

4D-MR-Flussmessung: Technik und Anwendungen

4D-Flow MRI: Technique and Applications

Autoren

Alexandra Sträter¹, Armin Huber², Jan Rudolph¹, Maria Berndt³, Michael Rasper¹, Ernst J. Rummeny³, Jonathan Nadjiri¹

Institute

- 1 Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Technical University of Munich
- 2 Department of Radiology, Hospital Fürstfeldbruck
- 3 Department of Neurology, University Hospital Technical University of Munich

Key words

MR-angiography, angiocardiology, cardiac, vascular, MR-imaging

eingereicht 08.03.2017

akzeptiert 07.05.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0647-2021>

Online-Publikation: 13.8.2018

Fortschr Röntgenstr 2018; 190: 1025–1035

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

Dr. Alexandra Sträter

Institute of Diagnostic and Interventional Radiology,
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München,
Ismaninger Straße 22, 81675 Munich, Germany
Tel.: ++49/89/41 40 56 02
alexandra.straeter@gmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Der Blutfluss durch das Herz und die großen Gefäße erfolgt pulsatil und unterliegt zeitlichen wie auch multidirektionalen Schwankungen. Bisher ist die Erfassung des Blutflusses in alle Richtungen und Phasen deutlich limitiert. Die MRT-gestützte 4D-Flussmessung ist eine fortschrittliche Methode zur Erfassung, Darstellung und Analyse von Flussverhältnissen in den Gefäßen.

Methode Basierend auf einer Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank mit den Begriffen „4D-Flow-MRI, Phase-contrast magnetic-resonance-imaging, MR-flow-imaging/-visualization, MR-Flow-quantification, 3D-cine (time-resolved) phase-contrast CMR, three-directional velocity-encoding MR“ wurde der aktuelle Stand der Methode in dieser Übersichtsarbeit zusammengefasst.

Ergebnisse/Schlussfolgerung Diese Übersichtsarbeit fasst den aktuellen Stand der technischen Entwicklung der 4D-Flussmessung zusammen, diskutiert ihre Vor- und Nachteile und zeigt Anwendungsmöglichkeiten auf. Schließlich werden die wichtigsten Prinzipien und Parameter erklärt, sodass der Leser über die Anwendung der Methode, die möglichen klinischen Indikationen, die Auswertung verschiedener Parameter durch Post-processing-Methoden und die Limitationen des Verfahrens relevante Informationen erhält.

Kernaussagen:

- 4D-Fluss-MRT
- 3-dimensionale zeitaufgelöste Phasenkontrast-MRT
- Flussanalyse-MRT (Wall-Shear-Stress/Druckgradienten-Messung/Vortex-Fluss/turbulente kinetische Energie/Flussgeschwindigkeit/Flussrate)

Zitierweise

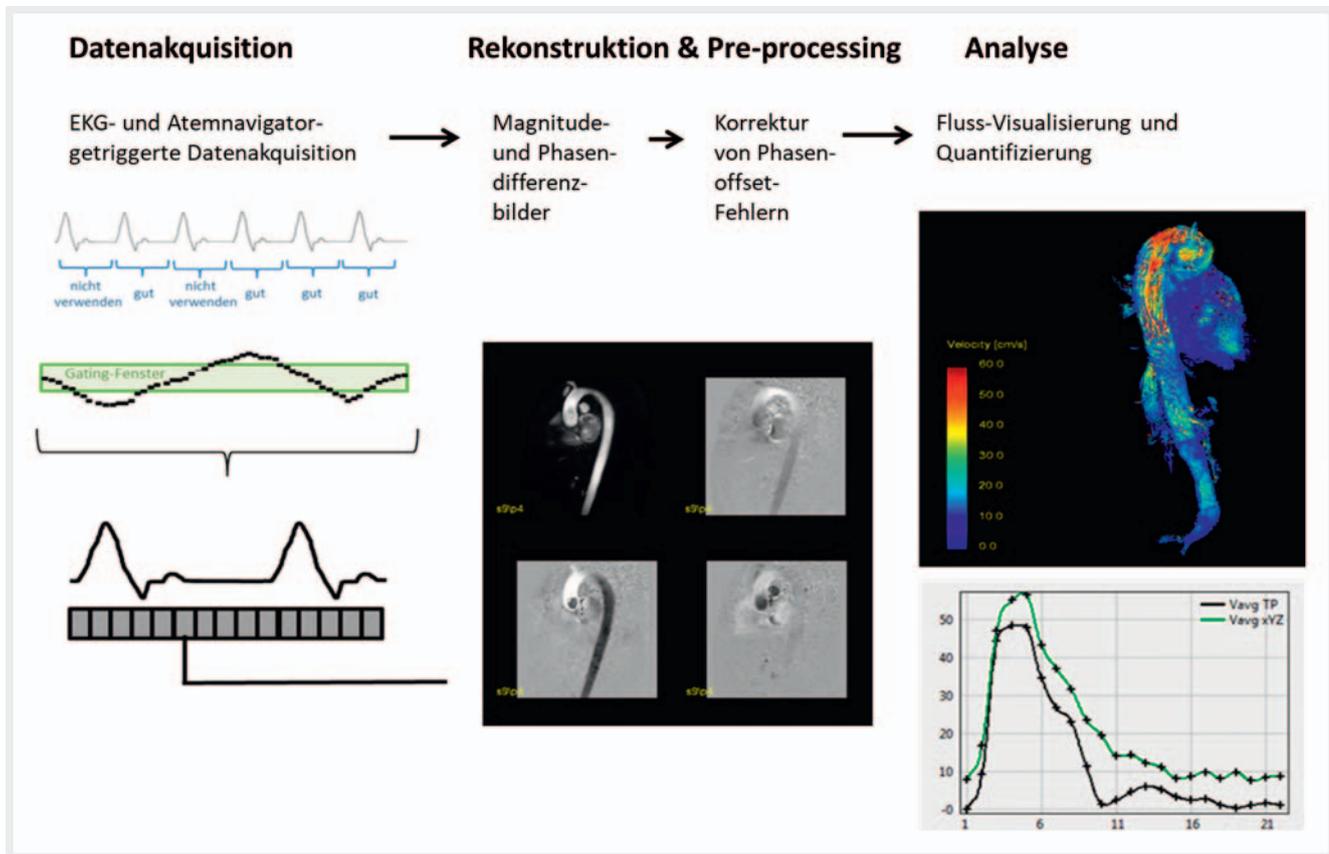
- Sträter A, Huber A, Rudolph J et al. 4D-Flow MRI: Technique and Applications. Fortschr Röntgenstr 2018; 190: 1025–1035

ABSTRACT

Background Blood flow through the cavities of the heart and great vessels is pulsatile and is subject to time and multidirectional variations. To date, the recording of blood flow in multiple directions and phases has been limited. 4D-flow MRI offers advantages for the recording, visualization and analysis of blood flow.

Method The status quo of the method was summarized through analysis with the PubMed database using the keywords “4D-flow MRI, phase-contrast magnetic resonance imaging, MR flow imaging/visualization, MR flow quantification, 3 D cine (time-resolved) phase-contrast CMR, three-directional velocity-encoding MRI”.

Results/Conclusion This review summarizes the current status of the technical development of 4D-flow MRI, discusses its advantages and disadvantages and describes clinical applications. Finally, the most important principles and parameters are explained to give the reader relevant information about clinical indications, postprocessing methods and limitations of the method.



► **Abb. 1** Arbeitsschritte der 4D-Flussmessung: Zunächst erfolgt die EKG- (linke Spalte, oben) und Atem-getriggerte (linke Spalte, Mitte) Datenakquisition. Bei der Rekonstruktion werden mit verschiedenen Rekonstruktionsmöglichkeiten (z. B. mit paralleler Bildgebung) Magnitude-Bilder (schwarzer Hintergrund, Mitte unten) sowie Phasenkontrast-Bilder (grauer Hintergrund, Mitte unten) in jeder Raumachse berechnet. Im Pre-processing werden Phasen-offset-Fehler korrigiert. Bei der Analyse erfolgt zunächst eine Qualitätskontrolle der Datensätze, sodass dann eine farbko-dierte (rechts, oben) Visualisierung sowie quantitative Auswertung (rechts, unten) erfolgen können.

