von 9 Zentren mit einem klinischen Verdacht auf Myokarditis in die Studie eingeschlossen. Die jüngste Altersgruppe (0-1 Jahre) zählte 10 Patienten, die mittlere (2-12 Jahre) 31 Patienten und die älteste (13-18 Jahre) 96 Patienten. Das mediane Alter (IQR) betrug 15,4 (11-17) Jahre, 71% der Probanden waren männlich und die Körperoberfläche (Body Surface Area) betrug 1,7 (1,2-1,9) m<sup>2</sup>. Die Zeit seit der Aufnahme bis zur CMR betrug 8,0 (4,0-20,3) Tage. Eine Verlaufs-Untersuchung stand bei 35 Patienten zur Verfügung (1). Die demographischen Daten der Patienten sowie die grundlegenden CMR-Befunde wurden in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2:** Klinische Patientendaten und wesentliche MRT-Befunde. Übersetzt und modifiziert aus Pitak et al 2022 (1).

	Zahl (%) oder Median (IQR)
<b>Demographische Daten (n=102)</b>	
Alter (Jahren)	15,4 (10,7-16,6)
Geschlecht (% männlich)	72 (70,6)
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1,7 (1,2-1,9)
Gewicht (kg)	60,0 (36,3-75,0)
Zeit seit Symptombeginn bis CMR (Tage)	8,0 (4,0-20,3)
Zeit seit Aufnahme bis CMR (Tage)	4,0 (2,0-6,3)
<b>Kardio-MRT-Befunde (n=137)</b>	
Feldstärke	1,5 T: 131 (95,6) 3 T: 6 (4,4)
Hersteller	Siemens: 95 (69,3) Philips: 40 (29,2) GE: 2 (1,5)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	58,0 (49,9-64,0)
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	86,0 (74,0 –100,5)
<b>Sedierung während Kardio-MRT</b>	
Sedierung	11 (8,0)
Vollnarkose	6 (4,4)

CMR: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, IQR: Interquartilbereich, LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (bezogen auf die Körperoberfläche)

### 3.2 Pulssequenzen

Die MRT-Untersuchungen wurden zwischen Juni 2014 und April 2019 durchgeführt, davon 96% am 1,5 T Gerät und 4,4 % am 3 T Gerät. 4,4 % der Patienten wurden in Intubationsnarkose, 8 % in Sedierung untersucht (1). Tabelle 3 bietet einen Überblick über die verwendeten Pulssequenzen während der MRT-Untersuchungen.

### 3.2.1 Die initiale Untersuchung

Das initiale Protokoll beinhaltete Cine-Sequenzen in allen Datensätzen, wobei die bSSFP (+) Methode angewandt wurde. Pulssequenzen zur Darstellung von myokardialem Ödem wurden in 82% der Protokolle aufgenommen, LGE in 87%. Es wurden folgende LGE-Sequenzen verwendet: 2D IR-präpariertes GE, 3D IR-präpariertes GE und PSIR. In einigen Datensätzen kamen zudem zusätzlich auch mDixon und FLASH Sequenzen zum Einsatz, diese wurden jedoch nicht qualitativ evaluiert. Das myokardiale Ödem wurde mit Hilfe von T2-gewichteten STIR-Sequenzen dargestellt. EGE (Early Gadolinium Enhancement) wurde in 62,7% der Fälle eingesetzt. T1-Mapping nativ und/oder nach Kontrastmittelgabe wurde in insgesamt 74% der Studien durchgeführt. T2-Mapping erfolgte hingegen in nur 28% der untersuchten Datensätze (1). Die Mapping Sequenzen wurden sowohl in der initialen als auch in der Verlaufsuntersuchung in der kurzen Achse akquiriert.

### 3.2.2 Gegenüberstellung der initialen und Verlaufs-Untersuchung

Sowohl in der initialen als auch in der Verlaufs-Untersuchung war die Anwendungsrate von 3D-LGE-Sequenzen höher als den 2D-Sequenzen (in der initialen Untersuchung um 9%, in der Verlaufs-Untersuchung um 6%). In der Verlaufs-Untersuchung ist eine Zunahme in der Anwendung vom parametrischen Mapping zu sehen – T1 nativ um 13% ( $p=0,22$ ) und nach Kontrastmittelgabe um 8% ( $p=0,44$ ), T2 um 17,3% ( $p=0,09$ ). Der Einsatz folgender Sequenzen ist dagegen zurückgegangen: T2-gewichtete Sequenzen (um 5,3%,  $p=0,61$ ), Early und Late Gadolinium Enhancement Sequenzen (jeweils um 11,3%,  $p=0,32$  und 2%,  $p=0,44$ ). Kontrastmittel wurde folglich ebenfalls seltener appliziert (4,7%). Das eingesetzte Untersuchungsprotokoll war vereinbar mit dem originalen Lake Louise Protokoll in 58,4% (80/137) der Datensätze. Eine Übereinstimmung mit der revidierten Version des Lake Louise-Protokolls war in 34,8% (48/137) der Datensätze zu sehen (1).

**Tabelle 3:** Zusammenfassung der verwendeten Pulssequenzen während der initialen und der Verlaufs-MRT-Untersuchung. Übersetzt und angepasst aus Pitak et al 2022 (1).

Sequenz	1. MRT (n=102)	Follow-up MRT (n=35)
<b>Cine-Sequenzen</b>		
• 2CH	100 (98,0)	33 (94,3)
• 4CH	101 (99,0)	34 (97,1)
• 3CH	86 (84,3)	32 (91,4)
• SAX	102 (100,0)	34 (97,1)
• Trans	47 (46,1)	12 (34,3)
<b>Ödem-Sequenzen</b>		
• STIR SAX	84 (82,4)	27 (77,1)
• STIR 2CH	12 (11,8)	4 (11,4)
• STIR 4CH	25 (24,5)	4 (11,4)
• STIR 3CH	10 (9,8)	3 (8,6)
<b>Late Gadolinium Enhancement</b>		
• Standard 2D	80 (78,4)	27 (80,0)
• Standard 3D	89 (87,3)	30 (85,7)
• PSIR	80 (78,4)	24 (68,6)
<b>Early Enhancement</b>	64 (62,7)	18 (51,4)
<b>T1-Mapping nativ</b>		
• MOLLI 3-3-5	23 (22,5)	7 (20,0)
• MOLLI 5-3	13 (12,7)	9 (25,7)
• shMOLLI	0 (0,0)	1 (2,9)
• SASHA	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>T1-Mapping nach Kontrastmittelgabe</b>	53 (52,0)	21 (60,0)
<b>T2-Mapping</b>		
• GraSE	13 (12,7)	9 (25,7)
• Gradient Echo	16 (15,7)	7 (20,0)
<b>MR-Angiographie</b>	7 (6,9)	3 (8,6)

2CH: Zweikammerblick, 4CH: Vierkammerblick, 3CH: Dreikammerblick, SAX: kurze Achse, bSSFP: Balanced Steady-State Free Precession, STIR: Short Tau Inversion Recovery, PSIR: Phase-Sensitive Inversion Recovery, MOLLI: Modified Look-Locker inversion recovery, shMOLLI: Short Modified Look-Locker Inversion Recovery, SASHA: Saturation Recovery Single-Shot Acquisition, GraSE: Gradient and Spin-Echo

**Tabelle 4:** Darstellung der Bildqualität in verschiedenen MRT-Sequenzen. Übersetzt und angepasst aus Pitak et al 2022 (1).

Sequenz	Datensätze	Nicht-	Moderate	Gute	Exzellente
		diagnostisch	Qualität	Qualität	Qualität
		1	2	3	4
<b>Cine Sequenzen</b>					
• 2CH	133 (97,1)	4 (3,0)	20 (15,0)	68 (51,2)	41 (30,8)
• 4CH	135 (98,5)	2 (1,5)	25 (18,5)	54 (40,0)	54 (40,0)
• 3CH	118 (86,1)	5 (4,2)	15 (12,7)	50 (42,4)	48 (40,7)
• SAX	136 (99,3)	1 (0,7)	27 (19,9)	71 (52,2)	37 (27,2)
• Trans	59 (43,1)	7 (11,9)	5 (8,5)	30 (50,8)	17 (28,8)
<b>Ödem-Sequenzen</b>					
• STIR SAX	111 (81,0)	10 (9,0)	31 (27,9)	40 (36,0)	30 (27,0)
• STIR 2CH	16 (11,7)	4 (25,0)	4 (25,0)	6 (37,5)	2 (12,5)
• STIR 4CH	29 (21,2)	10 (34,5)	12 (41,4)	4 (13,8)	3 (10,3)
• STIR 3CH	13 (9,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	5 (38,5)	1 (7,7)
• Gradient Echo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>T1-Mapping</b>					
• Nativ	54 (39,4)	1 (1,2)	5 (9,3)	23 (42,6)	25 (46,3)
• Nach KM-Gabe	74 (54,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	45 (60,8)	28 (37,8)
<b>T2-Mapping</b>	43 (31,4)	2 (4,7)	12 (27,9)	18 (41,9)	11 (25,9)
<b>Late Enhancement</b>					
• Standard 2D	108 (78,8)	10 (9,3)	15 (13,9)	49 (45,4)	34 (31,5)
• Standard 3D	119 (86,9)	8 (6,7)	24 (20,2)	45 (37,8)	42 (35,3)
• PSIR	104 (75,9)	6 (5,8)	20 (19,2)	36 (34,6)	42 (40,4)

2CH: Zweikammerblick, 4CH: Vierkammerblick, 3CH: Dreikammerblick, SAX: kurze Achse, bSSFP: Balanced Steady-State Free Precession, STIR: Short Tau Inversion Recovery, PSIR: Phase-Sensitive Inversion Recovery, KM: Kontrastmittel

### 3.3 Bildqualität

#### 3.3.1 Bildqualität in verschiedenen Sequenzen

Tabelle 4 stellt die Bildqualität unterschiedlicher Sequenzen dar.

Die Bildqualität bewegte sich in einem breiten Spektrum von einer exzellenten bis nicht-diagnostischen Qualität. Eine diagnostische Bildqualität (2-4 Punkte) wurde in 95% der Untersuchungen erreicht. 98% der Cine-Scans hatten eine diagnostische Bildqualität, darunter 34,4% eine exzellente Bildqualität. In den Ödem-Sequenzen lieferten 27% der Bilder eine exzellente Bildqualität, wobei nur 9% der Scans nicht-diagnostisch waren. Unter den LGE-Sequenzen war die PSIR-Sequenz im Hinblick auf die Bildqualität mit 40,4% exzellenten und nur 5,8% nicht-diagnostischen Datensätzen der Spitzenreiter. Die Standard-Sequenzen rangierten kurz danach. IR-präparierte GE-Sequenzen wiesen in der 3D-Variante eine geringfügig bessere Bildqualität (35,3% exzellente Bilder) auf als in der 2D-Variante (31,5% exzellente Bilder). Die beste Bildqualität aller untersuchten Pulssequenzen wurde für das parametrische T1-Mapping vermerkt(1). Eine exzellente Bildqualität zeigte sich dabei in 46,3% der nativen und 37,8% der Post-Kontrast-Untersuchungen. Alle nach Kontrastmittelgabe durchgeführten Untersuchungen und 98% der nativen Untersuchungen hatten eine diagnostische Bildqualität (Abbildung 4(1)).

Die Ursachen für verminderte Bildqualität variierten je nach Pulssequenz. Im parametrischen Mapping werden vor allem ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis, Herzbewegung und Atemartefakte beschrieben. In Cine und Late Gadolinium Enhancement Sequenzen: „wrap around“, Geist-Bilder („cardiac ghost und „respiratory ghost“), Bild-Unschärfen sowie metallische Artefakte. In T2-gewichteten Bildgebung werden hingegen hauptsächlich „slow flow“ Artefakte, Anfälligkeit für die Herzbewegung, Bild-Unschärfen und Phasenverschiebungsartefakte aufgelistet (61-63). Dies steht in Einklang mit unseren Erkenntnissen, wobei wir auf eine genaue Auflistung und Klassifizierung der während der Auswertung detektierten Artefakte verzichteten.

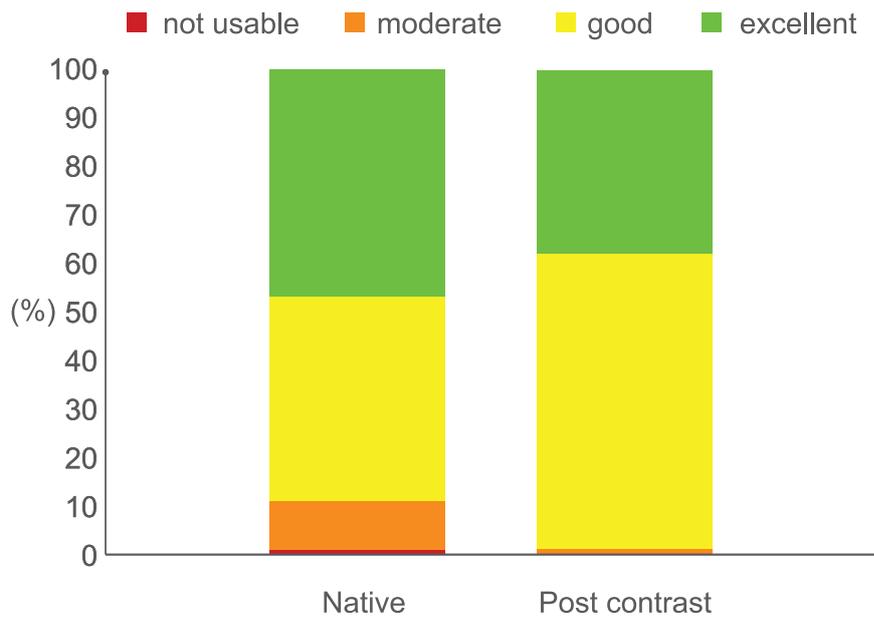


Abbildung 4. Bildqualität des T1-Mappings. (Pitak et al 2022 (1)).

