

Université de Montréal

La caractérisation du flux artériel hépatique par la technique 4D Flow

Par

Ivan Petrov Dimov

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Biomédicales,
option Médecine Expérimentale

Avril 2023

© Ivan Petrov Dimov, 2023

Université de Montréal

Faculté de médecine

Ce mémoire (ou cette thèse) intitulé(e)

La caractérisation du flux artériel hépatique par la technique 4D Flow

Présenté par

Ivan Petrov Dimov

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Dr. Julien Cohen-Adad

Président-rapporteur

Dr. Gilles Soulez

Directeur de recherche

Dr. Sylvain Martel

Codirecteur

Dr. Laurent Létourneau-Guillon

Membre du jury

Résumé

Objectif : Déterminer la capacité de la séquence IRM 4D flow à mesurer la forme et le flot (débit, vélocité) de l'artère hépatique et de ses branches en trois dimensions.

Méthodologie : Un fantôme de l'artère hépatique réaliste qui imite le flux sanguin et les mouvements respiratoires ainsi que 20 volontaires ont été imagés. La précision du 4D flow Cartésien avec navigateur et remplissage de l'espace-k selon la position respiratoire était déterminée in-vitro à quatre résolutions spatiales (0,5 à 1,0 mm isotropique) et fenêtres d'acceptation du navigateur (± 8 et ± 2 mm) avec un scanner IRM à 3T. Deux séquences centrées sur les branches hépatiques et gastroduodénales étaient évaluées in-vivo et comparés au contraste de phase 2D.

Résultats : In vitro, l'augmentation de la résolution spatiale diminuait plus l'erreur qu'une fenêtre d'acceptation plus étroite (30.5 à -4.67% vs -6.64 à -4.67% pour le débit). In vivo, les artères hépatiques et gastroduodénales étaient mieux visualisées avec la séquence de haute résolution (90 vs 71%). Malgré un accord interobservateur similaire ($\kappa = 0.660$ et 0.704), la séquence à plus haute résolution avait moins de variabilité pour l'aire, le débit, et la vélocité moyenne. Le 4D flow avait une meilleure cohérence interne entre l'afflux et l'efflux à la bifurcation de l'artère hépatique ($1.03 \pm 5.05\%$ et $15.69 \pm 6.14\%$) que le contraste de phase 2D ($28.77 \pm 21.01\%$).

Conclusion : Le 4D flow à haute résolution peut évaluer l'anatomie et l'hémodynamie de l'artère hépatique avec une meilleure précision, visibilité, moindre variabilité et meilleure concordance interne.

Mots-clés : Angiographie par résonance magnétique; Hémodynamie; Circulation hépatique; Circulation splanchnique; Imagerie tridimensionnelle; 4D flow

Abstract

Objectives: To assess the ability of four-dimensional (4D) flow, an MRI sequence that captures the form and flow of vessels in three dimensions, to measure hepatic arterial hemodynamics.

Methods: A dynamic hepatic artery phantom and 20 consecutive volunteers were scanned. The accuracies of Cartesian 4D flow sequences with k-space reordering and navigator gating at four spatial resolutions (0.5- to 1-mm isotropic) and navigator acceptance windows (± 8 to ± 2 mm) were assessed in vitro at 3 T. Two sequences centered on gastroduodenal and hepatic artery branches were assessed in vivo for intra- and interobserver agreement and compared to 2D phase-contrast (0.5-mm in-plane).

Results In vitro, higher spatial resolution led to a greater decrease in error than narrower navigator window (30.5 to -4.67% vs -6.64 to -4.67% for flow). In vivo, hepatic and gastroduodenal arteries were visualized more frequently with the higher resolution sequence (90 vs 71%). Despite similar interobserver agreement ($\kappa = 0.660$ and 0.704), the higher resolution sequence had lower variability for area, flow, and average velocity. 4D flow had lower differences between inflow and outflow at the hepatic artery bifurcation ($11.03 \pm 5.05\%$ and $15.69 \pm 6.14\%$) than 2D phase-contrast ($28.77 \pm 21.01\%$).

Conclusion: High-resolution 4D flow can assess hepatic artery anatomy and hemodynamics with improved accuracy, greater vessel visibility, better interobserver reliability, and internal consistency.