Einleitung

Die weltweit immer weiter steigende Zahl an kardiovaskulären Erkrankungen verlangt eine detaillierte Analyse des Blutflusses in Herz und Gefäßen, um ein fundiertes Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen zu gewinnen. Die 4D-Flussmessung erscheint dabei ein vielversprechendes Instrument, das neben der morphologischen Darstellung von Gefäßen auch funktionelle Informationen liefert. Mit dem Ziel, die Ursachen kardiovaskulärer Erkrankungen bereits vor Einsetzen klinisch relevanter Pathologien zu erkennen und zu therapieren, werden verschiedene Parameter untersucht: Mittels 4D-Flussmessung erfolgt eine qualitative und quantitative Analyse von Flussgeschwindigkeit, Flussvolumen, Flussrichtung, Wall-Shear-Stress, Druckgradienten oder komplexen Strömungsmustern. Derzeit ist es möglich, Flüsse in Herz, Aorta, Lebergefäßen, Nierenarterien, größeren intraabdominellen Gefäßen, Karotiden und größeren intrakraniellen Gefäßen darzustellen. An einer weiteren Verbesserung der Technik, vor allem im Hinblick auf eine weitere Verkürzung der Messzeit, aber auch einer noch besseren räumlichen und zeitlichen Auflösung wird intensiv geforscht. Dabei sind vor allem die parallele Bildgebung sowie das compressed sensing hervorzuheben. Der Ablauf einer 4D-Flussmessung besteht aus den Schritten der

Datenakquisition, der Rekonstruktion und dem Pre-processing sowie der Analyse, wie in ► **Abb. 1** dargestellt. Bisher wird die 4D-Flussmessung in wenigen Kliniken Deutschlands zur Unterstützung klinischer Entscheidungsfindungen eingesetzt.

Technik

Field of view, räumliche und zeitliche Auflösung, VENC

Aufgrund der relativ langen Scanzeiten der 4D-Flussmessung sollte sich das field of view auf den wesentlichen Bereich konzentrieren. Zur akkuraten Bestimmung der Flussparameter und um auch kleine Flussphänomene erfassen zu können, ist eine hohe räumliche Auflösung nötig. Je kleiner jedoch die Voxel-Größe, desto länger die Scan-Zeit und desto geringer das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-noise-ratio [SNR]), sodass individuell bei jedem Patienten ein Kompromiss gefunden werden muss. Etabliert hat sich in etwa eine Voxel-Größe mit isotroper Kantenlänge von 2,5–3,0 mm für Herz und thorakale bzw. abdominelle Gefäße und 0,7–1,5 mm für intrakranielle Gefäße [1]. Damit auch kurze Flussphänomene erfasst werden, ist eine möglichst hohe zeitliche Auflösung von etwa 40 ms pro 3D-Datensatz nötig [2]. ► **Tab. 1**

► **Tab. 1** Richtgrößen für die technischen Parameter bei der 4D-Flussmessung.

Parameter	Richtgröße
field of view (FOV)	so groß wie nötig und so klein wie möglich
räumliche Auflösung	isotrope Voxel-Größe: 2,5 – 3,0 mm für Herz/Aorta/Pulmonalarterien isotrope Voxel-Größe: 1,5 – 2,0 mm für größere abdominale Gefäße (Nierenarterien/Truncus coeliacus/A. mesenterica superior) isotrope Voxel-Größe: 0,7 – 1,5 mm für intrakranielle Gefäße
zeitliche Auflösung	ca. 40 ms

fasst sinnvolle Richtgrößen für die räumliche und zeitliche Auflösung sowie das field of view zusammen.

Die Flussgeschwindigkeitsbreite, welche abgebildet werden kann, muss durch den Benutzer vor der Messung durch die Festlegung der „VENC“ (Velocity-Encoding-Sensitivity) festgelegt werden. Die VENC bestimmt die maximale Flussgeschwindigkeit, die in der folgenden Messung aufgenommen werden kann. Sie bildet mit einer Phasenverschiebung von $-\pi$ bis $+\pi$ oder einer Winkeldifferenz der Phase von -180 Grad bis $+180$ Grad eine minimale und maximale Geschwindigkeit ab. Dadurch wird der darstellbare Geschwindigkeitsbereich festgelegt, die velocity-encoding-range. Die Flussgeschwindigkeiten werden in Graustufen codiert. Wird während einer Messung die vorher gewählte VENC in einem Bereich überschritten, so kann die Flussgeschwindigkeit in diesem Bereich nicht adäquat erfasst werden. Dies führt im Bild zu einem abrupten Umschlag von hoher Geschwindigkeit, also einem hellen Areal zu einem schwarzen Areal, dem sogenannten Aliasing. Im Bereich des Aliasingartefakts sind keine Quantifizierungen möglich. Die gewählte VENC korreliert mit dem Signal-Rausch-Verhältnis, sodass eine zu hoch gewählte VENC zu verrauschten Bildern führt. Zur Vermeidung eines solchen Artefakts ist die VENC der erwarteten Flussgeschwindigkeit möglichst exakt anzupassen. Als Faustregel gilt: Die VENC ist etwa 10 % größer als die erwartete Maximalgeschwindigkeit zu wählen. Ein häufiges Dilemma ergibt sich aus der Anforderung, dass sowohl hohe, als auch niedrige Flussgeschwindigkeiten in einem Patienten dargestellt werden müssen, wie beispielsweise bei einer Aortenstenose mit hoher Flussgeschwindigkeit im Jet und langsameren Flussgeschwindigkeiten im Herzen sowie in weiter distal gelegenen arteriellen Gefäßen. Ein Versuch, dieses Problem zu überwinden, sind multi-VENC-Ansätze [3]. ► **Tab. 2** fasst Richtwerte für die VENC in verschiedenen Gefäßen zusammen.

Sequenz

Für die 4D-Flussmessung werden „spoiled gradient echo“-Sequenzen verwendet. Dabei zerstört ein Spoiler-Gradient in der schichtselektierenden x-Achse nach dem Readout-Gradienten die noch vorhandene transversale Magnetisierung. Somit

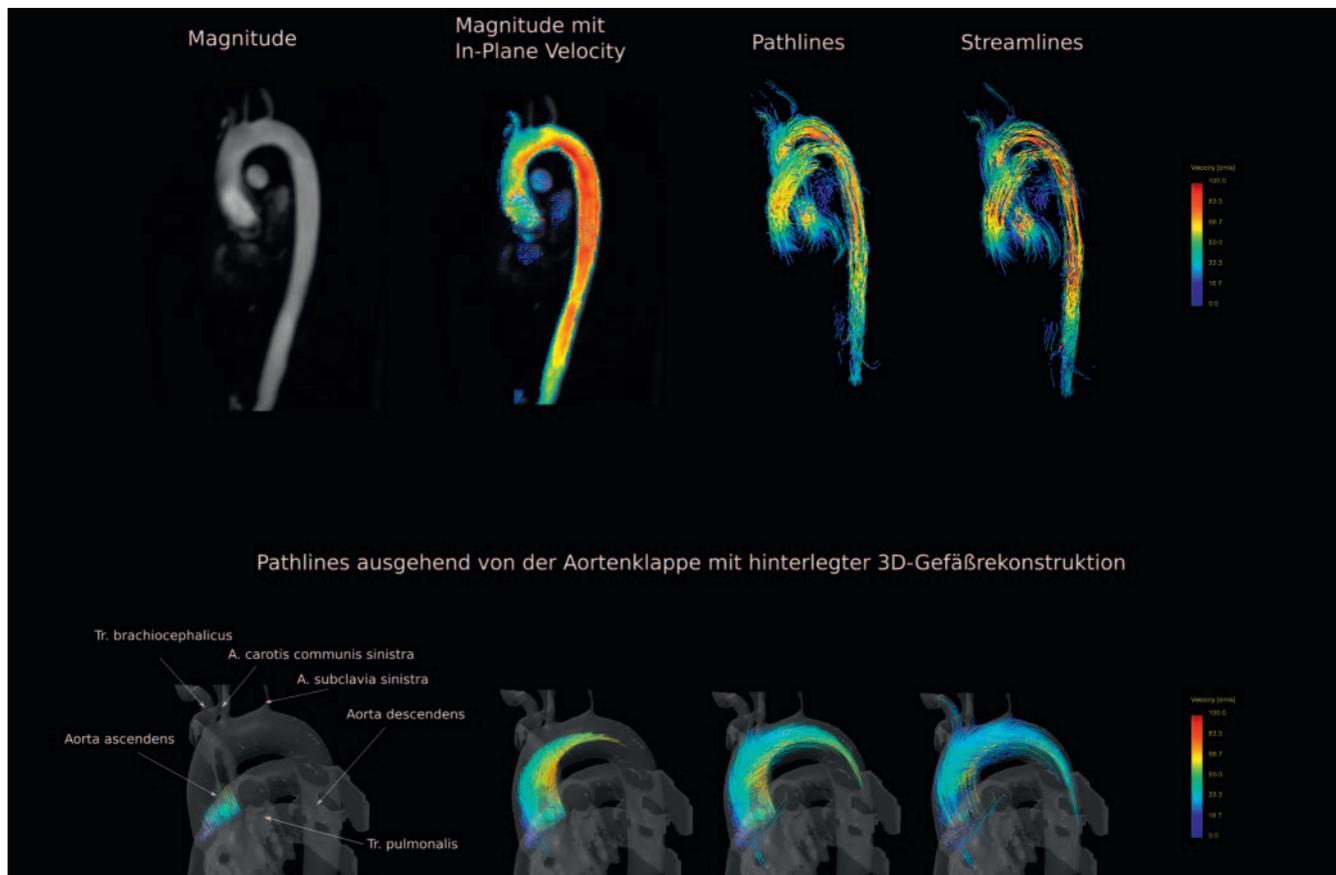
► **Tab. 2** Richtwerte für die Wahl der VENC (= velocity-encoding-sensitivity) in verschiedenen Gefäßen.