### 3.3.2 Bildqualität in Hinblick auf ausgewählte Aufnahmeparameter

Zwischen T1-Mapping mit MOLLI 3-3-5 oder MOLLI 3-5 (nativ:  $p=0,151$ , Post-Kontrast:  $p=0,325$ ) sowie zwischen den Techniken GE und GraSE im T2-Mapping ( $p=0,0334$ ) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bildqualität(1).

### 3.3.3 Beziehung zwischen Bildqualität und Patientenalter

Je älter die Patienten, desto besser war die Bildqualität in unserer Studie. Die beste Bildqualität wurde in der ältesten Altersgruppe (13-18 Jahre) erreicht (2CH:  $p=0,001$ , 4CH:  $p=0,047$ , 3CH:  $p=0,174$ , SAX:  $p=0,017$ )(1). Die Ergebnisse der Analyse der Bildqualität bezogen auf das Patientenalter in Cine-Sequenz werden in Abbildung 5 zusammengestellt.

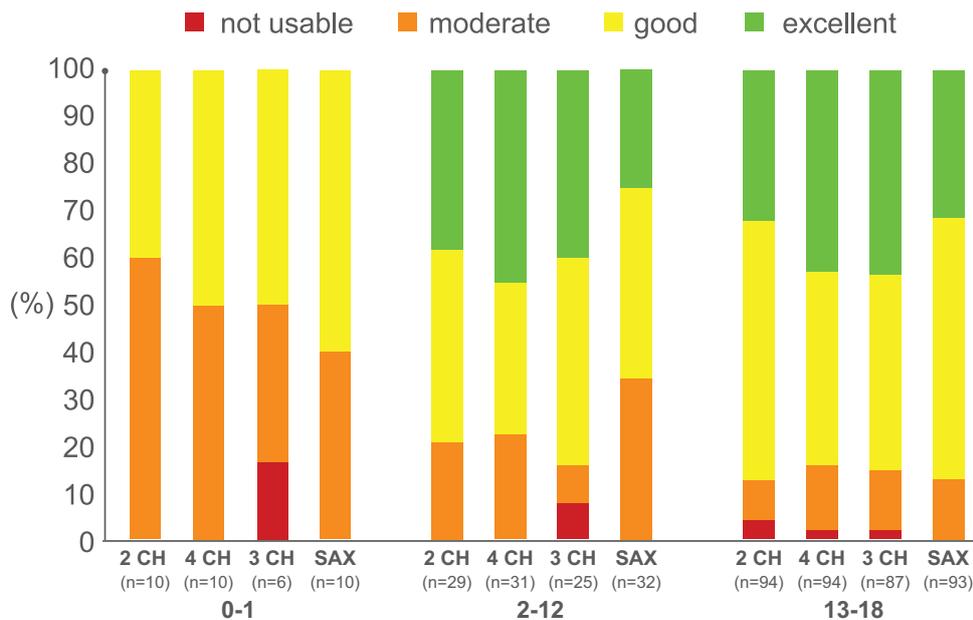


Abbildung 5. Bildqualität im Zusammenhang mit Patientenalter in CINE-Sequenz. 2CH: Zweikammerblick, 4CH: Vierkammerblick, 3CH: Dreikammerblick, SAX: kurze Achse. (Pitak et al 2022 (1)).

Exemplarische MRT-Befunde gruppiert nach Patientenalter in Cine, T2W STIR, T1-Mapping und LGE werden in der Abbildung 6 dargestellt.

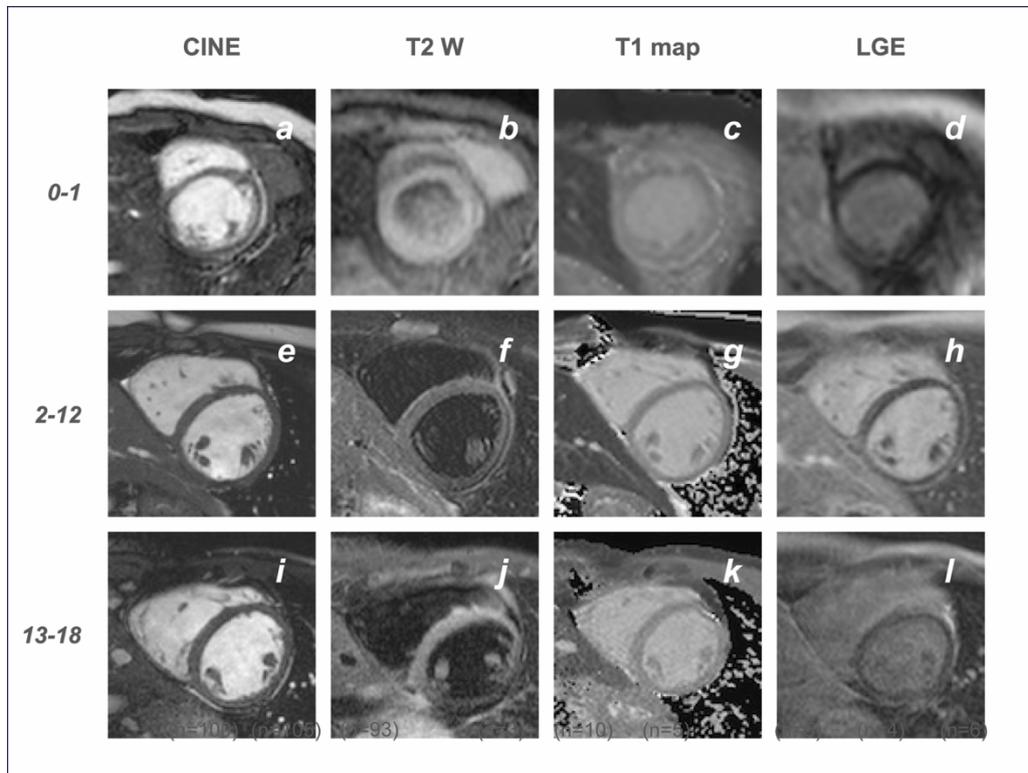


Abbildung 6. Exemplarische mittventrikuläre Aufnahmen in der kurzen Achse: Cine (a, e, i), T2-gewichtete (b, f, j), T1-Mapping nativ (c, g, k) und Late Gadolinium Enhancement (d, h, l) jeweils für jede Altersgruppe (0-1, 2-12, 13-18 Jahren). Übersetzt aus Pitak et al 2022 (1).

### 3.3.4 Beziehung zwischen Bildqualität und Sedierung

In den meisten gewebecharakterisierenden Pulssequenzen wurde die Bildqualität durch Sedierung statistisch signifikant negativ beeinflusst (T1 nativ:  $p=0,028$ , Post-Kontrast:  $p=0,01$ , T2 STIR SAX:  $p=0,006$ , LGE 2D:  $p=0,010$ , 3D:  $p=0,002$ , PSIR:  $p=0,033$ ). Die Bildqualität je nach Sequenz und Sedierungsmethode wird in der Abbildung 7 bis 11 dargestellt. In Cine-Sequenzen und T2-Mapping ergab die Sedierung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Bildqualität (2CH:  $p=0,061$ , 4CH:  $p=0,791$ , 3CH:  $p=0,191$ , SAX:  $p=0,309$ , T2-Mapping:  $p=0,278$ )(1). Die Abbildungen 9 und 11 spiegeln die Bildqualität in T2-Mapping und CINE 2CH wider. Die Cine-Daten in Intubationsnarkose wurden atemgetriggert und die unter Sedierung mit Hilfe von „free breathing“ Sequenzen aufgenommen. Die T2-gewichteten unter Sedierung durchgeführten Scans wurden im Gegensatz zu LGE-Sequenzen atemgetriggert aufgenommen. Die Auflösung der LGE-Scans wurde optimiert, indem die Bilder mit höherem Akzelerationsfaktor (parallele Bildgebung) aufgenommen wurden.

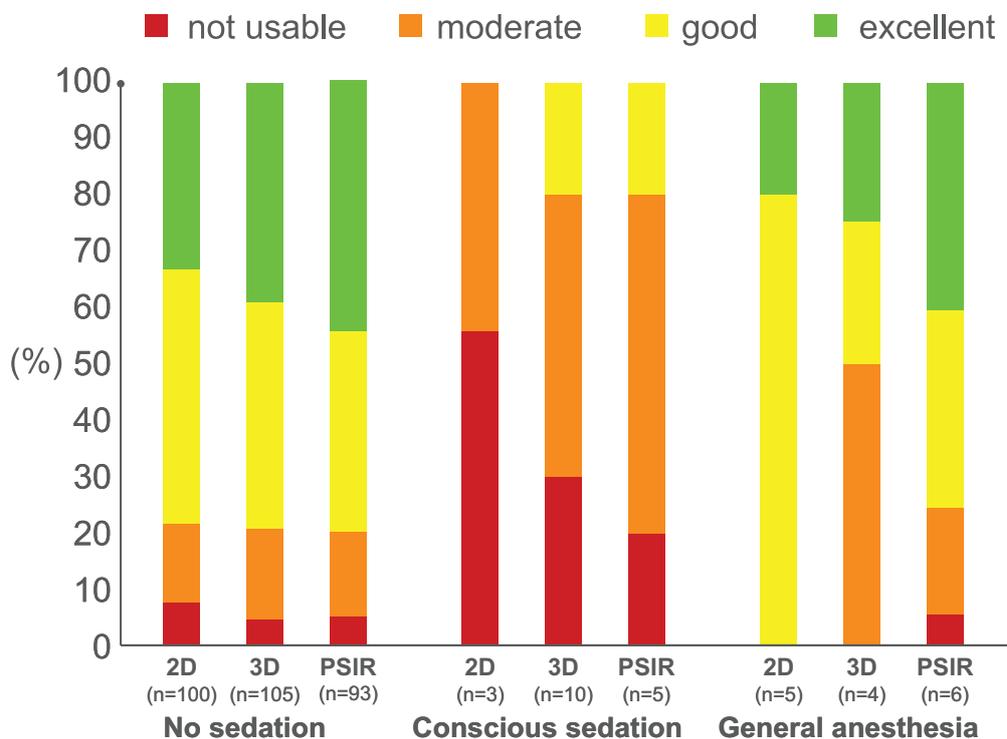


Abbildung 7. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in LGE-Bildgebung. 2D: 2 D IR-prepared GE, 3D: 3 D IR-prepared GE, PSIR: phase sensitive inversion recovery. Übersetzt aus Pitak et al 2022 (1).

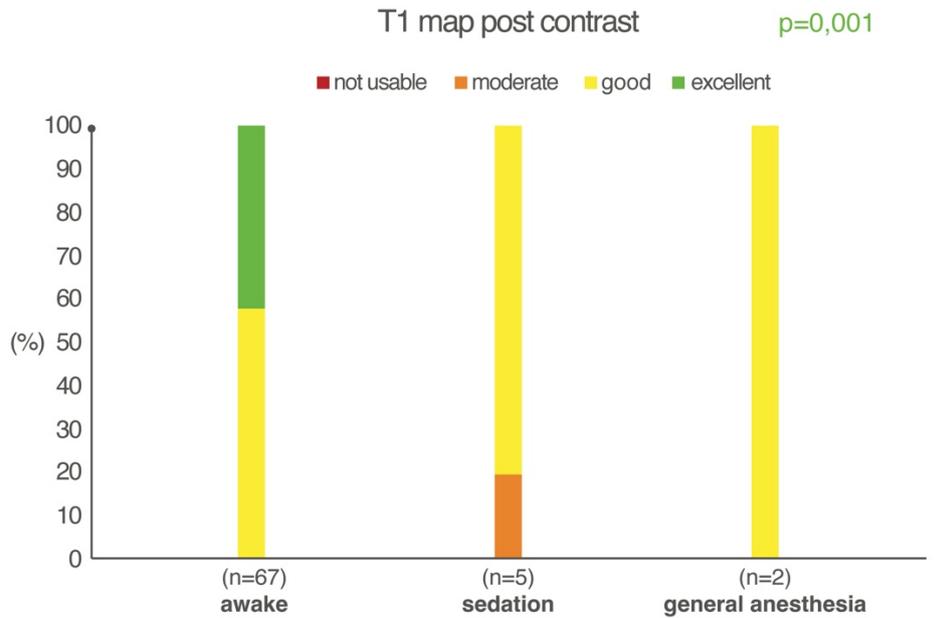


Abbildung 8. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in T1-Mapping mit Kontrastmittel. Eigene Darstellung.

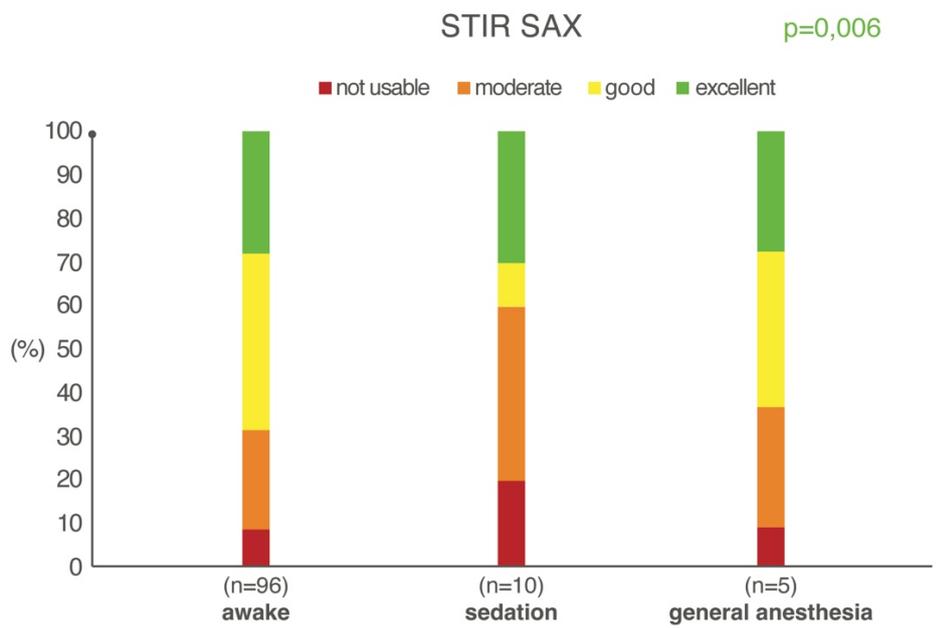


Abbildung 9. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in T2-gewichteter STIR-Bildgebung. STIR: Short Tau Inversion Recovery, SAX: kurze Achse. Eigene Darstellung.