Keywords: MRI angiography; Hemodynamics; Hepatic circulation; Splanchnic circulation; Three-dimensional imaging; 4D flow

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	9
Tableaux du mémoire	9
Tableaux de l'article	9
Liste des figures	10
Figures du mémoire	10
Figures de l'article	13
Liste des sigles et abréviations	15
Abréviations en français	15
Abréviations en anglais	16
Remerciements	19
Chapitre 1 – Introduction	20
Chapitre 2 - Les principes fondamentaux du 4D flow	22
2.1. Principes fondamentaux de l'IRM	22
2.2 L'angiographie par contraste de phase deux-dimensionnelle (2D PC)	27
RMN et spins mobiles	27
Encodage de la vitesse dans la magnétisation des spins	27
Extraction de l'information de vitesse	28
Ajustement du VENC	29
Acquisition cinématographique et synchronisation cardiaque	30

Stratégies d'acquisition	32
Exploitation des données	35
2.3 L'angiographie par contraste de phase ciné tridimensionnelle (4D flow)	37
Acquisition Cartésienne	37
Acquisitions radiales et spirales	38
Accélération avec l'imagerie parallèle	40
Compensation des mouvements respiratoires.....	41
Exploitation des données	43
Chapitre 3 - La mise en pratique du 4D flow.....	47
3.1 Applications Cardiovasculaires.....	47
Sténose aortique	47
Autres valvulopathies cardiaques	48
Coarctation	49
Cardiopathies congénitales	49
Dissection de l'aorte.....	50
3.2 Applications vasculaires cérébrales	51
Analyse des vasculopathies cérébrales.....	51
Anévrismes cérébraux.....	53
Malformations artérioveineuses.....	53
3.3 Application Abdominales	54
Validation du 4D flow	54
Cirrhose	57
Pathologies artérielles.....	60
Chapitre 4 – Article.....	63

Avant-propos.....	63
Abstract	66
Abbreviations	68
Introduction.....	69
Materials and Methods.....	70
Phantom	70
Volunteers	71
Scanning	71
Image analysis	72
Statistical analysis.....	73
Results	74
In-vitro	74
Agreement of 4D flow and 2DPC with ground truth.....	74
Interaction between spatial resolution and acceptance window	74
In-vivo	75
Feasibility and interobserver agreement.....	75
Comparison of 4D flow sequences to 2DPC.....	75
Conservation of flow	76
Discussion	76
Acknowledgments	79
Tables	80
Figures	82
Supplemental Material.....	88
Chapitre 5 – Discussion	93

Chapitre 6 - Conclusion96

Références bibliographiques.....97

Liste des tableaux

Tableaux du mémoire

Tableau 1 : Paramètres typiques pour les séquences Cartésiennes, radiales et spirales utilisées en 4D flow abdominal.55

Tableaux de l'article

Table 1: Summary of sequence parameters for 4D flow and two-dimensional phase contrast imaging80

Table 2 : Summary of vessel identification percentage (score = 2) and Cohen's kappa in volunteers for medium resolution and standard resolution 4D flow by observer one and two.....81

Supplemental Table 1 : Summary of hemodynamic parameters of phantom analysis planes measured by 4D flow and 2D phase-contrast (2DPC).....88

Supplemental Table 2 : Summary of imaging time, navigator efficiency and signal-to-noise ratio (SNR) of 4D flow sequences applied in vitro and in vivo90

Supplemental Table 3 : Causes of 4D flow sequence failure in vivo91

Liste des figures

Figures du mémoire

- Figure 1** : Référentiels pertinents à l'IRM. (a) Le référentiel du scanner est défini par les axes x, y et z. (b) Ces axes correspondent aux axes droite-gauche (RL), antéropostérieurs (AP) et inférosupérieure (IS) du patient. (c) La position des voxels est désignée par des coordonnées i, j et k. Adapté de (1).....22
- Figure 2** : Séquence gradient-écho24
- Figure 3** : L'espace-k et l'image anatomique correspondante. (a) L'espace-k est la représentation de la distribution des fréquences spatiales selon les axes k_x et k_y qui correspondent à la résolution de l'image dans les axes x et y. (b) L'image dans le domaine spatial qui résulte de la transformation de Fourier de l'espace-k qui représentait la même information dans le domaine de fréquence. Tiré de (3).26
- Figure 4**: Encodage de la vitesse des spins dans leur magnétisation. (a) Un gradient linéaire de champ magnétique est appliqué dans le sens x. Le spin a se déplace selon l'axe x, le spin b est immobile et le spin c se déplace uniquement selon l'axe y, sans composante de mouvement dans le sens x. (b) Le lobe positif du gradient produit un changement de phase qui est annulé lors du lobe négatif pour les spins b et c, contrairement au spin a qui accumule un changement de phase non-nul.28
- Figure 5** : L'extraction de l'information de vitesse d'une coupe 2D PC. (a) Une coupe du spécimen est acquise avec l'activation simultanée d'un gradient d'encodage de vitesse (G_x , G_y ou G_z). (b) L'image de référence (Magnitude) est acquise sans gradient d'encodage, contrairement aux images sensibilisées à la vitesse (cadres vides). Le signal dans les images sensibilisées ($M(t)$) est une fonction de la densité protonique (ρ), T_1 , T_2 , T_2^* et le changement de phase ($\Delta\Phi$). Leur soustraction par l'image de référence produit des images de phase dont le signal dépend uniquement de $\Delta\Phi$. On calcule la vitesse des spins à partir de ces dernières images.29
- Figure 6** : VENC et aliasing. Lorsque le VENC est fixé à 60 cm/s, le changement de phase ($\Delta\Phi$) atteint son maximum ($\pm 180^\circ$) dans les régions où la vitesse est de ± 60 cm/s. Si la vitesse dans un voxel atteint -90 cm/s, $\Delta\Phi = -270^\circ = +90^\circ$. La vitesse calculée sera de +30 cm/s en raison

du phénomène d'aliasing. Ici la vitesse au centre de l'aorte est aliasée car elle dépasse le VENC.
.....30