untersuchte Region	VENC
Aorta	100 – 200 cm/s Stenose: 250 – 400 cm/s Aneurysma: 0 – 100 cm/s
Ventrikel	150 cm/s
Herzklappen/Herzhöhlen	Insuffizienz: 150 cm/s Stenose: 250 – 500 cm/s
Karotiden	150 – 450 cm/s
venöse Gefäße	50 – 80 cm/s

verbleibt nur die z-Magnetisierung während der folgenden Anregung. Dadurch sind kurze Echo-(TE-) und Repetitions-(TR-)Zeiten von TE 2 – 4 ms und TR 5 – 7 ms möglich. Durch die kurzen TR wird das Signalmaximum des Blutes invers zur T1-Relaxationszeit gewichtet. Für die 4D-Flussmessung ist also keine Kontrastmittelgabe nötig. Wird die 4D-Flussmessung nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels durchgeführt, bewirkt dies eine bessere signal-to-noise-ratio, einhergehend mit einer verbesserten velocity-to-noise-ratio. Natürlich wird durch das Kontrastmittel auch der Kontrast zwischen Blut und umgebendem Gewebe verbessert. Vorsicht ist jedoch geboten, da es durch das wash-out des Kontrastmittels zu Veränderungen der T1-Zeit des Blutes während der Messung kommt, deren Einfluss auf die Ergebnisse der Messung noch nicht vollständig geklärt sind [1].

Gating

Um die Eigenbewegung des Herzens sowie die Thorax-Exkursion zu kompensieren und dabei von der exakten Mitarbeit des Patienten unabhängig zu sein, wird häufig eine Atemtriggerung in Navigator-Technik genutzt; dabei werden nur während eines definierten Zeitfensters Daten aufgezeichnet, welches durch die mittels Navigator-Messung ermittelte Zwerchfellposition definiert wird. Zur Bestimmung der Zwerchfellposition wird vor der Messung ein HF-Puls eingestrahlt, der die Zwerchfellposition entlang eines stabförmigen Bereichs in Bewegungsrichtung darstellt. Befindet sich das Zwerchfell innerhalb des Akzeptanzfensters, werden die zu diesem Zeitpunkt gewonnenen Daten in die Bildrekonstruktion eingeschlossen, sonst verworfen. Typischerweise werden Akzeptanzfenster von 3 – 6 mm eingestellt. Die Messung der Navigator-Position an sich kostet bereits Zeit; wenn zudem die Navigator-Effizienz gering ist, kann es zu verlängerten Mess-Zeiten kommen [4]. Bei einer noch weitergehenden Methodenentwicklung, dem sogenannten Real-time-Slice-Tracking, werden unmittelbar vor jeder Datenakquisition die Zwerchfellpositionen gemessen und dann in Echtzeit die Gradienten so verändert, dass die gemessene Schicht zur aktuellen Herzposition passt. Daraus ergibt sich die Möglichkeit ein größeres Navigationsfenster zu definieren, typischerweise 5 – 8 mm, sodass die Aufnahmezeit verkürzt wird [1]. Auf analoge Weise erfolgt ein Gating in Bezug auf den Herz-



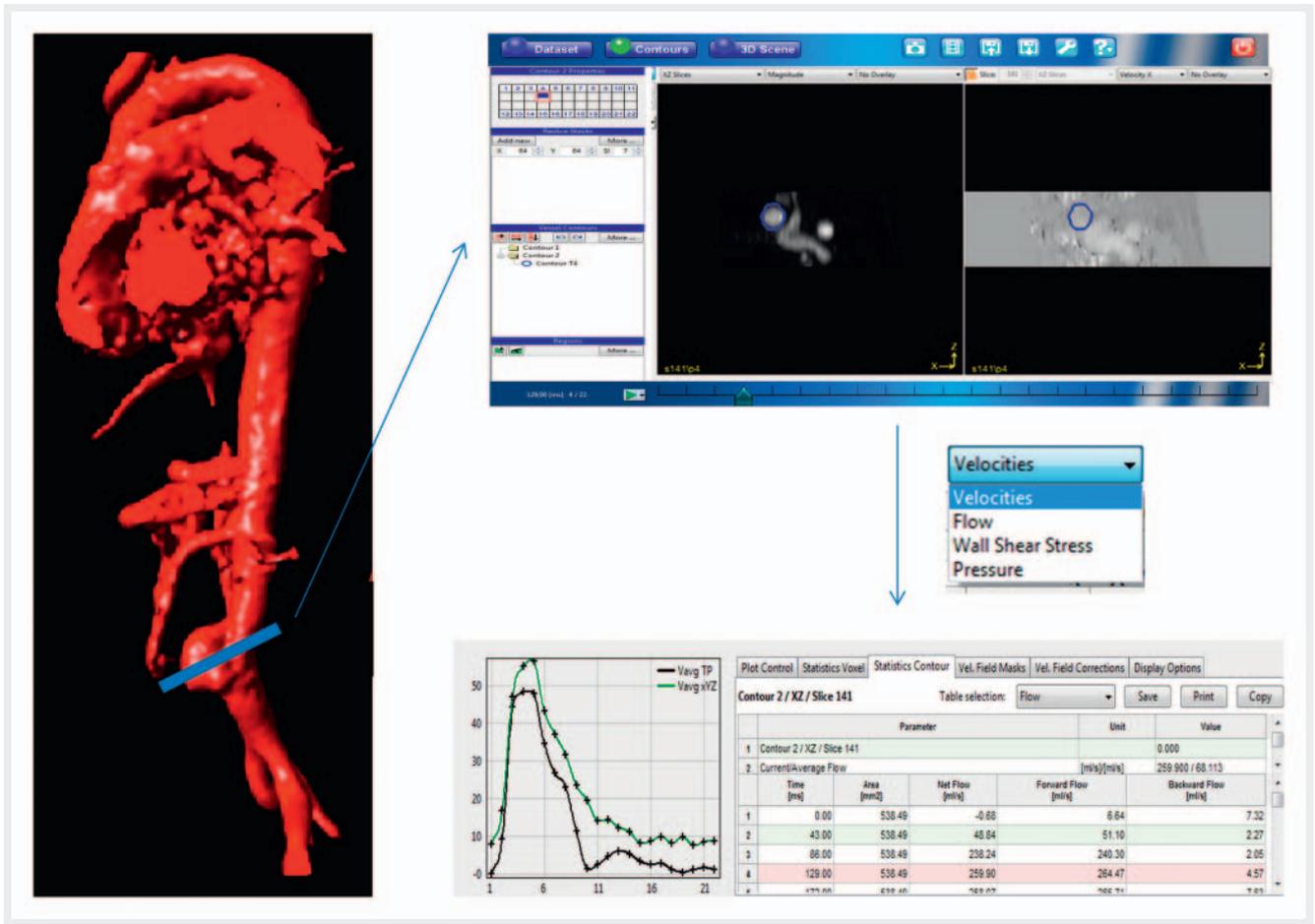
► **Abb. 2** Die Datensätze der 4D-Flussmessung bieten verschiedene Möglichkeiten der Visualisierung: Magnitude-Bilder (Zeile 1 und 2, linkes Bild) eignen sich zur Beurteilung der anatomischen Verhältnisse. Die farbcodierte Geschwindigkeitsdarstellung in einer Ebene auf den Magnitude-Bildern (Zeile 1, zweites Bild von links) mit Geschwindigkeitslegende ermöglicht eine schnelle Übersicht über die Verteilung der Flussgeschwindigkeiten in einem Gefäß. Path-lines (Zeile 1, drittes Bild von links) geben den Weg an, den ein Flüssigkeitspartikel während eines Herzzyklus zurücklegt; sie eignen sich gut für die Darstellung von Flüssen im Verhältnis zu Zeit (Zeile 2). Als Beispiel hierfür zeigt der untere Teil der Abbildung den von der Aortenklappe ausgehenden Fluss beginnend mit dem systolischen Strom über die Aortenklappe. Stream-lines (Zeile 1, rechtes Bild) geben die Richtung des Flusses eines Flüssigkeitspartikels zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder und eignen sich so dafür, die 3-dimensionalen Verhältnisse zu einem definierten Zeitpunkt abzubilden.

zyklus. Statt des Zwerchfellnavigators wird hier eine EKG-Registrierung zur Synchronisation der Herzphasen genutzt.