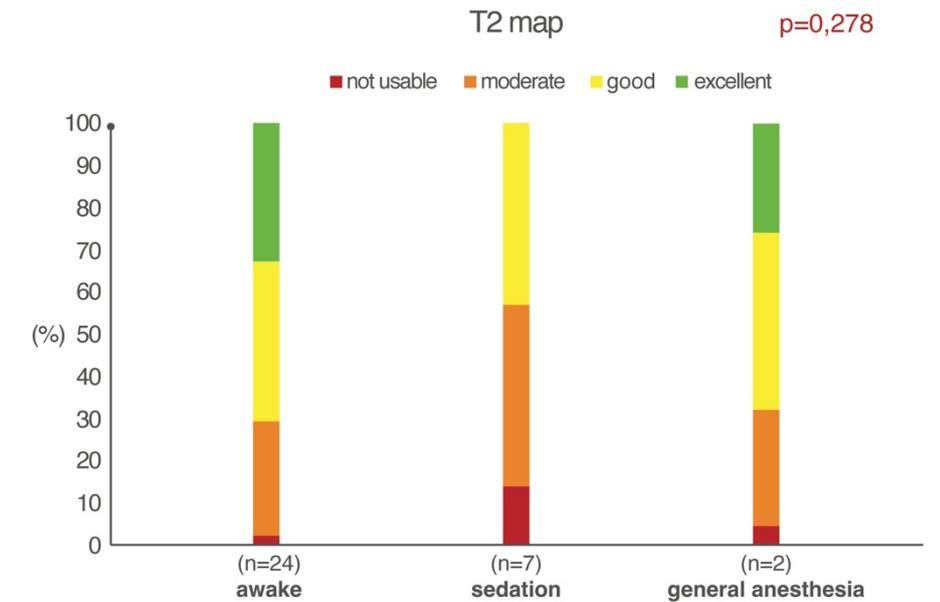


Abbildung 10. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in T2-Mapping. Eigene Darstellung.

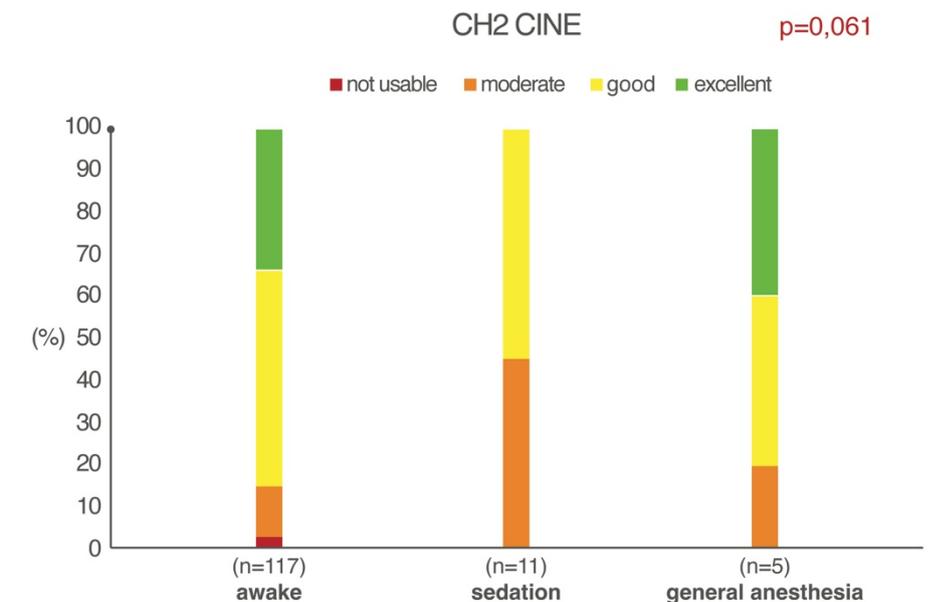


Abbildung 11. Bildqualität in Hinsicht auf Sedierung in Cine-Bildgebung. CH2: Zweikammerblick. Eigene Darstellung.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse**

Unsere Kohorte war überwiegend männlich und zeigte eine eingipflige Altersverteilung, wobei die meisten Patienten zu der ältesten Altersgruppe von 13 bis 18 Jahren zählten. Die große Mehrheit der Untersuchungen erfolgte mit 1,5 Tesla Geräten. 87% der Probanden verblieben während der CMR wach und 13% wurden sediert (8% Sedierung mit Spontanatmung und 4% Intubationsnarkose). Verlaufsuntersuchungen wurden bei 34% der Patienten durchgeführt. Dabei wurde das parametrische Mapping häufiger angewandt, die Anwendung von T2W, LGE und EGE nahm ab. Das Untersuchungsprotokoll war in fast 60% mit den originellen Lake Louise Kriterien vereinbar. Die Bildqualität der MRT-Scans war gut mit nur 5% nicht-diagnostischer Bilder. Das parametrische Mapping lieferte die qualitativ besten Datensätze. Die beste Bildqualität wurde in der ältesten Altersgruppe von 13 bis 18 Jahren dokumentiert. In den meisten Sequenzen war die Bildqualität der unter Sedierung durchgeführten Scans schlechter.

### **4.2 Interpretation der Ergebnisse**

Die Ergebnisse zeigen, dass die für die Erwachsenen-Bildgebung zur Myokarditis-Diagnostik empfohlenen MRT-Protokolle bei Kindern und Jugendlichen aller Altersgruppen mit insgesamt guter Bildqualität eingesetzt werden können. Die durch uns untersuchten und in der Bildgebung bei Erwachsenen empfohlenen Protokolle, waren qualitativ sehr gut. In Hinsicht auf die Bildqualität lieferten die auf den revidierten Lake Louise Kriterien basierenden Protokolle zum parametrischen Mapping die beste qualitative Performance. Erwartungsgemäß steigt die Bildqualität dabei mit dem Alter der pädiatrischen Patienten. Zudem liefert die Studie Hinweise auf einen negativen Einfluss einer Sedierung mit erhaltener Spontanatmung auf die Bildqualität in den meisten gewebecharakterisierenden Pulssequenzen.

### 4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die in unserer Kohorte beobachtete Geschlechterverteilung mit Überlegenheit der Jungen im jugendlichen Alter stimmt generell mit der in der Literatur abgebildeten Datenlage überein (14, 64). In Kleinkinder, z. B. einer jüngeren Kohorte mit medianem Alter von 3,5 Jahren, wird hingegen eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung unter den Probanden beschrieben (16). Es wird postuliert, dass die Dominanz der Männer unter erwachsenen Myokarditis-Erkrankten an hormoneller Modulation des Immunsystems und/ oder häufiger Unterschätzung der Prävalenz von kardialen Erkrankungen bei Frauen aufgrund von atypischen Verläufen liegen kann (64). Ob diese Hypothesen auf die pädiatrische Population übertragen werden können, muss weiter untersucht werden. Die meisten Publikationen beschreiben eine zweigipflige Altersverteilung der pädiatrischen Myokarditis (14). Die von uns dargestellte unimodale Altersverteilung mit den meisten Patienten in der ältesten Gruppe könnte durch den „MRT selection bias“ erklärt werden. Unsere Kohorte bildet nicht die Gesamtpopulation von Kindern mit Myokarditis ab, sondern die Population von Kindern mit Myokarditis, bei welchen eine CMR durchgeführt wurde. Die klinische Praxis zeigt, dass je jünger Kinder sind, sie seltener einer CMR unterzogen werden. So wird z. B. bei Säuglingen eine CMR aufgrund von organisatorischen Herausforderungen, wie z. B. Notwendigkeit von Mitbetreuung des Patienten durch einen pädiatrischen Anästhesiologen in der Regel zurückhaltender veranlasst.

Fast 96% der in unserer Studie eingeschlossenen Untersuchungen wurden an 1,5 Tesla Geräten durchgeführt. Trotz der in letzter Zeit zunehmender Bedeutung der Systeme mit höheren Feldstärken, sind die 1,5 Tesla Systeme durch ihren langjährigen Einsatz in MR-Diagnostik immer noch breiter etabliert in klinischer Praxis. Durch ihre höhere Auflösung erscheinen 3 Tesla Systeme als eine attraktive Alternative zu den 1,5 Tesla Systemen. Andererseits sind die 1,5 Tesla gerade bei Kindern aufgrund von verminderter Anfälligkeit für Artefakte in machen Sequenzen, z. B. CINE bSSFP, den 3 T Systemen überlegen. Mit dieser Ausnahme weisen die meisten in Diagnostik von pädiatrischer Myokarditis angewandten Pulssequenzen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Durchführung bei 1,5 T und 3 T auf (65).

Die originalen Lake Louise-Kriterien umfassen die Messung des relativen Wassergehaltes, Early Enhancement und LGE (46). Trotz seiner Schwächen bleibt das Protokoll seit seiner Veröffentlichung im Jahr 2009 in vielen Zentren im Einsatz. In einer Studie der Arbeitsgruppe um Banka aus dem Jahr 2015 wurden die Lake Louise-Kriterien in 28%

der untersuchten Scans angewandt (58). In unserer Arbeit zeigte sich eine fortbestehende Bedeutung des Protokolls bei der Diagnosestellung der Myokarditis mit einer Anwendungsrate von 58%, wobei der höhere Anteil an Mapping-Sequenzen bei den Verlaufsuntersuchungen auf einen allmählichen Wechsel zum revidierten Lake-Louise-Protokoll hinweist. Die Schwachstellen des initialen Protokolls bestehen in reduzierter diagnostischer Genauigkeit, so die Autoren (66). Zum einen kann die Verwendung des Skelettmuskels als Referenzgewebe bei Patienten mit entzündlichen Muskelerkrankungen zu falsch-negativen Ergebnissen führen, so die Arbeitsgruppe um Greaves (47). Zum anderen ist die qualitative Analyse der nicht-parametrischen Methoden anfällig für Fehlbestimmungen durch Artefakte, niedriges Signal-Rausch-Verhältnis sowie Schwankungen der Herzfrequenz und Arrhythmien (48). Die im Jahr 2018 revidierten Lake Louise-Kriterien konnten manche Schwachstellen des originalen Protokolls beseitigen. In dem revidierten Protokoll werden sowohl konventionelle MRT-Techniken als auch parametrisches Mapping als Marker für entzündliche Myokardschädigung eingeschlossen (49). Mehrere Studien bei erwachsenen Patienten zeigten eine Überlegenheit des parametrischen Mappings gegenüber klassischen Bildgebungsmethoden im Hinblick auf die Genauigkeit und Präzision der Gewebedifferenzierung (67) (68) (69). Parametrisches Mapping wird laut den Leitlinien der SCMR (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance) u.a. für die Diagnostik der Myokarditis allgemein (70) sowie Covid-assoziierte Myokardschäden (71) empfohlen.

Auch in unserer Studie zeigte sich das parametrische Mapping den konventionellen Bildgebungstechniken in vielen Aspekten überlegen, vor allem in der jüngsten Altersgruppe. Dabei lieferte bei Kleinkindern das T1-Mapping die beste Bildqualität. Somit ist eine Anwendung dieser Aufnahmetechnik auch in der Altersgruppe von 0 bis 1 Jahren aus technischer Sicht zu empfehlen. In unserer Studie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt zwischen der Qualität von T1-Maps, die mit Hilfe von 3(3)5- oder 5(3)3-Techniken aufgenommen wurden. Ähnliches trifft auf T2-parametrisches Mapping zu, wo sich die Bildqualität zwischen T2-präparierten GE- und GraSE- Scans nicht signifikant voneinander unterschied. Für das T1-Mapping stellt das Ergebnis keine Überraschung dar, da die beiden in der Kohorte eingesetzten Varianten technisch sehr ähnlich und bereits sehr ausgereift sind (61). Die beiden eingesetzten Methoden des T2-Mappings unterscheiden sich technisch deutlich, haben aber beide separat bereits gute Performance in klinischen Studien im Erwachsenenbereich gezeigt (72, 73). Über die Bild-

qualität hinaus ist zu beachten, dass alle Mapping-Ergebnisse mit Referenzwerten verglichen werden müssen, die mit dem gleichem MRT-System, Feldstärke, Mapping-Technik und Auswertemethode wie die Patientendaten gewonnen wurden. Zudem sollen die Referenzbereiche an das Patientenalter angepasst werden.

Wir demonstrierten eine deutliche Korrelation zwischen dem Patientenalter und der Bildqualität. Ältere Patienten zeigten eine bessere Bildqualität, wahrscheinlich wegen besserer Compliance sowie physiologischer und morphologischer Unterschiede, wie zum Beispiel niedrigerer Herzfrequenz und größerer Dimensionen der anatomischen Strukturen. Die geringere Verwendungsrate der Sedierung (die in unserer Kohorte die Bildqualität in den gewebecharakterisierenden Sequenzen negativ beeinflusste) bei älteren Kindern und Jugendlichen stellt möglicherweise einen anderen wichtigen Aspekt dar.