Figure 7 : Enregistrement du flux pulsatile par 2D PC cinématographique avec synchronisation ECG prospective et segmentation de l'espace-k. Ici, le Views-per-segment = 2, l'encodage de vitesse est unidirectionnel. À chaque onde R de l'ECG, l'acquisition 2D PC est amorcée. Ensuite, une série de clichés temporels sont acquis avec une résolution temporelle (δt) de 50 ms déterminée par le TR, le VPS et le nombre d'encodages de vitesse. Les espaces-k des images de référence (bleu) et sensibles à la vitesse (noir) se remplissent au cours de plusieurs battements cardiaques pour enfin donner les images de phase de chaque cliché temporel. L'ensemble des images de phase permettent de reconstruire le flux sur la majorité du cycle cardiaque.....31

Figure 8 : Étapes du positionnement d'une coupe pour mesurer le flux avec 2D PC. (a) Acquisition d'un angiogramme tridimensionnel avec ou sans contraste. (b) Un reformat parallèle à l'axe du vaisseau permet de placer la coupe 2D orthogonale dans un sens (ligne rouge) et d'orienter un deuxième reformat orthogonal (vert). (c) La coupe 2D est orientée orthogonale au vaisseau sur le deuxième reformat. (d) Plan 2D PC double-oblique orthogonal au vaisseau d'intérêt. (e) Image de magnitude 2D PC d'une coupe transversale du vaisseau. La rondeur de la section du vaisseau donne un indice s'il y a un biais ou non.33

Figure 9 : Étapes de l'analyse quantitative de flux par 2D PC. (a) Correction des biais de phase en trois étapes : 1. Identification des voxels de tissu statique, 2. Calcul du décalage de phase des voxels statiques, 3. Image de biais basée sur un modèle de moindres-carrés. (b) Segmentation semi-automatique de la lumière vasculaire sur l'image de magnitude (gauche), copiée sur l'image de phase (droite). (c) Représentation de la distribution de vitesse sur une coupe transversale du vaisseau à travers le cycle cardiaque décrit par 25 clichés temporels (de 0 à 1128 ms). La vitesse maximale, moyenne instantanée, moyenne sur tout le cycle cardiaque et les débits instantanés et moyens sont dérivés de ces données de vitesse. Figure faite avec le logiciel Segment(4).36

Figure 10 : Schéma d'un scan 4D flow Cartésien centré sur le foie. Un volume double-oblique (FOV) est localisé au hile et une séquence de navigateur (NAV) est placée au dôme du foie. Le navigateur est entrelacé avec la séquence 4D flow pour déterminer la phase respiratoire en temps réel. Après chaque onde R de l'ECG, on acquiert un train de clichés temporels. Chaque cliché

enregistre un volume de référence ($G=0$) et trois volumes sensibles à la vitesse avec des gradients dans les sens correspondants (G_x, G_y, G_z). Seulement une ligne de l'espace-k (rouge) de chaque volume est acquise par période cardiaque, donc ce schéma se répète sur plusieurs battements cardiaques jusqu'au remplissage des espaces-k dans les trois dimensions (k_x, k_y, k_z). Les espaces-k subissent une transformation de Fourier pour produire quatre volumes correspondants. Enfin, les trois volumes de phase sont combinés pour obtenir un volume dans lequel le flux sanguin de l'artère hépatique est reconstruit en 3D et représenté par des profils de flux. Adapté de (6).....38

Figure 11 : 4D Flow avec PC-VIPR. (a) Les lignes de l'espace-k sphérique émanent de son origine avec des différents angles de colatitude (θ) et longitude (ϕ). (b) Pendant chaque TR, quatre lignes de l'espace-k sont enregistrées selon la trajectoire énumérée de 1 à 4 (flèches solides). Un autre TR est illustré par les flèches creuses. (c) La séquence emploie l'activation simultanée des trois gradients selon un patron énuméré de 1 à 4 pour produire la trajectoire dans (b). (d) Les extrémités de chaque trajet sont situées sur la surface d'une sphère à rayon k_{max} . Tiré de (5) ..40