Verkürzung der Akquisitionszeit

Die absolute Mess-Zeit wird einerseits durch technische Vorgaben, wie räumliche und zeitliche Auflösung und Abdeckung, und andererseits durch patientenabhängige Vorgaben, wie Herzfrequenz, EKG-Signal und Atmungsamplitude, bestimmt. Zur Beschleunigung der Datenaufnahme der 4D-Flussmessung wurden verschiedene k-Raumstrategien entwickelt. Beim k-t-undersampling wird nicht der gesamte k-Raum ausgelesen, sodass zu Lasten der SNR die Scan-Zeit um den Reduktionsfaktor 4 bis 5 verkürzt werden kann. Bei der segmentierten k-Raumfüllung werden mehrere zusammenhängende k-Raumzeilen (= Segment) mit einer Anregung ausgelesen. Die Segmente lassen sich in unterschiedlicher Reihenfolge aufzeichnen. Sinnvoll ist es, zuerst die zentralen Zeilen auszulesen, damit ein guter Bildkontrast bleibt, während eine Reduktion der Auflösung in Kauf genommen wird, da das Signal bis zur Auslesung der peripheren Segmente bereits reduziert ist. Ein Segmentationsfaktor von 2 wird empfohlen [1].

Durch eine nicht-kartesische k-Raum-Auslesung kann zugunsten der Auflösung und SNR die Scan-Zeit verkürzt werden. Für die 4D-Flussmessung ist eine zentrische elliptische Auslesung sinnvoll, bei der die äußeren Zeilen nicht ausgelesen oder durch Nullen ersetzt werden. Das Prinzip der parallelen Bildgebung beruht auf der reduzierten k-Raumakquisition: Durch eine Spule mit mehreren Elementen können die verschiedenen Spulenelemente zeitgleich entsprechend ihrer Sensitivität für das Magnetfeld Informationen zum Entstehungsort des MR-Signals aufnehmen. Das Konzept wird durch verschiedene Methoden und Anbieter verwirklicht, beispielsweise SENSE (SENSitivity Encoding), SMASH (simultaneous acquisition of spatial harmonics) und GRAPPA (GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition). Die Bildaufnahmezeit kann um den Reduktionsfaktor 2 bis 4 gesenkt werden, abhängig von der Anzahl der Spulenelemente und der Feldstärke [1]. Eine Kombination der beschriebenen Beschleunigungsverfahren ist besonders effektiv, um die Scan-Zeit einer 4D-Flussmessung zu reduzieren. Damit dauert die Darstellung des gesamten Herzens etwa 10 min, die der Aorta (je nach Abdeckung) zwischen 5 und 15 min.



► **Abb. 3** Die 4D-Flussmessung ermöglicht die retrospektive Auswertung der Flüsse an jeder beliebigen Stelle des Datensatzes. Dazu wird an der gewünschten Stelle im Gefäß eine Ebene eingezeichnet, die Gefäßkontur in den korrespondierenden 2D-Bildern überprüft und die gewünschten Analyseparameter ausgewählt.

Pre-Processing

Die 4D-Flussmessung liefert eine enorme Datenmenge. In diesen Rohdaten sind verschiedene Fehler enthalten, sodass ein Pre-processing nötig ist. Die Hauptfehler sind Maxwell-terms, Eddy-Currents und Phase-Wraps. Bei den Maxwell-terms verursachen konkomitante Gradienten-Felder räumlich variierende Phasen-offsets. Maxwell-terms entstehen bei allen Phasenkontrast-Akquisitionen. Die Korrekturfaktoren können direkt aus den Wellenformen der Gradienten abgeleitet werden, die für die Datenakquisition verwendet wurden [5]. Phase-Wraps sind Einfaltungen in Phasenkodier-Richtung. Ein automatisches Korrektursystem befindet sich als Inline-Funktion in jedem MR-Scanner. Durch das schnelle Ein- und Ausschalten von Magnetfeldgradienten entstehen Veränderungen des magnetischen Flusses, wodurch es in leitenden Materialien zu Wirbelströmen, den Eddy-Currents, kommt. Diese verändern die Stärke und Dauer des gewünschten Gradienten, sodass es zu zeitlichen und räumlichen Phasen-offsets kommt. Die meisten MR-Scanner haben ein Korrektursystem, das durch Vorhersage der Eddy-Currents die Wellenform der Gradienten anpasst; dennoch gelingt es nicht, die Eddy-Currents vollständig zu beseitigen [5]. Ein weiterer Fehler entsteht, wenn die Flussgeschwindigkeit während der Datenakquisi-

on die gewählte VENC überschreiten kann – dann entstehen Aliasing-Artefakte. Ist es nicht möglich, die VENC anzupassen, kann versucht werden, die Flussgeschwindigkeiten innerhalb der Areale mit Aliasing über einen Phasen-unwrapping-Algorithmus zu bestimmen. Da bisher keine mathematische Lösung für einen exakten Algorithmus gefunden wurde, entstehen bei der derzeit verfügbaren Korrektursoftware wiederum verschiedenen Fehler [6], sodass deren Anwendung derzeit nicht empfohlen werden kann.

Nach der Fehlerkorrektur ist es notwendig, die Bilddaten zu segmentieren. Auf den Magnitude-Bildern (Bilder aus der Summe der Vektoren-Differenzen) kann am besten zwischen statischem Gewebe und fließendem Blut im Gefäßlumen unterschieden werden, sodass anhand dieser Bilder die Gefäßwände eingezeichnet werden sollten. ► **Abb. 1** zeigt die Phasenkontrastbilder sowie Magnitude-Bilder, ► **Abb. 3** verdeutlicht das Vorgehen beim Einzeichnen der Gefäßwand. Für den Fall, dass selbst die Magnitude-Bilder keinen ausreichenden Kontrast bieten, um zwischen Gefäß und Umgebung zu unterscheiden, kann über eine Kontrastmittelgabe oder eine zusätzliche MR-Angiografie nachgedacht werden [7]. Verschiedene Softwarelösungen bieten unterschiedliche Wege zur Gefäßwandbestimmung an; je nach Hersteller ist vom manuellen Einzeichnen bis zur vollautomatischen Gefäßwanderkennung alles möglich.

Visualisierung

Zur Auswertung und Flussvisualisierung sind verschiedene Softwareangebote verfügbar. Die verbreitetsten sind 4D-Flow (Siemens, Germany Erlangen), cmr 42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary Canada), GT-Flow (Gyrotool LLC, Switzerland Winterthur) und Arterys (Arterys USA San Francisco). Daneben werden an einigen Kliniken und Instituten selbst entwickelte Softwarelösungen verwendet, da die kommerziell verfügbaren Produkte ein eingeschränktes Spektrum an Auswertemöglichkeiten bieten. Den Produkten gemeinsam ist, dass eine Flussvisualisierung mittels Vektorenfeldern, Stromlinien oder Weglinien stattfindet. Einige bieten auch die Möglichkeit Wall-Shear-Stress-, Flussgeschwindigkeits- (velocity-maps) oder Druck-Karten (pressure-maps) zu generieren.