Die Vollnarkose bei herzkranken Kindern ist mit vielen gefährlichen Nebenwirkungen verbunden (74, 75). Letztlich trägt jede Entwicklung, die zur Reduktion deren Anwendungsrate führt, zur Verbesserung der Sicherheit der Patientenversorgung im klinischen Alltag bei. Einige neuroradiologische Studien setzten sich mit dem Einfluss von behavioralen Techniken auf die Compliance während der MRT-Untersuchung auseinander. So wurden die Säuglinge vor dem Scan gefüttert oder eingewickelt (76). Bei den größeren Kindern versuchte man, die Probanden vor der Untersuchung durch ein Spiel an den Scanner zu gewöhnen(77). Auch die Geräuschkämpfung erscheint eine positive Rolle zu spielen (78). Die klinische Realität lässt solche Maßnahmen leider oft nicht zu, was letztlich in Notwendigkeit einer Art von Narkose für die MRT-Untersuchung resultiert.

Unsere Studie ergibt bedeutende Auswirkungen für den Nutzen der Sedierung mit erhaltener Spontanatmung sowie Vollnarkose während der MRT-Untersuchung bei pädiatrischen Patienten. Die wenigen wissenschaftlichen Arbeiten, die sich in der Vergangenheit mit dem Thema beschäftigten, produzierten widersprüchliche Resultate. Laut einer Studie von Malviya aus dem Jahr 2000 zeigten Untersuchungen, die in Sedierung mit Spontanatmung durchgeführt wurden, mehr Bewegungsartefakte im Vergleich zu denen, die in Intubationsnarkose durchgeführt wurden (79). Im Kontrast dazu steht die Studie der Arbeitsgruppe um Mark Fogel, in welcher sich kein solcher Unterschied nachweisen ließ (80). Unsere Studie zeigt, dass der Einfluss der ausgewählten Sedierungsmethode auf die Bildqualität sequenzabhängig ist. In CINE und T2-Mapping hatte die Anwendung der Sedierung keinen Einfluss auf die Bildqualität. In diesen Aufnahmetechniken zeigte sich darüber hinaus kein Vorteil einer Vollnarkose der Sedierung gegenüber. In den klassischen Gewebedifferenzierungstechniken hingegen, die längere Atempausen benötigen,

war die Bildqualität unter Narkose der Sedierung überlegen. Somit erleichtert die zunehmende Verbreitung des parametrischen Mappings die Aufnahme von qualitativ exzellenten Bildern auch bei jüngeren Kindern, bei denen für die Durchführung einer kardialen MRT eine Sedierung oder Vollnarkose benötigt wird. Durch diese Entwicklung kann die Anwendungsrate der Vollnarkose in kleineren herzkranken Kindern in der Zukunft gesenkt werden.

#### **4.4 Stärken und Schwächen der Studie(n)**

Die vorliegende Studie liefert wichtige, leitlinienrelevante Daten über die qualitative Performance verschiedener CMR-Sequenzen bei Kindern mit V.a. Myokarditis (1). Die Ergebnisse aus der Arbeit wurden in der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler zur Diagnostik von Myokarditis im Kindes- und Jugendalter benannt (34). Somit trägt die Analyse zu Standardisierung der Anwendung von CMR bei Kindern bei. Sie spielt zudem eine bedeutende Rolle in der Entwicklung von neuen Untersuchungsprotokollen für Kinder mit V.a. Myokarditis.

Die retrospektive Natur unserer Auswertung stellt eine wesentliche Einschränkung dar. Darüber hinaus wurde bereits in der Literatur darauf hingewiesen, dass mit der kardialen MRT ein „selection bias“ verbunden ist (58). Patienten mit leichteren Symptomen erhalten demnach öfter eine CMR als schwer kranke, hämodynamisch instabile Patienten, für die eine lange und aufwendige Untersuchung eine größere Belastung darstellt und ebenso jüngere Kinder, die in Sedierung oder Narkose untersucht werden müssen, welches mit einem größeren Risiko verbunden ist. Da die Endomyokardbiopsie bei den meisten Patienten aus unserer Kohorte nicht durchgeführt oder nicht zugänglich war, wurden die Spezifität und Sensibilität der kardialen MRT in unsere Auswertung nicht eingeschlossen. Die geringe Anzahl der Patienten, die sich der Verlaufsuntersuchung unterzogen (34%) kann als eine weitere Limitierung betrachtet werden. Den Grund hierfür sehen wir in der Tatsache, dass die Patienten durch den behandelnden Arzt anhand lokaler Leitlinien und je nach Krankheitsverlauf (inklusive klinische Symptomatik, das Vorhandensein von Myokarditismerkmale in der initialen Untersuchung sowie persistierende elektrokardiographische und echokardiographische Auffälligkeiten) für die Verlaufs-MRT angemeldet wurden. Dies hat zur Heterogenität der Daten, die bei der Verlaufs-Untersuchung erfasst

wurden, beitragen können. Nicht nur unsere Studie musste sich mit dieser Problematik auseinandersetzen, ähnliche Schwierigkeiten wurden bereits durch die Arbeitsgruppe um Raimondi beschrieben (54).

#### **4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung**

Das CMR stellt bereits heutzutage eine der wichtigsten Diagnostika bei pädiatrischen Patienten mit V.a. Myokarditis dar und nimmt stets an Bedeutung zu (10).

Bei Erwachsenen bereits vorhanden, fehlen bei Kindern bis dato spezifische Untersuchungsprotokolle. Die Entwicklung solcher Protokolle ist somit von essenzieller Bedeutung. Unsere Ergebnisse ergaben wichtige Auswirkungen auf die praktische Anwendung von CMR bei Kindern. Obwohl die Bildqualität bei älteren Patienten besser war, zeigten auch die bei den jüngeren Kindern durchgeführten Untersuchungen in großer Mehrheit der Fälle eine diagnostische Bildqualität. Aus diesem Grund folgern wir, dass die kardiale Magnetresonanztomographie aus technischer Sicht sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Kindern als Diagnostikum für die Myokarditis erfolgreich eingesetzt werden kann. Es gibt nur sehr wenige Publikationen, die sich mit dem Einfluss der Sedierungsart auf die Bildqualität im Detail beschäftigen. Unsere Analyse lieferte Einblicke in den Einfluss der Sedierungsart auf die Bildqualität der in verschiedenen Sequenzen durchgeführten MRT-Scans. Die Tatsache, dass diese sequenzabhängig war, ist in Hinblick auf die Entwicklung von zukünftigen Untersuchungsalgorithmen relevant. So können in der Zukunft die Sequenzen bevorzugt werden, die die beste qualitative Performance unter am wenigsten belastender Sedierungsart erreichen. Die ordnungsgemäße Beantwortung dieser Fragestellung benötigt weitere, optimalerweise prospektive Studien mit größerem Anteil von Probanden unter Vollnarkose.

## 5. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Studie von Pitak et al. (1) zeigen, dass Erwachsenen-Protokolle für CMR bei Verdacht auf Myokarditis auch bei pädiatrischen Patienten mit guter Bildqualität eingesetzt werden können. Somit wird die Hypothese, dass CMR eine praktikable diagnostische Methode bei Kindern mit V.a. Myokarditis darstellt, unterstützt. Mapping-Techniken wiesen eine sehr gute Bildqualität auf. Wir empfehlen daher auch bei Kindern mit V.a. Myokarditis den Einsatz aktueller Untersuchungsprotokolle aus dem Erwachsenen-Bereich mit Verwendung von parametrischem Mapping gemäß den revidierten Lake Louise Kriterien, solange keine dedizierten pädiatrischen Protokolle vorliegen.

## Literaturverzeichnis

1. Pitak B, Opgen-Rhein B, Schubert S, Reineker K, Wiegand G, Boecker D, Rentzsch A, Ruf B, Ozcan S, Wannemacher B, Pickardt T, Seidel F, Messroghli D. Cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis: current practice and applicability of adult protocols. *Cardiol Young*. 2022:1-9.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenzi M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Bohm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92.
3. Herold G. Innere Medizin 2021. Herold 2021 ed2021.
4. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, Kutys B, Guo L, Cornelissen A, Mori M, Sato Y, Pescetelli I, Brivio M, Romero M, Guagliumi G, Virmani R, Finn AV. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314-25.
5. Rroku A, Kottwitz J, Heidecker B. Update on myocarditis - what we know so far and where we may be heading. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020.
6. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
7. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;18(6):619-24.
8. Maisch B BB, Factor S, Groene HJ, Hufnagel G, Kawamura K, et al. . World Heart Federation consensus conferences's definition of inflammatory cardiomyopathy

(myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat*. 1999;4:3–4.

9. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93.
10. Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova D, Cooper LT, Jr., Deshpande S, Godown J, Grosse-Wortmann L, Robinson JD, Towbin JA, American Heart Association Pediatric Heart F, Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart D, Heart Health in the Y, Stroke C. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(6):e123-e35.
11. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, Burch M. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):177-80.
12. Lara D, Young T, Del Toro K, Chan V, Ianiro C, Hunt K, Kleinmahon J. Acute Fulminant Myocarditis in a Pediatric Patient With COVID-19 Infection. *Pediatrics*. 2020;146(2).
13. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, Auriiau J, Grimaud M, Oualha M, Beghetti M, Wacker J, Ovaert C, Hascoet S, Selegny M, Malekzadeh-Milani S, Maltret A, Bosser G, Giroux N, Bonnemains L, Bordet J, Di Filippo S, Mauran P, Falcon-Eicher S, Thambo JB, Lefort B, Mocerri P, Houyel L, Renolleau S, Bonnet D. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-36.
14. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, Gambetta K, Knecht KR, Prada-Ruiz CA, Richmond ME, West SC, Lal AK. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric

Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(6):1175-82.

15. Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Opgen-Rhein B, Papakostas K, Bocker D, Jakob A, Khalil M, Mueller GC, Schmidt F, Kaestner M, Udink Ten Cate FEA, Wagner R, Ruf B, Kiski D, Wiegand G, Degener F, Bauer UMM, Friede T, Schubert S, Consortium M. Toward evidence-based diagnosis of myocarditis in children and adolescents: Rationale, design, and first baseline data of MYKKE, a multicenter registry and study platform. *Am Heart J.* 2017;187:133-44.

16. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med.* 2009;27(8):942-7.

17. Kern J, Modi R, Atalay MK, Kochilas LK. Clinical myocarditis masquerading as acute coronary syndrome. *J Pediatr.* 2009;154(4):612-5.

18. Patel A, Parikh R, Poddar KL, Ellis SG, Tuzcu EM, Kapadia SR. Frequency and factors associated with inappropriate for intervention cardiac catheterization laboratory activation. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(4):219-24.

19. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, Sleeper LA, Webber SA, Pahl E, Kantor PF, Alvarez JA, Colan SD, Jefferies JL, Lamour JM, Margossian R, Messere JE, Rusconi PG, Shaddy RE, Towbin JA, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail.* 2010;3(6):689-97.

20. Martins DS, Ait-Ali L, Khraiche D, Festa P, Barison A, Martini N, Benadjaoud Y, Anjos R, Boddaert N, Bonnet D, Aquaro GD, Raimondi F. Evolution of acute myocarditis in a pediatric population: An MRI based study. *Int J Cardiol.* 2021;329:226-33.

21. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76.
22. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-28.
23. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
24. Farinha IT, Miranda JO. Myocarditis in Paediatric Patients: Unveiling the Progression to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2016;3(4).
25. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006;92(3):316-20.
26. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):399-408.
27. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, Baker AL, Perez-Atayde AR, Newburger JW. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89(1):252-7.
28. Lin MS, Tseng YH, Chen MY, Chung CM, Tsai MH, Wang PC, Chang JJ, Chen TH, Lin YS. In-hospital and post-discharge outcomes of pediatric acute myocarditis underwent after high-dose steroid or intravenous immunoglobulin therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):10.

29. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-92.
30. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT, Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2348-64.
31. Cooper LT, Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38.
32. Miyake CY, Teele SA, Chen L, Motonaga KS, Dubin AM, Balasubramanian S, Balise RR, Rosenthal DN, Alexander ME, Walsh EP, Mah DY. In-hospital arrhythmia development and outcomes in pediatric patients with acute myocarditis. *Am J Cardiol*. 2014;113(3):535-40.
33. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90.
34. T. Paul KK, C. Tschöpe, H. Bertram, F. Seidel S2k Leitlinie Myokarditis Im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler 2022.
35. Ichikawa R, Sumitomo N, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, Matsumura M, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Mugishima H. The follow-up evaluation of electrocardiogram and arrhythmias in children with fulminant myocarditis. *Circ J*. 2011;75(4):932-8.
36. Jhamnani S, Fuisz A, Lindsay J. The spectrum of electrocardiographic manifestations of acute myocarditis: an expanded understanding. *J Electrocardiol*. 2014;47(6):941-7.

37. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62(4):285-91.
38. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):2085-93.
39. Gursu HA, Cetin, II, Azak E, Kibar AE, Surucu M, Orgun A, Pamuk U. The assessment of treatment outcomes in patients with acute viral myocarditis by speckle tracking and tissue Doppler methods. *Echocardiography.* 2019;36(9):1666-74.
40. Wisotzkey BL, Soriano BD, Albers EL, Ferguson M, Buddhé S. Diagnostic role of strain imaging in atypical myocarditis by echocardiography and cardiac MRI. *Pediatr Radiol.* 2018;48(6):835-42.
41. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young.* 2017;27(3):443-51.
42. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(4):915-20.
43. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(10):1235-45.
44. Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL, Bacanu SA, Webber SA, Ettetdgui JA, Neches WH, Park SC. Complications of endomyocardial biopsy in children. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(7):2105-10.
45. Seidel F, Opgen-Rhein B, Rentzsch A, Boehne M, Wannemacher B, Boecker D, Reineker K, Grafmann M, Wiegand G, Hecht T, Kiski D, Fischer M, Papakostas K, Ruf

B, Kramp J, Khalil M, Kaestner M, Steinmetz M, Fischer G, Ozcan S, Freudenthal N, Schweigmann U, Hellwig R, Pickardt T, Klingel K, Messroghli D, Schubert S, consortium M. Clinical characteristics and outcome of biopsy-proven myocarditis in children - Results of the German prospective multicentre registry "MYKKE". *Int J Cardiol.* 2022;357:95-104.

46. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P, International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in M. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.

47. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med.* 2003;163(2):165-8.

48. Nordlund D, Klug G, Heiberg E, Koul S, Larsen TH, Hoffmann P, Metzler B, Erlinge D, Atar D, Aletras AH, Carlsson M, Engblom H, Arheden H. Multi-vendor, multicentre comparison of contrast-enhanced SSFP and T2-STIR CMR for determining myocardium at risk in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(7):744-53.

49. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.

50. Hamlin SA, Henry TS, Little BP, Lerakis S, Stillman AE. Mapping the future of cardiac MR imaging: case-based review of T1 and T2 mapping techniques. *Radiographics.* 2014;34(6):1594-611.

51. Chu GC, Flewitt JA, Mikami Y, Vermes E, Friedrich MG. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(5):1077-83.
  
52. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Di Renzi P, Picardo S, Passariello R, Marcelletti C. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*. 1991;68(10):1089-91.
  
53. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):622-7.
  
54. Raimondi F, Iserin F, Raisky O, Laux D, Bajolle F, Boudjemline Y, Boddaert N, Bonnet D. Myocardial inflammation on cardiovascular magnetic resonance predicts left ventricular function recovery in children with recent dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(7):756-62.
  
55. Ait-Ali L, Martins DS, Khraiche D, Festa P, Barison A, Martini N, Benadjaoud Y, Anjos R, Boddaert N, Bonnet D, Aquaro GD, Raimondi F. Cardiac MRI Prediction of Recovery in Children With Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(3):693-5.
  
56. Bonnemains L, Raimondi F, Odille F. Specifics of cardiac magnetic resonance imaging in children. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(2):143-9.
  
57. Sachdeva S, Song X, Dham N, Heath DM, DeBiasi RL. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):499-504.
  
58. Banka P, Robinson JD, Uppu SC, Harris MA, Hasbani K, Lai WW, Richmond ME, Fratz S, Jain S, Johnson TR, Maskatia SA, Lu JC, Samyn MM, Patton D, Powell AJ.

Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:96.

59. Hales-Kharazmi A, Hirsch N, Kelleman M, Slesnick T, Deshpande SR. Utility of cardiac MRI in paediatric myocarditis. *Cardiol Young.* 2018;28(3):377-85.

60. Monti CB, Codari M, Cozzi A, Ali M, Saggiante L, Sardanelli F, Secchi F. Image quality of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance with different doses of contrast material in patients with chronic myocardial infarction. *Eur Radiol Exp.* 2020;4(1):21.

61. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:2.

62. Klinke V, Muzzarelli S, Lauriers N, Locca D, Vincenti G, Monney P, Lu C, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, van Rossum AC, Wagner A, Bruder O, Mahrholdt H, Schwitter J. Quality assessment of cardiovascular magnetic resonance in the setting of the European CMR registry: description and validation of standardized criteria. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:55.

63. Cocker MS, Shea SM, Strohm O, Green J, Abdel-Aty H, Friedrich MG. A new approach towards improved visualization of myocardial edema using T2-weighted imaging: a cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(2):286-92.

64. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021;144(6):471-84.

65. Radbruch A, Paech D, Gassenmaier S, Luetkens J, Isaak A, Herrmann J, Othman A, Schafer J, Nikolaou K. 1.5 vs 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging: A Review of Favorite Clinical Applications for Both Field Strengths-Part 2. *Invest Radiol.* 2021;56(11):692-704.

66. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadou C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1583-90.
67. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, Holloway C, Choudhury RP, Kardos A, Robson MD, Friedrich MG, Neubauer S. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58.
68. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1800-11.
69. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schuler J, Doganguzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, Kellman P, Schulz-Menger J. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2).
70. 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, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance I, Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of C. 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. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:92.
71. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, Kwong RY, Simonetti O, Plein S, Raimondi F, Weinsaft JW, Wong TC, Carr J. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):61.

72. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, Simonetti OP, Raman SV. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):102-10.
73. Baessler B, Schaarschmidt F, Dick A, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, Maintz D, Bunck AC. Mapping tissue inhomogeneity in acute myocarditis: a novel analytical approach to quantitative myocardial edema imaging by T2-mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:115.
74. Dorfman AL, Odegard KC, Powell AJ, Laussen PC, Geva T. Risk factors for adverse events during cardiovascular magnetic resonance in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(5):793-8.
75. Kipps AK, Ramamoorthy C, Rosenthal DN, Williams GD. Children with cardiomyopathy: complications after noncardiac procedures with general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(8):775-81.
76. Barkovich MJ, Xu D, Desikan RS, Williams C, Barkovich AJ. Pediatric neuro MRI: tricks to minimize sedation. *Pediatr Radiol*. 2018;48(1):50-5.
77. Vannest J, Rajagopal A, Cicchino ND, Franks-Henry J, Simpson SM, Lee G, Altaye M, Sroka C, Holland SK, Consortium CA. Factors determining success of awake and asleep magnetic resonance imaging scans in nonsedated children. *Neuropediatrics*. 2014;45(6):370-7.
78. Tocchio S, Kline-Fath B, Kanal E, Schmithorst VJ, Panigrahy A. MRI evaluation and safety in the developing brain. *Semin Perinatol*. 2015;39(2):73-104.
79. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth*. 2000;84(6):743-8.

- 
80. Fogel MA, Weinberg PM, Parave E, Harris C, Montenegro L, Harris MA, Concepcion M. Deep sedation for cardiac magnetic resonance imaging: a comparison with cardiac anesthesia. *J Pediatr.* 2008;152(4):534-9, 9 e1.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Barbara Pitak versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kann die kardiale MRT bei Kindern mit V.a. Myokarditis mit ausreichender Bildqualität eingesetzt werden? Can cardiac MRI bei used in children with suspected myocarditis with sufficient image quality?“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum 12.06.2024

Unterschrift

---

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Barbara Pitak hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Pitak B, Opgen-Rhein B, Schubert S, Reineker K, Wiegand G, Boecker D, et al. Cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis: current practice and applicability of adult protocols. *Cardiol Young*. 2022:1-9.

Beitrag von Barbara Pitak im Einzelnen

- Literaturrecherche
- Konzept und Design der Studie gemeinsam mit den Betreuern
- Patientenauswahl, Charakterisierung der Studienkohorte
- Extrahierung der klinischen Daten aus den Patientenakten
- Anonymisierung der MRT-Datensätze, Erstellung der Bild-Datenbank der MRT-Studien auf einem zentralen Server
- Extrahierung der technischen Daten aus der zentralen Bild-Datenbank
- Software-basierte Bildanalyse der Kardio-MRT und Ermittlung der Bildqualität (unabhängig durch B. Pitak und F. Seidel durchgeführt)
- Software-basierte Berechnung der fehlenden EDV-Werte
- Durchführung der Statistik (gemeinsam mit F. Seidel)
- Interpretation der Ergebnisse zusammen mit den Koautoren
- Erstellung der Datenvisualisierung (alle Tabellen und Graphen aus dem Paper)
- Schriftverkehr mit den Koautoren, Beschaffung der für die Publikation erforderlichen Einverständniserklärungen
- Erstellung des Abstracts und des Manuskriptes inklusive Literaturliste, Revision anhand der Anmerkungen der Betreuer und Koautoren
- Mitarbeit an Einreichung bei CITY
- Beantwortung der Fragen der Review-Autoren und Korrektur des Manuskriptes anhand deren Anmerkungen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2019 Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: "PEDIATRICS" Selected Category Scheme: WoS  
 Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	9,795	13.946	0.045070
2	Lancet Child & Adolescent Health	979	8.543	0.004850
3	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,831	6.936	0.017840
4	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	4,868	5.436	0.009820
5	PEDIATRICS	79,434	5.359	0.096780
6	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	4,456	4.699	0.005920
7	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	13,007	4.406	0.012730
8	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,422	3.941	0.009450
9	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	16,287	3.900	0.026420
10	JOURNAL OF PEDIATRICS	31,902	3.700	0.041880
11	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	2,583	3.540	0.004770
12	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,557	3.519	0.003710
13	Pediatric Obesity	2,306	3.429	0.005900
14	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,400	3.231	0.005410
15	PEDIATRIC DIABETES	4,017	3.052	0.009180
16	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	16,291	3.041	0.013580
17	JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION	12,405	2.937	0.016740
18	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,398	2.917	0.004690
19	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,578	2.890	0.008460
20	Pediatric Critical Care Medicine	6,573	2.854	0.011400
21	Academic Pediatrics	2,947	2.810	0.009570
22	Seminars in Pediatric Surgery	1,805	2.807	0.003030
23	Maternal and Child Nutrition	3,382	2.789	0.007810
24	PEDIATRIC RESEARCH	13,816	2.747	0.013390
25	Neonatology	2,856	2.742	0.005390
26	Paediatric Respiratory Reviews	1,714	2.716	0.002700
27	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,440	2.705	0.002500
28	PEDIATRIC NEPHROLOGY	9,325	2.676	0.009770
29	Frontiers in Pediatrics	2,922	2.634	0.009360
30	Pediatric Rheumatology	1,385	2.595	0.003840
31	Childhood Obesity	1,385	2.548	0.003930
32	International Breastfeeding Journal	1,079	2.545	0.001760
33	PEDIATRIC PULMONOLOGY	6,764	2.534	0.009060
34	PEDIATRIC DRUGS	1,258	2.519	0.002150

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
35	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,834	2.510	0.005740
36	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	11,805	2.355	0.023440
37	PEDIATRIC ANESTHESIA	5,196	2.311	0.005730
38	EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS	7,810	2.305	0.008800
39	Translational Pediatrics	473	2.286	0.001280
40	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	1,270	2.212	0.005450
41	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,176	2.205	0.002870
42	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,693	2.195	0.004480
43	Italian Journal of Pediatrics	1,714	2.185	0.003210
44	Hormone Research in Paediatrics	2,146	2.174	0.004580
45	PEDIATRIC RADIOLOGY	6,323	2.169	0.007210
46	PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL	11,778	2.126	0.018310
47	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	4,414	2.117	0.008420
48	CURRENT OPINION IN PEDIATRICS	3,449	2.114	0.005390
49	ACTA PAEDIATRICA	13,189	2.111	0.013080
50	Children-Basel	811	2.078	0.002260
51	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health	1,266	2.061	0.002170
52	JOURNAL OF DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS	4,100	2.056	0.005070
53	PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	3,508	2.042	0.003980
54	Jornal de Pediatria	2,217	2.029	0.002920
55	International Journal of Paediatric Dentistry	2,164	1.993	0.001720
56	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	6,245	1.969	0.007010
57	Journal of Perinatology	6,761	1.967	0.011420
58	JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	16,683	1.919	0.014190
59	BMC Pediatrics	6,356	1.909	0.013140
59	JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPAEDICS	7,895	1.909	0.006830
61	CHILD CARE HEALTH AND DEVELOPMENT	3,996	1.828	0.004810
62	Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology	1,026	1.803	0.001830
63	Pediatrics and Neonatology	1,344	1.773	0.002510
64	Child and Adolescent Mental Health	1,016	1.770	0.001370
65	CONGENITAL ANOMALIES	577	1.761	0.000730
66	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,250	1.753	0.004160

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
98	PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY	1,298	1.232	0.001440
99	Pediatric Physical Therapy	1,200	1.196	0.001320
100	INDIAN PEDIATRICS	2,895	1.186	0.002640
101	PEDIATRIC EMERGENCY CARE	3,966	1.170	0.004940
102	PEDIATRIC DERMATOLOGY	3,916	1.164	0.004430
103	Journal for Specialists in Pediatric Nursing	634	1.154	0.000610
104	PEDIATRICS INTERNATIONAL	3,181	1.139	0.004660
105	PEDIATRIC ANNALS	758	1.101	0.001440
106	JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS	1,486	1.100	0.001070
107	Journal of Childrens Orthopaedics	1,256	1.075	0.002230
108	CLINICAL PEDIATRICS	3,436	1.026	0.004980
109	JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY ONCOLOGY	3,720	1.016	0.004920
110	CARDIOLOGY IN THE YOUNG	2,641	1.000	0.004660
111	PEDIATRIC NEUROSURGERY	2,041	0.985	0.000740
112	JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS	1,855	0.940	0.001960
113	JOURNAL OF PERINATAL & NEONATAL NURSING	735	0.936	0.000720
114	PEDIATRIC AND DEVELOPMENTAL PATHOLOGY	1,300	0.885	0.001490
115	KLINISCHE PADIATRIE	793	0.882	0.000590
116	MINERVA PEDIATRICA	599	0.863	0.000800
117	JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPAEDICS-PART B	1,619	0.832	0.001800
118	Journal of Clinical Pediatric Dentistry	1,033	0.798	0.000930
119	Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology	242	0.785	0.000420
120	ZEITSCHRIFT FUR GEBURTSHILFE UND NEONATOLOGIE	190	0.667	0.000190
121	Archivos Argentinos de Pediatría	814	0.607	0.001090
122	Fetal and Pediatric Pathology	400	0.596	0.000610
123	ARCHIVES DE PEDIATRIE	1,383	0.591	0.001550
124	Iranian Journal of Pediatrics	836	0.370	0.000950
125	TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS	1,016	0.349	0.000890
126	MONATSSCHRIFT KINDERHEILKUNDE	472	0.239	0.000220
127	Journal of Pediatric Infectious Diseases	73	0.227	0.000070
128	Hong Kong Journal of Paediatrics	101	0.156	0.000080

# Druckexemplar(e) der Publikation(en)



Cardiology in the Young

cambridge.org/cty

## Original Article

**Cite this article:** Pitak B, Oppen-Rhein B, Schubert S, Reineker K, Wiegand G, Boecker D, Rentzsch A, Ruf B, Özcan S, Wannemacher B, Pickardt T, Seidel F, and Messroghli D (2022). Cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis: current practice and applicability of adult protocols. *Cardiology in the Young*, page 1 of 9. doi: 10.1017/S1047951121005291

Received: 21 May 2021  
Revised: 2 November 2021  
Accepted: 16 December 2021

### Keywords:

Cardiovascular magnetic resonance; paediatrics; myocarditis; image quality; sedation

### Author for correspondence:

Dr. Franziska Seidel, Department of Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiology, German Heart Center Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.  
Tel: (+49) 30 4593-2800.  
E-mail: seidel@dhzb.de

\*F.S. and D.M. contributed equally as Senior Authors.

## Cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis: current practice and applicability of adult protocols

Barbara Pitak<sup>1</sup>, Bernd Oppen-Rhein<sup>2</sup>, Stephan Schubert<sup>1,3,4</sup>, Katja Reineker<sup>5</sup>, Gesa Wiegand<sup>6</sup>, Dorothee Boecker<sup>7</sup>, Axel Rentzsch<sup>8</sup>, Bettina Ruf<sup>9</sup>, Sevinc Özcan<sup>10</sup>, Bardo Wannemacher<sup>11</sup>, Thomas Pickardt<sup>12</sup>, Franziska Seidel<sup>1,2,3,13,14,\*</sup> and Daniel Messroghli<sup>3,15,16,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiology, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Division Cardiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>3</sup>DZKH (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; <sup>4</sup>Center for Congenital Heart Disease/Pediatric Cardiology, Heart and Diabetes Center NRW, University Clinic of Ruhr University Bochum, Bad Oeynhausen, Germany; <sup>5</sup>Department of Pediatric Cardiology, Universitäts-Herzzentrum Freiburg Bad Krozingen, Freiburg, Germany; <sup>6</sup>Department of Pediatric Cardiology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany; <sup>7</sup>Department of Pediatric Cardiology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany; <sup>8</sup>Department of Pediatric Cardiology, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany; <sup>9</sup>Department of Pediatric Cardiology, German Heart Center Munich, Munich, Germany; <sup>10</sup>Department of Pediatric Cardiology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; <sup>11</sup>Department of Pediatric Cardiology, Heart Center Leipzig, Leipzig, Germany; <sup>12</sup>Competence Network for Congenital Heart Defects, Berlin, Germany; <sup>13</sup>Institute of Cardiovascular Computer-assisted Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>14</sup>Experimental & Clinical Research Center, a cooperation between the Max-Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association & Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>15</sup>Department of Internal Medicine and Cardiology, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany and <sup>16</sup>Medical Department, Division of Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

### Abstract

**Background:** Cardiovascular magnetic resonance serves as a useful tool in diagnosing myocarditis. Current adult protocols are yet to be validated for children; thus, it remains unclear if the methods used can be applied with sufficient image quality in children. This study assesses the use of cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis. **Methods:** Image data from clinical cardiovascular magnetic resonance studies performed in children enrolled in Mykko between June 2014 and April 2019 were collected and analysed. The quality of the data sets was evaluated using a four-point quality scale (4: excellent, 3: good, 2: moderate, 1: non-diagnostic). **Results:** A total of 102 patients from 9 centres were included with a median age (interquartile range) of 15.4(10.7–16.6) years, 137 cardiovascular magnetic resonance studies were analysed. Diagnostic image quality was found in 95%. Examination protocols were consistent with the original Lake Louise criteria in 58% and with the revised criteria in 35%. Older patients presented with better image quality, with the best picture quality in the oldest age group (13–18 years). Sedation showed a negative impact on image quality in late gadolinium enhancement and oedema sequences. No such correlation was seen in cardiac function assessment sequences. In contrast to initial scans, in follow-up examinations, the use of parametric mapping increased while late gadolinium enhancement and oedema sequences decreased. **Conclusion:** Cardiovascular magnetic resonance protocols for the assessment of adult myocarditis can be applied to children without significant constraints in image quality. Given the lack of specific recommendations for children, cardiovascular magnetic resonance protocols should follow recent recommendations for adult cardiovascular magnetic resonance.

Myocarditis is an important cause of morbidity and mortality in children and young adults, carrying a significant risk for the development of acute or chronic heart failure.<sup>1–4</sup> According to a recent study by Martins et al., only less than every third paediatric patient diagnosed with myocarditis recovers completely.<sup>5</sup> The variety and non-specificity of symptoms as well as its similarity to acute coronary syndrome may delay correct clinical and therapeutic decisions in patients with myocarditis. These symptoms include chest pain, dyspnoea, fatigue, and ventricular arrhythmia.<sup>6</sup> The clinical diagnosis can be supported by several diagnostic tools. However, due to their poor sensitivity and specificity in detecting a myocarditis, no single diagnostic tool is definitive in confirming or ruling out a diagnosis.<sup>7</sup> The gold standard is the endomyocardial biopsy, an invasive diagnostic tool with a considerable risk for complications. Its diagnostic validity may be impaired by sampling errors and high inter-observer variability in tissue interpretation.<sup>8,9</sup> Moreover, the typical distribution of changes in myocarditis is

© The Author(s), 2022. Published by Cambridge University Press.

**CAMBRIDGE**  
UNIVERSITY PRESS

subepicardial and intramural – areas that are often inaccessible for endomyocardial biopsy.<sup>5,10,11</sup> Thus, the most promising non-invasive approach – cardiovascular magnetic resonance – has attracted more and more interest in recent years. In adults, cardiovascular magnetic resonance has been proven to be a useful tool for diagnosing myocarditis.<sup>12</sup> Furthermore, in children with myocarditis and newly diagnosed dilated cardiomyopathy MRI has shown a predictive value of cardiac recovery.<sup>5,11,13</sup> A first attempt at standardising cardiovascular MRI in adults with acute myocarditis was made in 2009 by the Lake Louise Criteria, where T1- and T2-based methods were combined for comprehensive tissue characterisation.<sup>14</sup> An updated version of these criteria based on more recent cardiovascular magnetic resonance acquisition techniques was published in 2018.<sup>15</sup> In children, the use of cardiovascular magnetic resonance for detecting myocarditis was first described in 1991.<sup>16</sup> The method has continued to gain popularity ever since. A more recent paediatric study conducted on a large cohort of patients with myocarditis over a period of time from 2006 to 2011 found an increase in usage of cardiovascular magnetic resonance by almost 23%.<sup>17</sup> The society for cardiovascular magnetic resonance recommendation for scanning patients with a COVID infection embraces inclusion of parametric mapping to imaging protocols in children and adults.<sup>18</sup> Nevertheless, in contrast to adults, the use of cardiovascular magnetic resonance for determining myocarditis in children has not been validated systematically, and standardised diagnostic guidelines and clinical protocols are still lacking. Besides the smaller total number of cases, additional diagnostic challenges in the paediatric group of patients include physiological aspects such as high heart rates, smaller anatomy, and limited compliance. As there are only a few contemporary paediatric studies, data regarding the use of cardiovascular magnetic resonance in children are still very limited. In particular, it remains unclear if the methods that are used in adult cardiovascular magnetic resonance can be applied with sufficient image quality in children, which is a prerequisite of their meaningful use for diagnostic purposes.<sup>19–21</sup>

The aim of this study was to assess the German use of cardiovascular magnetic resonance in a cohort of children with suspected myocarditis. We specifically investigated imaging protocols and image quality. Our study includes the review of selected acquisition parameters used in parametric mapping.

## Materials and methods

### Patient selection and data collection

This study is a subanalysis from Mykke – a prospective multicenter registry for children and adolescents with suspected myocarditis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02590341) collecting data on clinical courses, diagnostics, and therapy.<sup>22</sup> Ethical approval was first obtained at the initiating centre (German Heart Center Berlin, Germany) from the ethics committee of Charité – Universitätsmedizin Berlin and subsequently confirmed by the local authorities of all collaborating centres (ID EA2/074/13). Within the MYKKE registry, patient data are entered in an online database, hosted by the Competence Network for Congenital Heart Defects, Germany. Image data from clinical cardiovascular magnetic resonance studies performed in children enrolled in Mykke between June 2014 and April 2019 were collected on a central image server at the coordinating centre and analysed for this study. The inclusion criteria were as follows: age <18 years old and clinically suspected myocarditis. All patients or their legal guardians provided written informed consent. The indication for

cardiovascular magnetic resonance was set by the referring physician. Demographic data and basic functional and volumetric cardiovascular magnetic resonance analysis were extracted from the registry database. Patients were divided into 3 groups according to their age at the time of cardiovascular magnetic resonance (0–1, 2–12, 13–18 years).<sup>22</sup>

### Cardiovascular magnetic resonance image analysis

Data analysis and interpretation were performed at the coordinating centre by two independent clinicians (2 and 5 years of experience in cardiac imaging, respectively). In case of discrepancies, a joined reading was performed and a consensus was agreed upon. Visual (qualitative) analysis was done for balanced steady state free precession cine images, T2-weighted, short tau triple inversion recovery and turbo-spin-echo imaging, late gadolinium enhancement, phase-sensitive inversion recovery as well as for T1 and T2 mapping. The quality of each data set was evaluated using a four-point quality scale, similar to a previous study of Monti et al.<sup>23</sup>; a score of 4 indicated excellent image quality with artefacts not affecting the heart, 3 – good image quality with minor involvement of the heart, 2 – moderate image quality with severe artefacts and a score of 1 – non-diagnostic. In scans with image quality >”1,” the image quality would be sufficient to enable using the scan in the diagnostic process. The use of T1-weighted turbo-spin-echo, early gadolinium enhancement imaging, and magnetic resonance angiography was examined without the application of quality scale. The MRI image analysis was carried out using Horos medical image viewer (Nimble Co. LLC d/b/a Purview, Annapolis, MD USA).

### Statistical analysis

Categorical variables are summarised by frequencies and percentages. For continuous measures, data are presented as median values and interquartile ranges. Pearson’s chi-square test and Fisher’s exact test were used to compare dichotomous variables. For comparison of independent groups, Mann–Whitney U and Kruskal–Wallis tests were applied. A probability value of <0.05 was considered statistically significant. Data were analysed with IBM Corp. SPSS Version 24.0 (Armonk, NY, USA).

## Results

### Demographics

A total of 102 patients from 9 centres with a clinically suspected myocarditis were included in the study between June 2014 and April 2019. The youngest age group (0–1 years) consisted of 10 patients, the middle age group (2–12 years) of 31 patients and the oldest age group (13–18 years) of 96 patients. The median age was 15.4 (interquartile range 10.7–16.6) years with a body surface area of 1.7 (1.2–1.9) m<sup>2</sup>, and 71% were male. The time from admission to cardiovascular magnetic resonance was 8.0 (4.0–20.3) days. A follow-up cardiovascular magnetic resonance was available in 35 patients. Patient characteristics and basic MRI findings are listed in Table 1.

### Cardiovascular magnetic resonance sequences

Cardiovascular magnetic resonance was performed in 96% using a 1.5 T system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany; Philips, Best, The Netherlands; Genesis Signa, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). A 3 T system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) was used in 4% of the examinations. Four per cent of the scans were done under general anaesthesia, 8% under deep

**Table 1.** Demographics and basic CMR findings

Demographics (n = 102)	
Age (years)	15.4 (10.7-16.6)
Gender (male)	72 (70.6)
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1.7 (1.2-1.9)
Weight (kg)	60.0 (36.3-75.0)
Time from presentation to CMR (days)	8.0 (4.0-20.3)
CMR findings (n = 137)	
Magnetic field strength	
1.5 T	131 (95.6)
3 T	6 (4.4)
Hardware manufacturer	
Siemens	95 (69.3)
Philips	40 (29.2)
GE	2 (1.5)
LVEF (%)	58.0 (49.9-64.0)
Indexed LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	86.0 (74.0-100.5)
Required anaesthesia for CMR	
Deep sedation	11 (8.0)
General anaesthesia	6 (4.4)
No sedation	120 (87.6)

Values are n (%) or median (interquartile range). CMR: cardiovascular magnetic resonance, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVEDV: left ventricular end-diastolic volume.

conscious sedation with use of free-breathing sequences, and 88% without any sedation. Table 2 presents an overview of the performed sequences at initial and follow-up examinations. The initial protocol included sequences assessing cardiac function, combined with late gadolinium enhancement applied in 99%, and oedema imaging in 82%. Late gadolinium enhancement standard 2 D, standard 3 D and phase-sensitive inversion recovery sequences were used. In addition, mDixon and FLASH sequences were used – however, their image quality was not evaluated using the 4-point scale. In the baseline as well as the follow-up MRI, the use of the 3 D sequences was more frequent. The image quality of the scans using 3 D sequences was better than the ones using 2 D sequences (in the 3 D technique 35.3 % of the scans presented an excellent image quality, whereas in the 2 D technique 31.5 % of the scans displayed an excellent image quality. T1 mapping (pre- and/or post-contrast) was performed in 74% of the examinations and T2 mapping in 28%. Sixty per cent of scans included early gadolinium enhancement. In the follow-up examinations we observed an increase in the use of parametric mapping – T1 native by 13% (p = 0.22), post-contrast by 8% (p = 0.44) and T2 by 17% (p = 0.09). Nevertheless, there was a decrease in the use of T2-weighted imaging (by 5%, p = 0.61), early gadolinium enhancement (by 11%, p = 0.32) and late gadolinium enhancement (by 2%, p = 0.44). In 58% (80/137) of the data sets, the applied examination protocol was consistent with the original Lake Louise Criteria. Thirty-five per cent (48/137) of the data sets used an examination protocol that was compatible with the revised version of the Lake Louise Criteria. Respectively, according to the original Lake Louise Criteria, 42% of the scans were incomplete. According to the revised Lake Louise Criteria, 65% of the scans were incomplete.