Figure 12 : Synchronisation respiratoire avec navigateur. (a) La région d'intérêt du navigateur est placée à l'interface foie-poumon sur une image coronale. (b) Celle-ci enregistre la position de cette interface durant la respiration libre en séquence scout. (c) L'opérateur crée une fenêtre d'acceptation du navigateur en plaçant d'abord le centre de la fenêtre sur le pic de l'onde respiratoire qui correspond à la fin de l'expiration. Une marge de tolérance est ensuite prescrite. Sa largeur est un compromis entre la qualité de l'image et la TA. (d) Pendant l'exécution de la séquence 4D flow, le navigateur est entrelacé avant chaque onde R. Un échantillon de la position respiratoire est fait par période R-R. (e) Les données sont acceptées seulement lorsque la position de l'interface est dans la fenêtre d'acceptation. Le taux d'acceptation est un déterminant de la TA du 4D flow.43

Figure 13 : L'analyse qualitative des données 4D. (a) La somme des trois volumes de phase donne un angiogramme par contraste de phase tridimensionnel du vaisseau. (b) Les vecteurs de flux dont l'échelle de taille et de couleur ainsi que la densité sont modifiables. (c) Les profils de flux (streamlines) donnent une intégration spatiale du champ de vitesse et représentent le trajet des particules si le flux était constant dans le temps. (d) Les tracés de particules sont une

représentation des variations spatiotemporels du flux comme si des particules à flottabilité neutre étaient lâchées dans le courant.45

Figure 14 : Représentation des paramètres de flux avancés dérivés du 4D flow. Tiré de (2).46

Figures de l'article

Figure 1: Human hepatic artery phantom with dynamic platform imitating respiratory motion. (a) Three-dimensional model of phantom used for stereolithography. (b) 4D flow rendering with segmentation centerlines and locations of the eight analysis planes on time-averaged phase-contrast magnetic resonance angiogram. 1. Proper hepatic artery; 2. Left hepatic artery; 3. Segment 2; 4. Segment 3; 5. Right hepatic artery; 6. Segments 1, 5 and 8; 7. Segments 5 and 8; 8. Segments 4, 6 and 7. (c) Phantom (1) mounted on moving platform (2) with inflow tubing (3) and outflow reservoir (4) (agar and outflow tubing removed).82

Figure 2: Rendering of 4D flow in a volunteer with standard hepatic arterial anatomy. (a) Time-averaged phase-contrast magnetic resonance angiogram with segmentation, centerlines, and analysis planes numbered according to vessel: 1. Common hepatic artery, 2. Proper hepatic artery, 3. Gastroduodenal artery, 4. Left hepatic artery, 5. Right hepatic artery. (b) Streamlines of hepatic arterial flow at systole.83

Figure 3: Mean percent error (MPE) of 4D flow and two-dimensional phase contrast (2DPC) measurements in the static phantom. (a) MPE of 4D flow and 2DPC versus ground truth area measurement on the phantom 3D model. (b) MPE of 4D flow and 2DPC versus manual flow measurements. (c) MPE of 4D flow versus 2DPC average velocity measurements. (d) MPE of 4D flow versus 2DPC peak velocity measurements. Individual large planes (continuous) and small planes (dotted) are represented by grey lines; black lines represent their respective averages. 0.5iso: 0.5 mm isotropic; 0.6iso: 0.6 mm isotropic; 0.8iso: 0.8 mm isotropic; 1.0iso: 1.0 mm isotropic.84

Figure 4: Mean percent error (MPE) of 0.6-mm resolution (blue), 0.8-mm resolution (orange) and 1.0-mm resolution (light grey) 4D flow in the three largest planes of the dynamic phantom with varying navigator acceptance windows. (a) MPE of 4D flow versus ground truth area measurement on the phantom 3D model. (b) MPE of 4D flow versus manual flow measurements. (c) MPE of 4D flow versus two-dimensional phase contrast (2DPC) average velocity

measurements. (d) MPE of 4D flow versus 2DPC peak velocity measurements. Error bars represent 95% confidence intervals of the MPE values.85

Figure 5: Bland-Altman analysis of intra- and interobserver agreement for in-vivo hemodynamic parameters for 0.8-mm and 1.0-mm resolution 4D flow. SD: standard deviation; 95% LOA: 95% limits of agreement; CV: coefficient of variation; P-values from Wilcoxon ranked-sign test.86

Figure 6: Box and whisker plots of in-vivo hemodynamic parameters in hepatic artery branches measured with 0.8-mm isotropic resolution (red), 1.0-mm isotropic resolution (green) 4D flow and two-dimensional phase contrast (2DPC) (blue). CHA: common hepatic artery; PHA: proper hepatic artery; GDA: gastroduodenal artery; LHA: left hepatic artery; RHA: right hepatic artery. * Significant difference compared with 2DPC ($P < 0.05$); + Significant difference between 0.8-mm and 1.0-mm 4D flow ($P < 0.05$).87

Liste des sigles et abréviations

Abréviations en français

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NRM : Navigation par résonance magnétique