Die Flussgeschwindigkeits-Vektoren innerhalb eines Volumens stehen als Vektorfelder zur Verfügung. Über eine Farbcodierung wird die Geschwindigkeit jedes einzelnen Vektors kodiert und kann anhand einer Geschwindigkeitslegende übersetzt werden. Durch Vektorfelder können die Geschwindigkeit und die Richtung des Flusses dargestellt werden. Stromlinien sind Kurven, welche die Richtung des Flusses eines Flüssigkeitspartikels zu einem bestimmten Zeitpunkt wiedergeben. Path-lines geben den Weg an, den ein Flüssigkeitspartikel während eines Herzzyklus zurücklegt. ► **Abb. 2** verdeutlicht die unterschiedlichen Visualisierungsmöglichkeiten.

Quantitative Auswertung

Da die 4D-Flussmessung in der Lage ist, größere Bereiche abzudecken und innerhalb dieser aber die gesamte Flussinformation aufnimmt, können in jedem Bereich, der von Interesse ist, im Nachhinein die gewünschten Flussparameter ausgewertet werden. Dazu wird, wie in ► **Abb. 3** demonstriert, an beliebiger Stelle des abgebildeten Gefäßes eine region of interest (ROI) eingezeichnet und in Hinblick auf den gewünschten Parameter ausgewertet.

Flussgeschwindigkeit und Flussrate

Flussgeschwindigkeit und Flussrate sind die einfachsten Parameter, welche aber bereits eine große Aussagekraft haben. Liegt eine lokal erniedrigte Flussrate vor, so ist davon auszugehen, dass das zu versorgende Gewebe distal davon ischämisch wird [8]. Eine lokale Beschleunigung der Flussgeschwindigkeit spricht für eine Stenose [9].

Wall-Shear-Stress (WSS)

Der WSS ist die auf einen Bereich der Gefäßwand wirkende Scherkraft durch den Blutstrom. Dieser Parameter gewinnt immer mehr an Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass die Höhe des WSS mit verschiedenen Gefäßpathologien korreliert, wobei hier vor allem Atherosklerose und pathologische Gefäßdilatation zu nennen sind [10]. Für die WSS-Berechnung ist es zunächst nötig, die Gefäßwand möglichst genau einzuzeichnen. Dann kann die Flussgeschwindigkeit direkt unterhalb der Gefäßwand durch Interpolation der angrenzenden Geschwindigkeitsdaten be-

stimmt werden und der Flussgradient errechnet werden. Unter der Annahme, dass die Blutviskosität konstant ist (und bei ungefähr 4 centipoise cP liegt), kann aus dem Flussgradienten der WSS berechnet werden. Der WSS kann mittels surface-rendering color-maps, in denen durch Farbcodierung Bereiche mit hohem und niedrigem WSS gekennzeichnet werden, dargestellt werden. Für die Aorta konnte gezeigt werden, dass Regionen mit hohem WSS mit der Dysregulation der extrazellulären Matrix und der Degeneration elastischer Fasern der ascendierenden Aorta korrelieren [11]. Somit kann der WSS nicht nur als Marker für eine erhöhte Belastung und somit besonders gefährdete Stelle einer Gefäßwand dienen, sondern auch als Verlaufparameter bei bekannter Gefäßpathologie [12, 13]. Es wird ein Zusammenhang zwischen WSS und dem Auftreten von bzw. der Ruptur von intrakraniellen Aneurysmen vermutet [14, 15].

Turbulente kinetische Energie (TKE)

Die TKE beschreibt die Energie, die zusätzlich aufgebracht werden muss, um den Blutfluss über turbulente Bereiche hin konstant zu halten. Eine erhöhte Fluktuation des Flusses im Bereich von Turbulenzen bedeutet einen größeren Druckverlust in diesem Bereich, sodass mehr Energie nötig ist, um den Blutfluss aufrecht zu erhalten. Auf der anderen Seite bedeutet eine zur Baseline erhöhte TKE unter ähnlicher Flussrate einen erniedrigten Lumen-Durchmesser des Gefäßes [16]. Die Quantifizierung der TKE ist ein Parameter, um die Effizienz des Blutflusses zu bestimmen. Je höher die TKE, desto größer die Arbeit, die das Herz leisten muss. Es zeigt sich eine Assoziation von erhöhter TKE und kardialer Erkrankung. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eine größere TKE haben als gesunde Probanden [17].

Vortex-Flüsse

Vortex-Flüsse beschreiben kreisförmige Strömungen in einer Flüssigkeit. Innerhalb des kardiovaskulären Systems entstehen an vielen Orten Vortex-Flüsse. An manchen Stellen, wie innerhalb des linken Ventrikels, der Aorta ascendens und der Pulmonalgefäße, sind diese physiologisch. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei verschiedenen Krankheiten Vortex-Flüsse an unphysiologischen Stellen entstehen können. Aneurysmen, pulmonale Hypertension und verschiedene Herzerkrankungen korrelieren mit einerseits dem Auftreten und andererseits der Intensität von Vortex-Flüssen [18, 19]. Zudem führen verschiedene Klappenpathologien bzw. der Einsatz von künstlichen Herzklappen zu unterschiedlichen Vortex-Flüssen [20]. Die Bedeutung und Aussagekraft des Vortex-Flusses ist Gegenstand derzeitiger Forschungen. Dazu wurden verschiedene Parameter der Vortex-Fluss-Analyse eingeführt; die wichtigsten sind Vortizität (Wirbelstärke), das λ_2 -Kriterium (zur Visualisierung der turbulenten Strömung mittels Skalar-Feldern in Kombination mit Iso-Flächen) und critical-point-Analyse (Umschlagpunkt des Flusses von laminarer zu turbulenter Strömung).

Druckgradient

Ein Verlust des Drucks im Gefäßsystem bedeutet, dass hier ein Verlust von Energie stattfindet, die das Herz generiert hat. Je grö-

► **Tab. 3** Klinische Anwendungen der 4D-Fluss-MRT.

Aortenklappenstenose, Pulmonalklappenstenose	maximale Flussgeschwindigkeit	Hsian A et al J Mag Res Im 2015; 41: 376 – 385
angeborene Herzerkrankungen	maximale Flussgeschwindigkeit, Geschwindigkeit, Veränderungen über die Zeit bzw. postoperativ vs. präoperativ	Riesenkampff E et al JACC Cardiovasc Ima 2014; 7: 920 – 926
Aortenaneurysma	Flusscharakteristika, maximale Flussgeschwindigkeit, Wall-Shear-Stress	Mahadevia R et al Circulation 2014; 129: 673 – 682
Aortendissektion	Ausmaß, Lokalisation der Fenestrierung, wahres und falsches Lumen, Fluss in den abgehenden arteriellen Gefäßen	Francois CJ et al J Thora Cardiovasc Surg 2013; 145: 1359 – 1366
pulmonale Hypertonie	anatomische Korrelation, veränderte Flusseigenschaften, Druckberechnung	Banc O et al Mag Res Im 2015; 33: 1224 – 1235
Stenose von Pulmonalgefäßen	Peak-velocity, Strömungsverhältnisse (vor allem post-stenotisch)	Chen SS et al Int J Cardiol 2013; 168: 3698 – 3703

Bei der Druckverlust, desto größer ist die Arbeit, die vom Herzen verrichtet werden muss. In diesem Sinne hat sich der Parameter als Biomarker zur Bewertung einer Stenose (beispielsweise der Aortenklappe oder bei einer Aortenisthmusstenose) etabliert [21, 22]. Als Goldstandard der Druckgradienten-Messung dient die invasive Messung mittels Druckkatheter, deren Nachteil die Invasivität des Verfahrens mit entsprechenden möglichen postinterventionellen Komplikationen ist. Die Bestimmung des Druckgradienten mittels Echokardiografie ist stark anwenderabhängig bei geringer zeitlicher und räumlicher Auflösung und fehlender Möglichkeit, die Flusseigenschaften zu bewerten. Die derzeit klinisch am häufigsten eingesetzte 2D-Flussmessung ist schneller durchführbar und bietet eine höhere zeitliche Auflösung mit besserem zeitlichen Averaging, erfordert jedoch die exakte Planung der Messebene im Vorhinein und misst den Fluss lediglich in einer Ebene. Zu den genannten Alternativen bietet die 4D-Flussmessung eine nicht invasive, genaue Alternative. Der Vorteil im Vergleich zur Druckdrahtmessung ist, dass nicht nur Gefäßabschnitte, in denen der Druck erhöht ist, identifiziert werden können, sondern zudem abgebildet wird, an welchem Wandabschnitt der erhöhte Druck sich bemerkbar macht [23, 24]. Zu beachten ist, dass bei der 4D-Flussmessung kein absoluter Druck an einer bestimmten Stelle im Gefäß angegeben werden kann, sondern Druckgradienten und ihre Veränderung über die Zeit gemessen werden. Einschränkend ist anzumerken, dass nicht genau der Peak-Fluss gemessen wird (beispielsweise durch Blurring bei Akquisition in freier Atmung mit oder ohne Navigator).