**Table 2.** CMR sequences performed at initial and follow-up CMR

Sequence	Initial CMR	Follow-up CMR
	n = 102	n = 35
Cine sequences		
2CH	100 (98.0)	33 (94.3)
4CH	101 (99.0)	34 (97.1)
3CH	86 (84.3)	32 (91.4)
SAX	102 (100.0)	34 (97.1)
Trans	47 (46.1)	12 (34.3)
bSSFP (+)	102 (100.0)	34 (97.1)
Oedema sequences		
STIR SAX	84 (82.4)	27 (77.1)
STIR 2CH	12 (11.8)	4 (11.4)
STIR 4CH	25 (24.5)	4 (11.4)
STIR 3CH	10 (9.8)	3 (8.6)
Late enhancement		
Look-Locker	97 (95.1)	32 (91.4)
Standard 2D	80 (78.4)	27 (80.0)
Standard 3D	89 (87.3)	30 (85.7)
PSIR	80 (78.4)	24 (68.6)
Early enhancement	64 (62.7)	18 (51.4)
T1 mapping native		
MOLLI 3-3-5	23 (22.5)	7 (20.0)
MOLLI 5-3	13 (12.7)	9 (25.7)
shMOLLI	0 (0.0)	1 (2.9)
T1 mapping post-contrast	53 (52.0)	21 (60.0)
T2 mapping		
GraSE	13 (12.7)	9 (25.7)
Gradient Echo	16 (15.7)	7 (20.0)
Magnetic resonance angiography	7 (6.9)	3 (8.6)

Values are given in n and %. CMR: Cardiovascular Magnetic Resonance, 2CH: 2 Chamber view, 4CH: 4 Chamber view, 3CH: 3 Chamber view, SAX: Short Axis view, bSSFP: Balanced Steady State Free Precession, STIR: Short Tau Inversion Recovery, PSIR: Phase-Sensitive Inversion Recovery, MOLLI: Modified Look-Locker inversion recovery, SASHA: Saturation recovery single-shot acquisition, ECV: Extracellular volume, GraSE: Gradient and Spin-Echo.

### Image quality

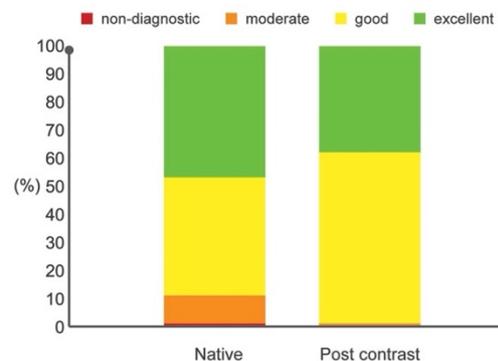
Table 3 lists the findings on image quality for the different sequences. Image quality ranged from excellent to non-diagnostic. Exemplary gradings of all the sequences analysed are illustrated in Figure 5. A diagnostic image quality was found in 95% of the analysed data sets. Ninety-eight per cent of Cine scans had diagnostic image quality, among them 34% with an excellent image quality. Twenty-seven per cent (30/111) of oedema sequences were graded as excellent and 9% as not non-diagnostic. The T2-weighted scans performed under conscious sedation were respiratory-gated, the late gadolinium enhancement scans were not. The late gadolinium enhancement sequences were performed in the SENSE technique in order to improve the resolution and the signal-to-noise ratio. Among the late gadolinium enhancement sequences, the best overall picture quality

**Table 3.** Sequence quality information

Sequence	Performed	Non-diagnostic	Moderate Quality	Good Quality	Excellent Quality
		1	2	3	4
<b>Cine sequences</b>					
2CH	133 (97.1)	4 (3.0)	20 (15.0)	68 (51.2)	41 (30.8)
4CH	135 (98.5)	2 (1.5)	25 (18.5)	54 (40.0)	54 (40.0)
3CH	118 (86.1)	5 (4.2)	15 (12.7)	50 (42.4)	48 (40.7)
SAX	136 (99.3)	1 (0.7)	27 (19.9)	71 (52.2)	37 (27.2)
Trans	59 (43.1)	7 (11.9)	5 (8.5)	30 (50.8)	17 (28.8)
<b>Edema sequences</b>					
STIR SAX	111 (81.0)	10 (9.0)	31 (27.9)	40 (36.0)	30 (27.0)
STIR 2CH	16 (11.7)	4 (25.0)	4 (25.0)	6 (37.5)	2 (12.5)
STIR 4CH	29 (21.2)	10 (34.5)	12 (41.4)	4 (13.8)	3 (10.3)
STIR 3CH	13 (9.5)	3 (23.1)	2 (15.4)	5 (38.5)	1 (7.7)
Gradient Echo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>T1 mapping</b>					
Native	54 (39.4)	1 (1.2)	5 (9.3)	23 (42.6)	25 (46.3)
Post-contrast	74 (54.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	45 (60.8)	28 (37.8)
<b>T2 mapping</b>					
43 (31.4)		2 (4.7)	12 (27.9)	18 (41.9)	11 (25.9)
<b>Late enhancement</b>					
Standard 2D	108 (78.8)	10 (9.3)	15 (13.9)	49 (45.4)	34 (31.5)
Standard 3D	119 (86.9)	8 (6.7)	24 (20.2)	45 (37.8)	42 (35.3)
PSIR	104 (75.9)	6 (5.8)	20 (19.2)	36 (34.6)	42 (40.4)

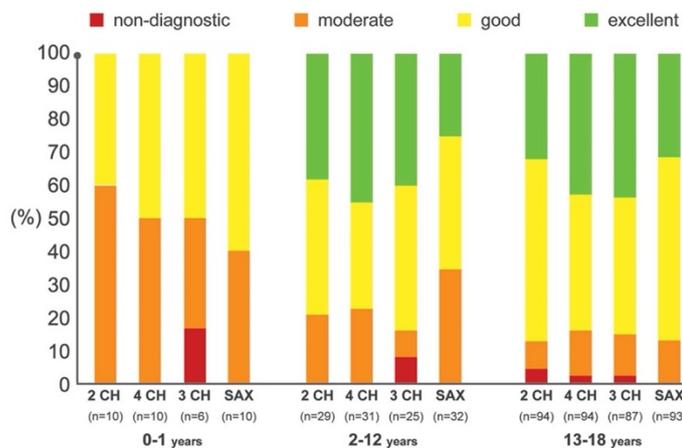
Values are given in n and %. 2CH: 2 Chamber view, 4CH: 4 Chamber view, 3CH: 3 Chamber view, SAX: Short Axis view, STIR: Short Tau Inversion Recovery, PSIR: Phase-Sensitive Inversion Recovery.

was seen in phase-sensitive inversion recovery images with 40% excellent and only 6% non-diagnostic data sets. For 32% of the standard 2D data sets and 35% of the standard 3D data sets, late gadolinium enhancement image quality was graded as being excellent. The best overall image quality was noted for T1 mapping, where 46.3% of native and 37.8% of post-contrast examinations were graded as excellent. Diagnostic image quality was found in all performed post-contrast T1 maps and in 98% of native studies (Fig 1). There were no statistically significant differences in T1 mapping image quality between MOLLI 3-3-5 and MOLLI 5-3 (native:  $p = 0.15$ , post-contrast:  $p = 0.33$ ) or between GE and GraSE techniques in T2 mapping ( $p = 0.33$ ). The best picture quality in Cine sequences was seen in the oldest age group (13-18 years; 2 chamber view:  $p = 0.00$ , 4 chamber view:  $p = 0.047$ , 3 chamber view:  $p = 0.17$ , short-axis planes:  $p = 0.02$ ; Fig 2). Exemplary findings are illustrated in Figure 3. In Cine imaging and T2 mapping, the image quality was not significantly different when comparing scans acquired with and without use of sedation (2 chamber view:  $p = 0.06$ , 4 chamber view:  $p = 0.79$ , 3 chamber view:  $p = 0.19$ , short-axis planes:  $p = 0.31$ , T2 mapping:  $p = 0.28$ ). In other tissue characterisation sequences, the use of deep sedation influenced the image quality negatively (T1 mapping before the application of the contrast agent:  $p = 0.03$ , post-contrast:  $p = 0.01$ , late gadolinium enhancement 2D:  $p = 0.01$ , 3D:  $p = 0.00$ , phase-sensitive inversion recovery:  $p = 0.03$ ; Fig 4).

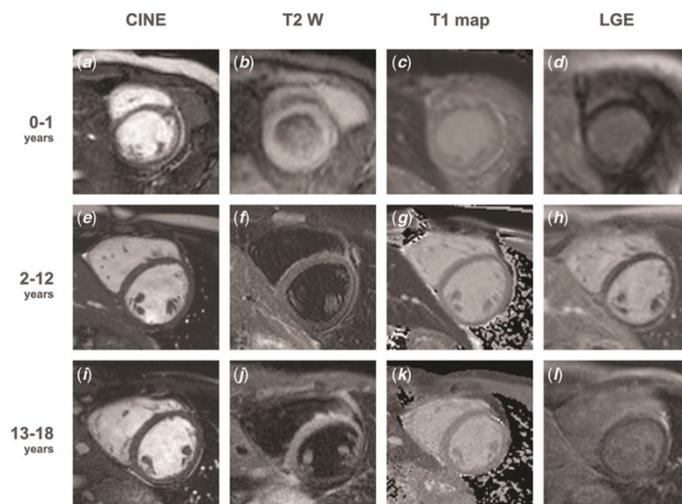
**Figure 1.** T1 mapping - image quality.

### Discussion

This study presents a view on the German use of cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis, including an overview of cardiovascular magnetic resonance techniques, protocols, and of the resulting image quality in these patients. Our study showed good image quality in 95% of the



**Figure 2.** Picture quality in relation to patient age in CINE imaging. 2CH: 2 chamber view, 4CH: 4 chamber view, 3CH: 3 chamber view, SAX: short axis view.



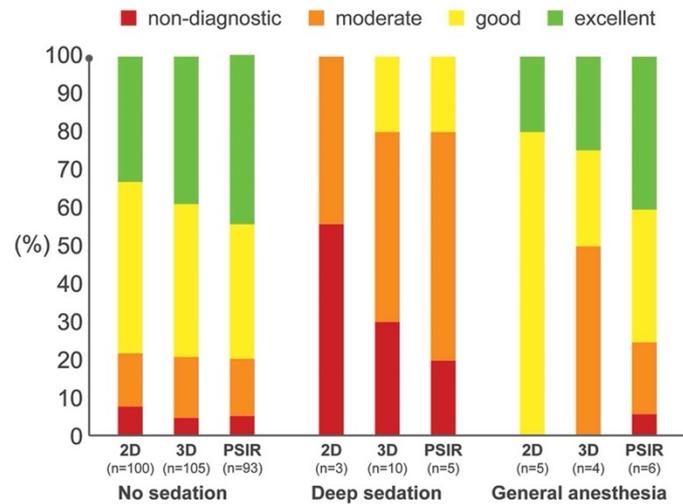
**Figure 3.** Mid-ventricular short axis slices demonstrating: CINE imaging, oedema imaging, native T1 mapping, and late gadolinium enhancement imaging for every age group, respectively (0-1 years: a, b, c, d; 2-12 years: e, f, g, h; 13-18 years: i, j, k, l).

children, comparable to data acquired in a study describing children undergoing pulmonary valve replacement (92% diagnostic-quality images).<sup>24</sup> Furthermore, the image quality demonstrated a strong dependence on age: older patients showed better image quality, possibly due to better compliance and physiological differences such as lower heart rate and larger size of anatomical structures. The use of sedation in smaller children seems to be an important factor as it influences the scan quality in tissue characterisation sequences negatively.

The original Lake Louise criteria, combining T2 ratio, early and late gadolinium enhancement, still remain an essential tool for diagnosing acute myocardial inflammation in many centres. In our cohort, over half of the scans used a study protocol that was consistent with the original criteria, whereas a previous paediatric study on myocarditis found that the original Lake Louise Criteria were employed in only 28% of scans.<sup>25</sup> The fact that the original criteria were used at such a high rate despite the lack of validation or standardisation

studies in children underlines the lack of alternative approaches, which has been compensated for by the publication of the revised Lake Louise criteria in 2018.<sup>15</sup> The revised criteria combine conventional cardiovascular magnetic resonance and mapping techniques as markers for inflammatory myocardial injury. The new proposed cardiovascular magnetic resonance protocol consists of a “2 of 2” diagnostic target combination, including at least one positive T2-based criterion (global or regional increase of myocardial T2 relaxation time or an increased signal intensity in T2-weighted imaging) and at least one positive T1-based criterion (prolonged myocardial T1 time, increased extracellular volume, or presence of late gadolinium enhancement). Another essential modification is the absence of early gadolinium enhancement, as recent data suggested that excluding early gadolinium enhancement from the original study protocol would not substantially hamper diagnostic accuracy.<sup>15,26</sup>

In adults, cardiovascular magnetic resonance mapping techniques have demonstrated their superiority over classical tissue