CETA : Chimioembolisation transartérielle

ED : Échographie doppler

RMN : Résonance nucléaire magnétique

RF : Onde radiofréquence

TE : Temps d'écho

TR : Temps de répétition

ECG : Électrocardiogramme

EC : Échocardiographie

AVA : Aire valvulaire aortique

Vmax : Vitesse maximale du jet

GPTV : Gradient de pression transvalvulaire

BVA : Bicuspidie de la valve aortique

FL : Fausse lumière

IP : Indice de pulsatilité

IR : Indice de résistivité

VOP : Vitesse de l'onde pulsatile

Angio TDM : Angiographie par tomodensitométrie

AoSC : Aorte supra-coéliquaue

AMS : Artère méésentérique supérieure

VMS : Veine méésentérique supérieure

VP : Veine porte

AH : Artère hépatique

VS : Veine splénique

VA : Veine azygos

VPG : Rameau gauche de la veine porte

VPD : Rameau droit de la veine porte

IMC : Ischémie méésentérique chronique

APD : Arcade pancréaticoduodénale

AAPD : Anévrisme de l'arcade pancréaticoduodénale

Abréviations en anglais

2D PC : *Two-dimensional phase contrast angiography* (Angiographie par contraste de phase deux-dimensionnelle)

VENC : *Velocity encoding sensitivity* (Sensibilité de l'encodage de vélocité)

VPS: *Views-per-segment*

VNR: *Velocity-to-noise ratio* (Rapport vélocité-bruit)

FOV: *Field of view* (Champ de vision)

PC-VIPR: *Phase contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction*

SNR: *Signal-to-noise ratio* (Rapport signal-bruit)

SENSE: *Sensitivity Encoding*

GRAPPA: *Generalized autocalibrating partially parallel acquisition*

ROPE: *Respiratory ordered phase encoding*

WSS: *Wall shear stress* (Contrainte de cisaillement à la paroi)

CFD: *Computational fluid dynamics* (Mécanique des fluides numérique)

OSI: *Oscillatory shear index* (Index d'oscillation du cisaillement)

TIPS: *Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt* (Shunt porto-systémique Intrahépatique transjugulaire)

BRTO: *Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration* (Oblitération transveineuse rétrograde avec occlusion par ballon)

À mes parents et mentors

Remerciements

Je dois avant tout remercier Dr. Gilles Soulez, mon directeur de recherche et mentor, pour la chance de faire ce projet de maîtrise au sein de son équipe et sous sa supervision. C'était une opportunité exceptionnelle d'être intégré à un des milieux de recherche les plus actifs au Canada. Ainsi, j'ai pu former ma conception du travail de clinicien chercheur, et m'outiller en vue d'une telle carrière.

Ning Li et Cyril Tous, les deux post-doctorants œuvrant sur le projet de Navigation par Résonance Magnétique, avaient nourri les discussions menant au projet 4D flow et avaient fourni tout leurs efforts à sa réalisation. Malgré nos champs d'expertise très différents, je ne peux pas imaginer de meilleurs collaborateurs.

Simon Lessard était indispensable à mon intégration au laboratoire, à l'administration et l'approvisionnement de ce projet.

Je dois remercier Charlotte Debbaut, professeure agrégée, et Tim Bomberna, étudiant au doctorat, affiliés au Institute of Biomedical Engineering and Technology (IBITech) du Ghent University à Ghent (Belgique) pour la provision du fantôme de l'artère hépatique imprimé en 3D et les conditions rhéologiques réalistes.

Boris Chayer, ingénieur de recherche au Laboratoire de Biorhéologie et d'ultrasonographie médicale (LBUM), était souvent venu à notre aide avec la préparation des fantômes pour les expérience in-vitro. Danielle Blain, technologie IRM au CRCHUM, était indispensable aux expériences in-vitro et in-vivo.

Chapitre 1 – Introduction

Ce projet sur la caractérisation du flux artériel hépatique avec l'angiographie IRM tridimensionnelle avec trois encodages de vitesse, aussi appelée 4D flow, faisait partie du projet de navigation par résonance magnétique (NRM) dirigée par l'équipe de recherche de Gilles Soulez. La NRM utilise les champs magnétiques générés par les bobines des gradients d'imagerie d'un scanner IRM clinique pour diriger des particules magnétiques en intravasculaire(7, 8). Les premiers essais de cette technique brevetée étaient la navigation d'une bille de 1,5 mm de diamètre dans l'artère carotide d'un porc(9) et l'injection d'agrégats de microparticules dans l'artère hépatique de lapins(10). L'objectif thérapeutique actuel est d'injecter des particules magnétiques dans l'artère hépatique propre par un cathéter implanté(11), puis de les guider vers la tumeur par NRM(12). Cela permettrait d'effectuer la chimioembolisation transartérielle (CETA) de tumeurs hépatiques sans cathétérisme sélectif. La plateforme expérimentale NRM actuelle consiste à injecter des agrégats de billes magnétiques faits de microparticules en Fe_3O_4 dans l'artère hépatique propre par un système d'injection dédié(13, 14). Une fois intravasculaires, les agrégats sont dirigés vers leur cible en concertant les forces magnétique, gravitationnelle, de flottaison et de traînée par le flux sanguin(15). L'angiographie invasive, l'échographie Doppler (ED), l'angiographie par contraste de phase deux-dimensionnelle (2D PC pour *Two-dimensional phase contrast*) et le 4D flow sont les principaux moyens de mesure hémodynamique applicables au projet NRM. Lors de mon intégration à l'équipe, le 4D flow n'était pas encore mis en œuvre. Il deviendra alors le sujet de mon projet de recherche pour cette maîtrise.