Pulse-Wave-Velocity

Die Pulswellengeschwindigkeit (pulse-wave-velocity) gilt als aussagekräftigster Parameter, um die Elastizität der Gefäßwand zu beschreiben. Zudem kann das Fortschreiten einer Atherosklerose dokumentiert werden. Zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit muss das field of view über die gesamte Aorta gelegt werden. Dadurch kann die Geschwindigkeit gemessen werden, mit der sich die Pulswelle fortbewegt [25]. Die Messung der pulse-wave-velocity in der Aorta sollte mit einer zeitlichen Auflösung von 40 ms erfolgen.

Anwendungen der 4D-Flussmessung

Es gibt eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten, deren ausführliche Beschreibung den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen würde, sodass an manchen Stellen auf die jeweils weiterführende Literatur verwiesen wird.

Aorta, Pulmonalgefäße und Herzklappen

Die 4D-Flussmessung bietet den Vorteil, dass nicht invasiv in nur einer Untersuchung eine anatomische Darstellung und gleichzeitig eine funktionelle Charakterisierung der gesamten Aorta erfolgen können. So können verschiedenste Pathologien identifiziert werden. Dazu gehören Aorten- oder Pulmonalklappenstenosen, Aortenaneurysmata, Aortendissektionen, kongenitale Herzerkrankungen, pulmonale Hypertonie und Stenosen der Pulmonalgefäße. In ► **Tab. 3** sind einige Beispiele und Erkrankungen aufgeführt, deren pathologische Veränderungen mittels 4D-Flussmessung weiter abgeklärt werden können, um für die jeweilige Diagnose und Therapie relevante Parameter zu bestimmen.

Die Hoffnung liegt darin, dass die 4D-Flussmessung bei der Aufdeckung bisher nicht bekannter Pathomechanismen helfen kann. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Entdeckung, dass Plaques in der deszendierenden Aorta die Ursache für einen Schlaganfall sein können. So konnte mittels 4D-Flussmessung gezeigt werden, dass bei Patienten mit Atherosklerose während der Diastole ein reverser Fluss innerhalb der thorakalen Aorta zustande kommen kann. Auf diese Weise werden aortale Plaques, insbesondere wenn sie eine Dicke von > 4 mm besitzen, zu einer bisher nicht beachteten Embolie-Quelle bei Schlaganfällen [26, 27]. Auch der WSS ist in das Interesse verschiedener Forschungsgruppen gelangt. Er ist ein Stimulus für die arterielle Mechanotransduktion. Durch die veränderte mechanische Belastung bei erhöhtem WSS kommt es zu einer Modifikation der Endothelfunktion [28]. Dadurch wird ein vaskuläres Remodelling induziert [29]. Wenn eine unphysiologisch hohe Belastung der Gefäßwand vorliegt, kann dies zu Entzündungsreaktionen bis hin zur Entstehung atherosklerotischer Plaques führen [30, 31]. Auf der anderen Seite kann bereits ein verändertes Flussmuster eine ausgeprägte Wirkung auf

das Gefäßsystem haben: So kann durch eine lokal veränderte Belastung der Gefäßwand die Entstehung eines Aneurysmas begünstigt werden [32, 33]. Auch ein Zusammenhang zwischen der pulmonalen Hypertonie und einer Veränderung der Flusscharakteristik sowie des WSS konnte gezeigt werden [34]. Eine Korrelation zwischen der Dauer einer Vortex-Persistenz unterhalb der rechten A. pulmonalis mit dem Grad eines pulmonalen Überdrucks wird angenommen [34].

Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler haben für das Individuum sehr unterschiedliche Konsequenzen. Bei manchen Patienten bleiben sie zeitlebens symptomlos, während andere bereits kurz nach der Geburt eine ausgeprägte Zyanose entwickeln. Die 4D-Flussmessung kann helfen, diese Patienten zu identifizieren. Einerseits stellt sie die pathophysiologischen Verhältnisse dar. Zudem können die physiologischen Konsequenzen angeborener Herzfehler erfasst werden, die sich in abnormalen Flüssen und abnormaler Funktion der Ventrikel und Herzklappen äußern [35]. Die Patienten benötigen oft lebenslange Kontrollen, sodass die MRT aus strahlenhygienischer Sicht vorteilhaft ist. Die lange Akquisitionszeit muss zwar als einschränkender Faktor berücksichtigt werden, aber auch die Alternativen weisen gewichtige Nachteile auf: Die Katheter-Angiografie ist invasiv, die CT liefert ausschließlich anatomische Informationen bei relevanter Strahlenbelastung, während die Echokardiografie nur Flussinformationen ergibt und stark benutzerabhängig ist.

Vorhofflimmern

Die häufigste und gefürchtetste Komplikation des Vorhofflimmerns ist ein Schlaganfall. Die derzeit angewendeten Scores zur Vorhersage des Schlaganfallrisikos haben eine eingeschränkte Aussagekraft und beruhen auf klinischen Parametern (Alter, Geschlecht, Diabetes, Raucher usw.) – das individuelle Risiko des Patienten zur Thrombusformation kann damit nicht erfasst werden. Patienten mit Vorhofflimmern weisen einen verlangsamt Fluss im linken Vorhof bzw. dem linken Herzohr auf, welches die häufigsten Lokalisationen der Thrombusbildung sind [36, 37]. Diese prädisponierenden Strömungsverhältnisse können mit der 4D-Flussmessung analysiert werden [38]. Einschränkend ist zu bemerken, dass bei der 4D-Flussmessung ein einzelner Herzzyklus dargestellt wird; Unterschiede zwischen 2 Herzschlägen, beispielsweise bei Arrhythmien, werden mit dieser Methode nicht erfasst, sondern können Artefakte in der Bildakquisition hervorrufen. Die klinisch als Referenzmethode eingesetzte transösophageale Echokardiografie erfordert eine Sedierung und eine anschließende Überwachung.

Koronararterien

Die Darstellung der Koronararterien und ihrer Flüsse mittels MRT ist eine große Herausforderung. Trotz ihrer geringen Größe und dem teilweise stark geschlungenen Verlauf sowie ausgeprägter Bewegung durch Atmung und Herzschlag ist es einigen Arbeitsgruppen gelungen, Koronararterien im MRT methodisch erfolgreich darzustellen [39, 40]. Dass sich diese experimentellen Erfolge

in näherer Zukunft in der klinischen Routine anwenden lassen, ist aber zu bezweifeln.

Karotiden

Um die Relevanz atherosklerotischer Veränderungen der Karotiden bezüglich des Schlaganfallsrisikos zu beurteilen, kann mittels 4D-Flussmessung die Anatomie mit den resultierenden Flusseigenschaften korreliert werden. So können komplexe Helix-Flüsse dargestellt werden, sowie absolute Geschwindigkeiten und der lokale Wall-Shear-Stress berechnet werden, bei denen jeweils ein Zusammenhang mit der Atherogenese angenommen wird [41].

Intrakranielle Gefäße

Mittels 4D-Flussmessung ist es möglich, intrakranielle Gefäße darzustellen und sowohl die arteriellen Gefäße im Hinblick auf Aneurysmata, Artherosklerose und arteriovenöse Malformationen zu untersuchen, als auch die Venen darzustellen. Derzeit gängigstes Verfahren ist die 3D-TOF (Time Of Flight)-MR-Angiografie. Vorteil ist die fehlende Notwendigkeit für Kontrastmittel, Nachteile sind die hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und Überschätzung des Stenose-Grads aufgrund turbulenter Flüsse. Die kontrastverstärkte MR-Angiografie zeigt diese Schwächen nicht, ist dafür aber auf die Kontrastmittelgabe angewiesen. Die alternative transkranielle Doppleruntersuchung ist durch ihre deutliche Benutzerabhängigkeit und räumlich begrenzte Einsetzbarkeit eingeschränkt. Die 4D-Flussmessung kann ohne Kontrastmittelgabe benutzerunabhängig nicht nur die Flüsse in intrakraniellen Gefäßen abbilden, sondern weitere funktionelle Parameter liefern. Veränderungen des WSS an der Wand von Aneurysmen können eine Größenzunahme sowie Ruptur bedingen [14, 42]. Mittels 4D-Flussmessung gewonnenen Informationen über den intraneurysmalen Fluss und den bestehenden WSS können zur prä-interventionellen Klassifikation genutzt werden [43, 44]. Die besondere Schwierigkeit der 4D-Flussmessung intrakranieller Gefäße liegt in der notwendigerweise sehr hohen räumlichen Auflösung und deutlichen Schwankungen der Flussgeschwindigkeit [45].