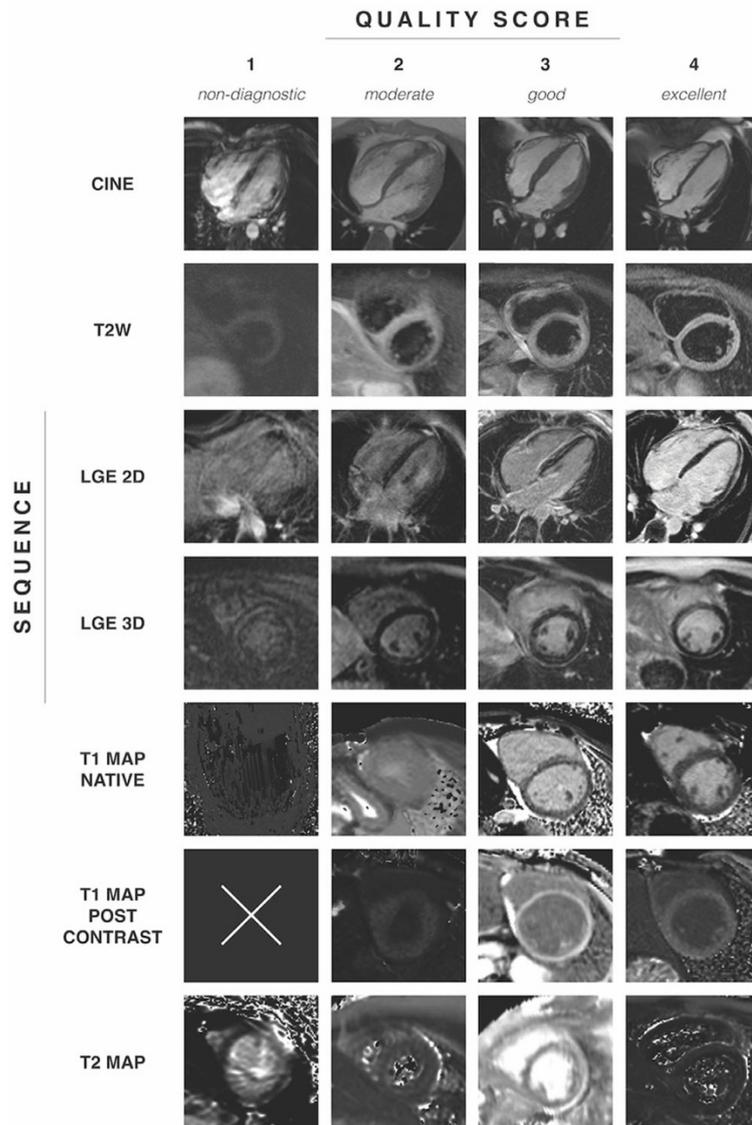
**Figure 4.** Image quality in relation to sedation in late gadolinium enhancement. 2D: late gadolinium enhancement standard 2D, 3D: late gadolinium enhancement standard 3D, PSIR: phase-sensitive inversion recovery.

characterisation techniques in several trials. In a study conducted by Ferreira et al., native T1 mapping showed higher diagnostic yield compared with T2-weighted and late gadolinium enhancement imaging.<sup>27</sup> In the MyoRacer Trial, T2 mapping had the highest sensitivity (73%) in patients with chronic symptoms.<sup>28</sup> The latter technique has also proven itself useful in ruling out active inflammation and differentiating between an acute and chronic process.<sup>29</sup> The gradually increasing importance of novel mapping techniques, which subsequently has led to the aforementioned revision of the Lake Louise criteria, is also reflected in our study: we found growing usage of parametric mapping in the follow-up examinations compared to the initial examinations. Parametric mapping has numerous advantages such as direct quantification of signal changes, higher signal-to-noise ratio and shorter breath holds with fewer breathing motion artefacts. Combined with the resilience to arrhythmias, parametric mapping results in more robust image quality and subsequently better diagnostic performance, as seen in our study where the majority of native and post-contrast T1 mapping sequences resulted in excellent or good picture quality.<sup>30</sup> Also Cornicelli et al. showed in a relatively small cohort of children with myocarditis a superior performance of parametric mapping techniques as compared to the original Lake Louise approach.<sup>31</sup> Similar to adult applications, care has to be taken that values of myocardial T1 and T2 are compared to reference values that were generated with the same technical setup as the patient data. Moreover, reference ranges should be matched for the age group of the patients. Nevertheless, in spite of the growing use of the parametric mapping illustrated in our study, according to the revised Lake Louise Criteria, 65% of the scans included in our analysis were incomplete. This further stresses out the urgent need for standardisation of study protocols by parallel publication of recommendations for scanning children and adults, as it was done in an society for cardiovascular magnetic resonance guideline for patients with COVID-19.<sup>18</sup> Aside from highlighting the excellent performance of modern parametric mapping techniques in children, our study has important implications regarding the utility of deep sedation versus general anaesthesia during cardiovascular magnetic resonance in children. In

the past, several studies on this subject have produced contradictory results. One study stated that cardiovascular magnetic resonance scans performed under deep sedation had substantially more motion artefacts.<sup>32</sup> As opposed to this, Fogel et al. published that cardiovascular magnetic resonance scans performed under conscious sedation presented with similar image quality and diagnostic yield compared to general anaesthesia.<sup>33</sup> Our study showed that in small children, necessitating the use of sedation for performing cardiovascular magnetic resonance, ventricular function assessment and parametric mapping in T2 technique do not significantly benefit from the use of general anaesthesia instead of deep sedation, whereas classical tissue characterisation techniques, requiring longer breath holds, resulted in better image quality under general anaesthesia. Therefore, in the future, the growing use of myocardial mapping techniques might contribute to reducing the need for general anaesthesia in small children and protecting the youngest patients from the risk of severe complications related to this procedure.<sup>34,35</sup>

Our findings show that currently used adult cardiovascular MRI protocols for myocarditis can be applied to children without significant limitations in image quality. The excellent technical performance of parametric myocardial mapping techniques found in this paediatric cohort allows using protocols that assess the revised Lake Louise criteria. In the absence of specific recommendations for children, such protocols should be employed for paediatric myocarditis in order to increase standardisation and comparability of results.

There might be a selection bias related to cardiovascular magnetic resonance, with less severely ill patients having higher chances of undergoing cardiovascular magnetic resonance and patients with more severe illness not being sent for cardiovascular magnetic resonance. Therefore, our results might not represent the entire population of children with suspected myocarditis. In this study, we did not address the diagnostic power of cardiovascular magnetic resonance by examining its sensitivity and specificity. Furthermore, similarly to another paediatric study, the decision about performing a follow-up cardiovascular magnetic resonance was taken by the referral cardiologist according to local policies



**Figure 5.** Exemplary quality gradings of all the sequences analysed. T2W: T2-weighted imaging, LGE 2D: late gadolinium enhancement standard 2 D, LGE 3D: late gadolinium enhancement standard 3D.

and a repeated written consent of a legal guardian was needed.<sup>11</sup> As a result, only 34% of our patients received a follow-up cardiovascular magnetic resonance. This might have led to the heterogeneity of the data acquired at follow-up cardiovascular magnetic resonance.

**Acknowledgement.** The following researchers ("Mykke Consortium") significantly contributed to the development and implementation of Mykke in the participating centres of this study: Felix Berger, MD (German Heart Center Berlin and Charité – Universitätsmedizin Berlin); Sven-Christian Weber,

MD (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin); Sabine Klaassen, MD (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; Experimental and Clinical Research Center (ECRC) and Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin); Jirko Kühnisch (ECRC and Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin); Sabine Schroeter (German Heart Center Berlin); Philipp Beerbaum, MD (Hannover Medical School); Ingo Dähnert, MD and Jacqueline Richter (Heart Centre, University of Leipzig); Sven Dittrich, MD and Joachim Mannert, MD (University Hospital Erlangen); Brigitte Stiller, MD and Nicolas C. Enriquez (University Heart Center Freiburg); Rainer Kozlik-Feldmann, MD, Götz Müller, MD and Adriana Busch (University

Heart & Vascular Center Hamburg); Michael Hofbeck, MD (University Hospital Tübingen); Tobias Hecht, MD (Heart and Diabetes Center NRW, Bad Oeynhausen); Hans-Gerd Kehl, MD (University Hospital Münster); Hashim Abdul-Khaliq, MD and Sandra Pontius (Saarland University Medical Center, Homburg); Nikolaus Haas, MD (Ludwig Maximilians University of Munich); Trong Phi Lê, MD and Levent Celik, MD (Klinikum Links der Weser, Bremen); Andrea Engelhardt, MSc, Andrea Strötges-Achatz and Peter Ewert, MD (German Heart Centre Munich); Konrad Brockmeier, MD and Tobias Hannes (University Hospital Cologne); Christian Jux, MD and Anna-Eva Blank, MD (University Hospital Giessen); Christian Apitz, MD (University Hospital Ulm); Thomas Paul, MD and Yannic Wilberg, MD (University Medical Center Göttingen); Anselm Uebing, MD (University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel); Gunter Kerst, MD and Stefan Ostermayer, MD (University Hospital RWTH Aachen); Caroline von dem Busche and Johannes Breuer, MD (University Hospital Bonn); Frank Uhlemann, MD (Olgahospital, Stuttgart); Matthias Gorenflo, MD and Wiebke Frede (University Hospital Heidelberg, Heidelberg); Ina Michel-Behnke, MD and Annette-Nicole Ivad, MD (Pediatric Heart Center, Medical University Vienna); Matthias Freund, MD (Hospital Oldenburg); Ralph Grabitz, MD and Ia Zakaraia, MD (University Hospital Halle/Saale); Ulrike Bauer, MD (Competence Network for Congenital Heart Defects, Berlin); Walter Knirsch, MD (Pediatric Heart Center, University Children's Hospital, Zurich); Malte Frenzel, MD (University Children's Hospital Basel); Sascha König, MD and Gleb Tarusivov, MD (Heart Center, Duisburg); Cynthia Huber and Tim Friede (Department of Medical Statistics, University Medical Center Göttingen).

**Financial support.** The pilot phase and scientific planning of the Mykke registry were funded through two project grants by Deutsche Herzstiftung (Frankfurt am Main, Germany). Since February 2017, Mykke has been funded by kinderherzen-Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V. (Bonn, Germany). In 2019 and 2020 there was financial support by the Berliner Sparkassenstiftung Medizin for this project. Logistic support and management of the research database are provided by the Competence Network for Congenital Heart Defects (Berlin, Germany), which received funding from The Federal Ministry of Education and Research, grant number 01GI0601 (until 2014), and the DZHK (German Centre for Cardiovascular Research) as of 2015.

**Conflict of interests.** No relevant financial or non-financial competing interests to report.

**Ethical Standards.** The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008, and has been approved by the institutional committees (Charité – Universitätsmedizin Berlin).

## References

- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779–792.
- Farinha IT, Miranda JO. Myocarditis in paediatric patients: unveiling the progression to dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2016; 3: 31.
- Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92: 316–320.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 1867–1876.
- Martins DS, Ait-Ali L, Khraiche D, et al. Evolution of acute myocarditis in a pediatric population: an MRI based study. *Int J Cardiol* 2021; 329: 226–233.
- Kern J, Modi R, Atalay MK, Kochilas LK. Clinical myocarditis masquerading as acute coronary syndrome. *J Pediatr* 2009; 154: 612–615.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–48, 48a–48d.
- Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18: 619–624.
- Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113: 593–595.
- Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581–1590.
- Raimondi F, Iserin F, Raissy O, et al. Myocardial inflammation on cardiovascular magnetic resonance predicts left ventricular function recovery in children with recent dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 756–762.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e579–e646.
- Ait-Ali L, Martins DS, Khraiche D, et al. Cardiac MRI prediction of recovery in children with acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 693–695.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475–1487.
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3158–3176.
- Gagliardi MG, Bevilacqua M, Di Renzi P, Picardo S, Passariello R, Marcelletti C. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1089–1091.
- Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 622–627.
- Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, et al. Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22: 61.
- Sachdeva S, Song X, Dham N, Heath DM, DeBiasi RL. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am J Cardiol* 2015; 115: 499–504.
- Hales-Kharazmi A, Hirsch N, Kelleman M, Slesnick T, Deshpande SR. Utility of cardiac MRI in paediatric myocarditis. *Cardiol Young* 2018; 28: 377–385.
- Liu G, Yang X, Su Y, Xu J, Wen Z. Cardiovascular magnetic resonance imaging findings in children with myocarditis. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 3700–3705.
- Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, et al. Toward evidence-based diagnosis of myocarditis in children and adolescents: rationale, design, and first baseline data of MYKKE, a multicenter registry and study platform. *Am Heart J* 2017; 187: 133–144.
- Monti CB, Codari M, Cozzi A, et al. Image quality of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance with different doses of contrast material in patients with chronic myocardial infarction. *Eur Radiol Exp* 2020; 4: 21.
- de Alba CGonzalez, Molina Berganza F, Brownlee J, Khan M, Adebo D. Cardiac magnetic resonance to evaluate percutaneous pulmonary valve implantation in children and young adults. *Tex Heart Inst J* 2018; 45: 63–69.
- Banka P, Robinson JD, Uppu SC, et al. Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 96.
- Chu GC, Flewitt JA, Mikami Y, Vermes E, Friedrich MG. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 1077–1083.
- Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1048–1058.
- Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1800–1811.

29. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schuler J, Doganguzel S, et al. Detection and monitoring of acute myocarditis applying quantitative cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(2). PMID: 28213448. doi: [10.1161/CIRCIMAGING.116.005242](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005242).
30. Messner NM, Budjan J, Lossnitzer D, et al. Saturation-Recovery myocardial T1-Mapping during systole: accurate and robust quantification in the presence of arrhythmia. *Sci Rep* 2018; 8: 5251.
31. Cornicelli MD, Rigsby CK, Rychlik K, Pahl E, Robinson JD. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance native T1 and T2 mapping in pediatric patients with acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019; 21: 40.
32. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth* 2000; 84: 743–748.
33. Fogel MA, Weinberg PM, Parave E, et al. Deep sedation for cardiac magnetic resonance imaging: a comparison with cardiac anesthesia. *J Pediatr* 2008;152: 534–539, 9 e1.
34. Dorfman AL, Odegard KC, Powell AJ, Laussen PC, Geva T. Risk factors for adverse events during cardiovascular magnetic resonance in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007; 9: 793–798.
35. Kipps AK, Ramamoorthy C, Rosenthal DN, Williams GD. Children with cardiomyopathy: complications after noncardiac procedures with general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 775–781.

## **Lebenslauf**

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

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

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

## **Komplette Publikationsliste**

Pitak B, Opgen-Rhein B, Schubert S, Reineker K, Wiegand G, Boecker D, et al. Cardiovascular magnetic resonance in children with suspected myocarditis: current practice and applicability of adult protocols. *Cardiol Young*. 2022:1-9.

## **Danksagung**

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Daniel Messroghli für die freundliche Überlassung des Themas, hervorragende Betreuung und ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Ferner danke ich Frau Dr. med. Franziska Seidel für ihre unermüdliche Motivation und enorme Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Bei meinen Eltern und Freunden möchte ich besonders herzlich bedanken für ihre liebevolle und vielseitige Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.