Ce mémoire est structuré en six chapitres qui détaillent mes études personnelles sur le 4D flow et ma contribution originale à la science. Le deuxième chapitre explique les principes fondamentaux du 2D PC et du 4D flow, car ces éléments étaient essentiels à la conception de ce projet de recherche. Le troisième chapitre explique les domaines d'application les plus actifs du 4D flow afin de mettre en contexte l'ouvrage au quatrième chapitre. L'accent est mis sur les investigations du lit vasculaire splanchnique car celles-ci sont les plus connexes à l'article. Le quatrième chapitre présente l'article publié en juin 2022 dans la revue *European Radiology*. Les

cinquième et sixième chapitres sont une discussion et une conclusion qui donnent une autocritique sur le travail effectué et des perspectives sur les investigations à venir.

Chapitre 2 - Les principes fondamentaux du 4D flow

2.1. Principes fondamentaux de l'IRM

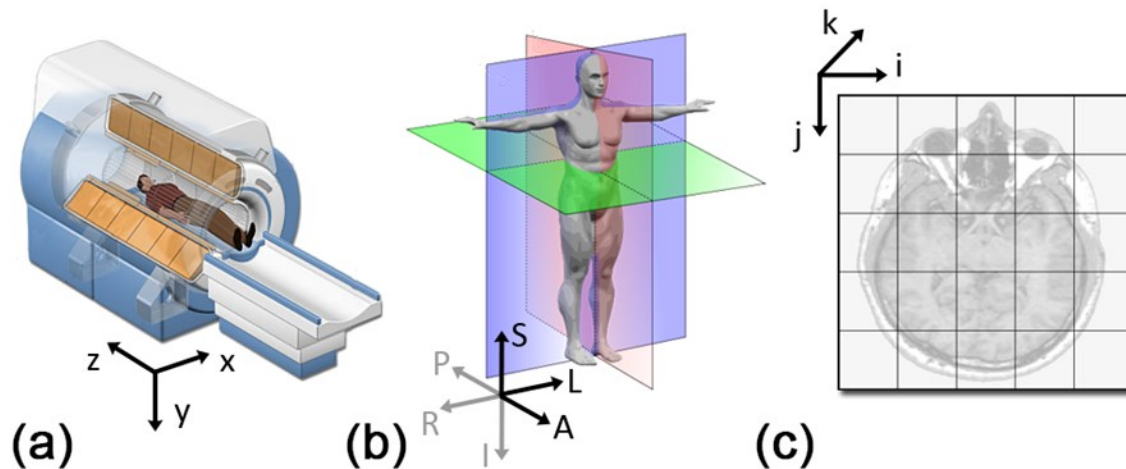


Figure 1 : Référentiels pertinents à l'IRM. (a) Le référentiel du scanner est défini par les axes x , y et z . (b) Ces axes correspondent aux axes droite-gauche (RL), antéropostérieurs (AP) et inféro-supérieurs (IS) du patient. (c) La position des voxels est désignée par des coordonnées i , j et k . Adapté de (1)

La description des principes physiques qui sous-tendent le 2D PC nécessite un bref rappel des principes fondamentaux de l'IRM(16, 17).

Par convention, les axes droite-gauche, antéropostérieur et inféro-supérieur d'un patient en décubitus dorsal avec sa tête orientée dans le scanner sont désignés par les axes x , y et z , respectivement, dans le référentiel du scanner (**Figure 1**). Dans le domaine de l'image, les coordonnées d'un *volume element* ou voxel sont désignés par les coordonnées i , j et k alors que dans l'espace- k , elles sont k_x , k_y et k_z . Les coordonnées spatiales sont des nombres réels, alors que ceux de l'image et de l'espace- k sont des nombres entiers.

Une image est produite en quatre étapes : la génération d'un signal de résonance magnétique nucléaire (RMN), l'encodage spatial du signal RMN, son stockage dans le domaine de fréquence spatiale et sa reconstruction en image anatomique.