Lebergefäße

Bei der Entwicklung einer Leberzirrhose kommt es zu dramatischen, in einem mehrstufigen Prozess verlaufenden Veränderungen der Blutflüsse im arteriellen, venösen und portalen System sowie den Umgehungskreisläufen. Die 4D-Flussmessung bietet die Möglichkeit, die Flüsse in all diesen Gefäßen mit nur einer Messung abzubilden [46].

Nierengefäße

Die Relevanz einer Nierenarterienstenose kann durch die alleinige Messung ihres Diameters nicht beurteilt werden. Mittels 4D-Flussmessung ermöglicht sie die Bewertung der Nierenarterien mit einer Genauigkeit, die gut mit der invasiven Messung mittels Druckdrähten korreliert [46]. Auch für die Untersuchung von Patienten vor und nach Nierentransplantationen ist die 4D-Flussmessung ein geeignetes Verfahren.

Intraabdominelle Gefäße

Die 4D-Flussmessung kann bei der Diagnose der Ursachen einer (chronischen) mesenterialen Ischämie helfen, da einerseits anatomische Flusshindernisse detektiert werden, andererseits deren Relevanz analysiert werden kann. Erfolgt die 4D-Flussmessung vor und nach einer Mahlzeit, können die sich ändernden Flussverhältnisse unmittelbar verglichen und mögliche Pathologien identifiziert werden [46].

Diskussion

Die 4D-Flussmessung zeigt im Vergleich zu bereits etablierten Methoden der Darstellung des kardiovaskulären Systems einige Vorteile. Die Methode erlaubt in einer einzigen Messung die anatomische und funktionelle Darstellung kardiovaskulärer Strukturen. Dies ermöglicht nicht nur eine Beurteilung der Gefäßmorphologie. Anhand von Amplitudenbildern kann die Flussgeschwindigkeit und -richtung visuell und zeitaufgelöst wiedergegeben werden. Die qualitative und quantitative Analyse ist dabei für jedes Volumen-Element retrospektiv möglich. Dabei ist das Verfahren nicht invasiv und ist nicht mit der Anwendung ionisierender Strahlung verbunden. In gewisser Weise problematisch ist es, dass die Technik eingehende Kenntnisse in der Untersuchungstechnik des Anwenders voraussetzt, um qualitativ hochwertige Bilder zu erzeugen. Entsprechende Kenntnisse sind zudem für die Nachverarbeitung mit dedizierter Software notwendig. Ein weiterer Nachteil ist, dass die 4D-Flussmessung bisher auf die Darstellung größerer Gefäße beschränkt ist. Die anatomische Gefäßdarstellung ist dabei hinsichtlich der räumlichen Auflösung einer CT-Angiografie oder einer kontrastverstärkten MR-Angiografie unterlegen. Eine vergleichbare hohe räumliche Auflösung würde in der 4D-Flussmessung die Signalausbeute pro Voxel zu stark reduzieren, um entsprechend verwertbare Datensätze zu erhalten. Je nach Fragestellung kann in Erwägung gezogen werden, die 4D-Flussmessung ohne Applikation zusätzlicher Strahlenbelastung mit einer hochauflösenden kontrastverstärkten MR-Angiografie zu kombinieren. Natürlich sind die üblichen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung zu beachten.

Der schnelle technische Fortschritt in der Entwicklung neuer MR-Technologien der letzten Jahre hat es ermöglicht die Scan-Zeiten so zu reduzieren, dass die Technik klinisch nutzbar geworden ist und in einigen Fragestellungen bereits Einzug in den klinischen Alltag gehalten hat. Vor allem zur Visualisierung der anatomischen Verhältnisse und Flusseigenschaften im Rahmen angeborener Herzerkrankungen ist die 4D-Flussmessung mittlerweile gut etabliert. Bei der Untersuchung der Aorta hat die Technik eine klinische Indikation für die Abklärung der Flussverhältnisse der Aortendissektion für die verschiedenen Lumina und die großen abgehenden Äste, während die Bestimmung komplexer Parameter, wie z. B. Wall-Shear-Stress, für wissenschaftliche Ansätze zur Abschätzung der Prognose verwendet wird. Im Artikel werden einige weitere mögliche klinische Anwendungen beschrieben. In den zeitaufgelösten 3D-Datensätzen der 4D-Flussmessung ist eine Fülle an Information enthalten, die es erlaubt, eine Vielzahl von Parametern zur Analyse der Flussgeschwindigkeit, des Flussvolumens, der Flusseigenschaften und sogar relativer Druckver-

hältnisse zu bestimmen. Da die vollständige Berechnung und Analyse aller Parameter sehr aufwendig und nicht für jede klinische und wissenschaftliche Fragestellung notwendig ist, bewährt es sich, zielgerichtet genau die Parameter zu bestimmen, die zur Beantwortung der klinischen oder der wissenschaftlichen Fragestellung am hilfreichsten sind. Zum Teil muss die Wertigkeit verschiedener komplexer Parameter noch in größeren Studien auf ihre klinische Nutzbarkeit überprüft werden. Daraus ergeben sich Herausforderungen für den klinischen und den wissenschaftlichen Anwender: Da es keine standardisierten Methoden zur Auswertung gibt, ist eine gründliche Auseinandersetzung mit der angebotenen Software bzw. deren Modifikation nötig.

Die MRT-gestützte 4D-Flussmessung hat das Potential, einen Beitrag zur Aufklärung der zugrunde liegenden Pathomechanismen kardiovaskulärer Erkrankungen zu liefern, bevor diese zu einer klinischen Relevanz führen. Dazu sind weitere klinische Studien an gesunden Probanden wie auch Patientenkollektiven notwendig. 2 sehr relevante Fragestellungen wären z. B. die Vorhersage der Entwicklung risikobehafteter Plaques an der Carotisgabel, bevor es zum Schlaganfall kommt, oder die Vorhersage der Progression eines Aortenaneurysmas, bevor es zu einer Ruptur kommt.

Derzeit ist die Verfügbarkeit der Technik noch eingeschränkt. Während für viele MR-Scanner Pulssequenzen als Produkt erworben werden können, welche die Durchführung einer 4D-Flussmessung erlauben, sind entsprechend potente Beschleunigungstechniken wie compressed Sensing oder eine effiziente Undersampling-Methode in der Datenakquisition des k-Raums nur an einem kleinen Teil der neuesten MRT-Geräte verfügbar. In naher Zukunft dürfte auch eine deutliche Weiterentwicklung der Post-processing-Software zu erwarten sein, die derzeit nur von einzelnen stark spezialisierten Firmen angeboten oder in verschiedenen Forschungsinstituten selbst entwickelt wird. Häufig ist das Post-processing noch sehr aufwendig und klinisch nur zu einem bestimmten Teil für komplexe Parameter einsetzbar. Einfache Parameter wie Flussgeschwindigkeit und Flussvolumina können dagegen sehr rasch bestimmt werden. Die MRT-Hersteller selbst bieten derzeit noch keine klinisch breit einsetzbare Software für die 4D-Flussmessung an. Wünschenswert wäre eine Weiterentwicklung des Post-processings in der Form, dass die Anwendung im Rahmen einheitlicher Workflows erfolgen kann. Auch die Etablierung von standardisierten Analysemethoden mit Grenzwerten für verschiedenen Parameter, die eine Unterscheidung zwischen pathologisch und gesund erlauben, ist notwendig um reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Zusammenfassend hat die 4D-Flussmessung in den letzten Jahren durch den technischen Fortschritt das Potential entwickelt, bei einzelnen Fragestellungen im klinischen Alltag angewendet zu werden. Es gibt allerdings noch sehr interessante Entwicklungsmöglichkeiten mit dem Ziel, die räumliche Auflösung zu verbessern, die Signalausbeute zu erhöhen und die Mess-Zeit zu verkürzen. Während derzeit noch zahlreiche Anwendungen und die Bestimmung verschiedener, zum Teil komplexer Parameter sich auf wissenschaftliche Fragestellungen beschränken, werden sich nach Durchführung von klinischen Studien mit größeren Patientenkollektiven weitere klinische Indikationen ergeben und es ist zu erwarten, dass die MRT-gestützte 4D-Flussmessung künftig