Un signal RMN détectable est produit lorsque les noyaux d'hydrogène d'un spécimen, qui possèdent un *spin*, non nul, se mettent en cohérence pour produire un moment magnétique net qui génère des signaux électriques dans une série de bobines avoisinantes. Les spins sont d'abord

plongés dans un champ magnétique homogène (B_0) afin de les magnétiser selon son axe, c'est-à-dire de leur donner une magnétisation longitudinale (M_L). Ensuite, une onde radiofréquence (RF) est pulsée avec une fréquence identique à la fréquence de précession des spins qui est régi par l'équation de Larmor :

$$\omega = \gamma B_{net}$$

Où γ est le ratio gyromagnétique intrinsèque du noyau d'hydrogène et B_{net} est la magnitude du champ magnétique local subi par les spins. La RF transfère de l'énergie aux spins, les met en phase et leur donne une magnétisation transverse (M_T) aux dépens de M_L . Le retour à l'état initial, appelé *relaxation*, voit décroître exponentiellement M_T selon la constante T2 en fonction des interactions *spin-spin*, alors que M_L récupère selon la constante T1 régi par les interactions *spin-lattice*. T1 et T2 sont caractéristiques de l'environnement chimique des spins, et donc l'amplitude du signal RMN varie entre différents tissus. L'emplacement temporel de l'échantillonnage du signal, appelé temps d'écho (TE), et celle de la répétition de l'onde RF, appelée temps de répétition (TR), permet d'obtenir un contraste de signal entre les tissus. Les pondérations T1 et T2 du contraste varient en fonction de TE et TR : les séquences à pondération T1 sont à TE et TR courts, alors que celles à pondération T2 sont à TR long et TE court.

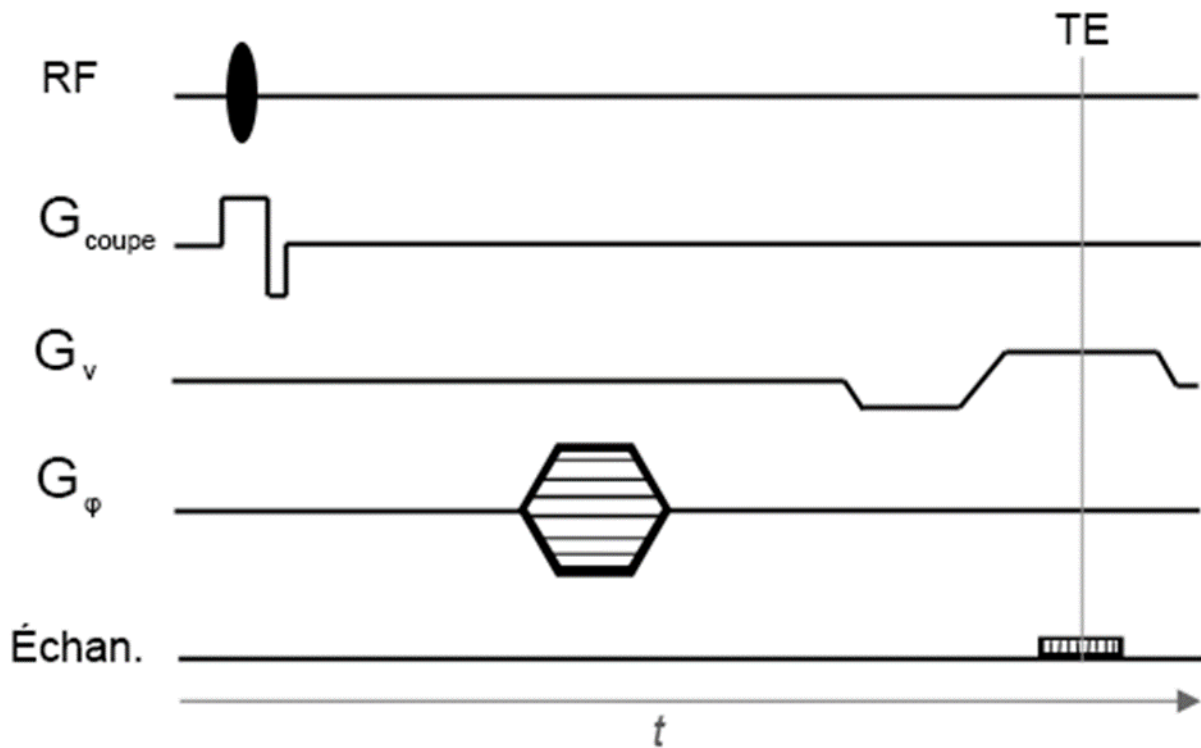


Figure 2 : Séquence gradient-écho

L'encodage spatial du signal RMN repose sur l'excitation sélective d'une tranche de spécimen, puis la manipulation des signaux RMN des spins excités. Cela se fait en modifiant le champ magnétique à l'aide de gradients spatiaux de champs magnétiques, appelés *gradients*. L'agencement temporel de l'onde radiofréquence, de l'activation de gradients dans trois directions, puis TE, donne aux spins un signal caractéristique lié à leur emplacement spatial. Cette stratégie de génération de signal et d'encodage spatial se résume dans le schéma d'une séquence IRM typique appelée « gradient-écho » (**Figure 2**). Avec la séquence « spin-écho », elles constituent les séquences IRM 2D fondamentales.