zunehmend klinische Anwendung findet. Weitere Forschung ist nötig, um neu etablierte Parameter zu evaluieren. Die Hoffnung liegt darin, dass die 4D-Flussmessung ein Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen kardiovaskulärer Erkrankungen ermöglicht, die konsekutive Pathologien bereits vor ihrer klinischen Manifestation erkennen lassen, sowie eine prognostische Einschätzung liefert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Dyverfeldt P et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Mag Res* 2015; 17: 72
- [2] François CJ, Markl M, Schiebler ML et al. Four-dimensional, flow-sensitive magnetic resonance imaging of blood flow patterns in thoracic aortic dissections. *Eur Radiol* 2012; 22:1122–30
- [3] Johnson KM, Markl M. Improved SNR in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding. *Mag Res MEd* 2010; 63: 349–355
- [4] Uribe S, Beerbaum P, Sorensen TS et al. Four-dimensional (4D) flow of the whole heart and great vessels using real-time respiratory self-gating. *Magn Reson Med* 2009; 62: 984–992
- [5] Bernstein MA, Zhou XJ, Polzin JA et al. Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. *Mag Res Med* 1998; 39: 300–308
- [6] Abdul-Rahman HS et al. Fast and robust three-dimensional best path phase unwrapping algorithm. *Appl Opt* 2007; 46: 6623–6635
- [7] Ha H et al. Hemodynamic Measurement Using Four-Dimensional Phase-Contrast MRI: Quantification of Hemodynamic Parameters and Clinical Applications. *Korean Journal of Radiology* 2016; 17: 445–462
- [8] Bagan P et al. Cerebral ischemia during carotid artery cross-clamping: predictive value of phase-contrast magnetic resonance imaging. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 747–752
- [9] Hope T et al. Evaluation of intracranial stenoses and aneurysms with accelerated 4D flow. *Mag Res Imag* 2010; 28: 41–46
- [10] Ku DN, Giddens DP, Zarins CK et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 293–302
- [11] Guzzardi DG et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Col Cardiol* 2015; 66: 892–900
- [12] Barker AJ et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imag* 2012; 5: 457–466
- [13] Bissel MM et al. Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. *Circ Cardiovasc Imag* 2013; 6: 499–507
- [14] van Ooij P, Potters WV, Guédon A et al. Wall shear stress estimated with phase contrast MRI in an in vitro and in vivo intracranial aneurysm. *J Magn Res Imag* 2013; 38: 876–884
- [15] Isoda H, Ohkura Y, Kosugi T et al. In vivo hemodynamic analysis of intracranial aneurysms obtained by magnetic resonance fluid dynamics (MRFD) based on time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *Neuroradiology* 2010; 52: 921–928
- [16] Dyverfeldt P, Gårdhagen R, Sigfridsson A et al. On MRI turbulence quantification. *Mag Res Imag* 2009; 27: 913–922
- [17] Zajac J, Eriksson J, Dyverfeldt P et al. Turbulent kinetic energy in normal and myopathic left ventricles. *J Mag Res Imag* 2015; 41: 1021–1029
- [18] Wong KK, Kelso RM, Worthley SG et al. Cardiac flow analysis applied to phase contrast magnetic resonance imaging of the heart. *Ann Biomed Eng* 2009; 37: 1495–1515
- [19] Elbaz MS et al. Vortex flow during early and late left ventricular filling in normal subjects: quantitative characterization using retrospectively-gated 4D flow cardiovascular magnetic resonance and three-dimensional vortex core analysis. *J Cardiovasc Mag Res* 2014. doi:10.1186/s12968-014-0078-9
- [20] Manka R, Busch J, Crelier G et al. Pre- and post-operative assessment of valvular and aortic flow using 4D flow magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2013; 34: 1423
- [21] Curie PJ, Seward JB, Reeder GS et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985; 71: 1162–1169
- [22] Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK et al. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004. doi:10.1161/01.CIR.0000133442.99186.39
- [23] Bley TA et al. Noninvasive assessment of transstenotic pressure gradients in porcine renal artery stenoses by using vastly undersampled phase-contrast MR angiography. *Radiology* 2011; 261: 266–273
- [24] Lum DP, Johnson KM, Paul RK et al. Transstenotic pressure gradients: measurement in swine—retrospectively ECG-gated 3D phase-contrast MR angiography versus endovascular pressure-sensing guidewires. *Radiology* 2007; 245: 751–760
- [25] Wentland AL, Wieben O, François CJ et al. Aortic pulse wave velocity measurements with undersampled 4D flow-sensitive MRI: comparison with 2D and algorithm determination. *J Magn Res Im* 2013; 37: 853–859
- [26] Bogren HG, Mohiaddin RH, Kilner PJ et al. Blood flow patterns in the thoracic aorta studied with three-directional MR velocity mapping: the effects of age and coronary artery disease. *J Mag Res IM* 1997; 7: 784–793
- [27] Harloff A, Strecker C, Frydrychowicz AP et al. Plaques in the descending aorta: a new risk factor for stroke? Visualization of potential embolization pathways by 4D MRI. *J Mag Res Imag* 2007; 26: 1651–1655
- [28] Sträter A, Korte S et al. Feedforward activation of endothelial ENaC by high sodium. *FASEB* 2014; 28: 4015–4025
- [29] Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation* 2014; 129: 673–682
- [30] Ku DN, Giddens DP, Zarins CK et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 293–302
- [31] Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJ et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 456–464
- [32] Monarriz PM, Gomez PA, Paredes I et al. Basic Principles of Hemodynamics an cerebral Aneurysms. *World Neurosurg* 2016; 88: 311–319
- [33] Tanweer O, Wilson TA, Metaxa E et al. A comparative review of the hemodynamics and pathogenesis of cerebral and abdominal aortic aneurysms: lessons to learn from each other. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014; 16: 335–349
- [34] Reiter U, Reiter G, Kovacs G et al. Evaluation of elevated mean pulmonary arterial pressure based on magnetic resonance 4D velocity mapping: comparison of visualization techniques. *PLoS One* 2013; 8: e82212
- [35] Vasanawala SS, Hanneman K, Alley MT et al. Congenital heart disease assesment with 4D flow MRI. *J Mag Res Imag* 2015; 42: 870–886
- [36] Goldmann ME, Pearce LA, Hart RG et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: Reduces flow velocity in the left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1080–1087

- [37] Handke M, Harloff A, Hetzel A et al. Left atrial appendage flow velocity as a qualitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation—a transoesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischaemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1366–1372
- [38] Lee DC, Goldberger JJ, Fluckiger J et al. Analysis of left atrial flow velocity distribution in 4D flow MRI in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 128: A17900
- [39] Saito Y, Sakuma H, Shibata M et al. Assessment of coronary flow velocity reserve using fast velocity encoded cine MRI for noninvasive detection of restenosis after coronary stent implantation. *J Cardiovasc Mag Reson* 2001; 3: 209–214
- [40] Nagel E, Thouet T, Klein C et al. Noninvasive determination of coronary blood flow velocity with cardiovascular magnetic resonance in patients after stent deployment. *Circulation* 2003; 107: 1738–1702
- [41] Harloff A, Markl M, Frydrychowicz A et al. Diagnostik von Schlaganfallursachen. *Der Nervenarzt* 2009; 80: 929–940
- [42] Rayz VL, Bousset L, Ge L et al. Flow residence time and regions of intraluminal thrombus deposition in intracranial aneurysms. *Ann Biomed Eng* 2010; 38: 3058–3069
- [43] Isolda H, Olikura Y, Kosugi T et al. In vivo haemodynamic analysis of intracranial aneurysms obtained by magnetic resonance fluid dynamics (MRFD) based on time-resolved three-dimensional phasecontrast MRI. *Neuroradiology* 2010; 52: 921–928
- [44] Hope TA, Hope MD, Purcell DD et al. Evaluation of intracranial stenoses and aneurysms with accelerated 4D flow. *Mag Res Imaging* 2010; 28: 41–46
- [45] Markl M, Lee DC, Ng J et al. Left atrial 4-dimensional flow magnetic resonance imaging: stasis and velocity mapping in patients with atrial fibrillation. *Invest Radiol* 2016; 51: 147–154
- [46] Roland-Alzate A, Francois CJ, Wieben O et al. Emerging Applications of Abdominal 4D Flow MRI. *Am J Roentgenol* 2017