L'activation simultanée du gradient de coupe (G_{coupe}) avec RF permet d'exciter exclusivement les spins résidents dans la coupe du spécimen orthogonale à G_{coupe} . Ensuite, un gradient de phase (G_{ϕ}) modifie la phase des spins excités et donc l'intensité de leur signal RMN selon un deuxième axe. Finalement, un gradient de fréquence (G_v) est activé en partie durant la période d'échantillonnage de signal, centrée sur TE.

Des échantillons consécutifs sont acquis au nombre de lignes de résolution de l'image anatomique finale. L'amplitude du signal dans chaque échantillon correspond à la somme des signaux RMN de tous les spins excités. Après un deuxième RF à TR, la même séquence est répétée, cette fois avec un G_ϕ d'amplitude différente, et génère une autre ligne d'échantillons. Cette séquence est répétée au nombre des lignes de résolution de l'image finale. Ce tableau d'échantillons bruts est appelé l'espace-k, car la lettre grecque κ désigne par convention la fréquence spatiale. Cette stratégie d'acquisition ligne-par-ligne est la stratégie Cartésienne. Chaque case de l'espace-k contient de l'information sur le signal provenant de l'échantillon complet. Il est organisé selon les axes k_x et k_y qui décrivent la distribution des fréquences spatiales de l'image dans les axes x et y, respectivement. Au centre de l'espace-k, on retrouve des basses fréquences spatiales de l'image, alors qu'en périphérie sont représentés les hautes fréquences spatiales(3). L'information localisée au centre de l'espace-k est déterminante du contraste, alors que la périphérie capture les détails fins et contours de l'image. Plus la taille de l'espace-k acquise est grande, plus les fréquences spatiales élevés sont capturées (c'est-à-dire k_{x-max} et k_{y-max}), ce qui donne une plus haute résolution spatiale à l'image anatomique.

Enfin, la transformation de Fourier reconstruit l'image spatiale, c'est-à-dire une image où les voxels sont décrits par leur magnitude (échelle de gris) et leur position dans le référentiel de l'image (i, j, k) qui correspond aussi à leur emplacement dans l'espace (x, y, z) (**Figure 3**).

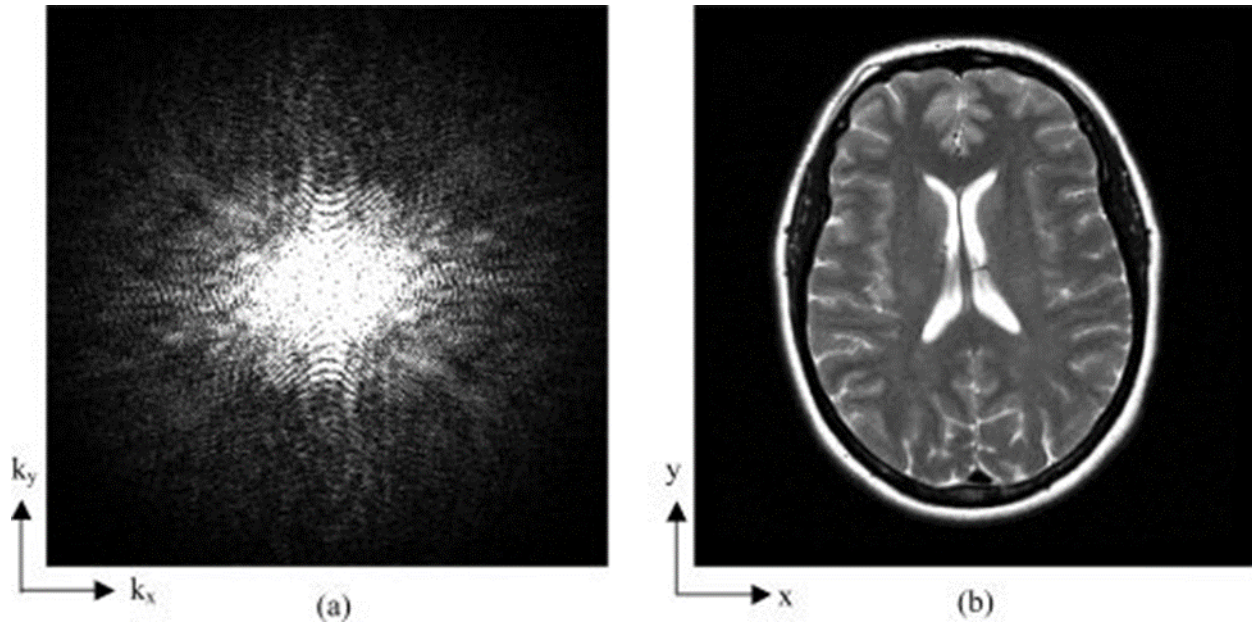


Figure 3 : L'espace-k et l'image anatomique correspondante. (a) L'espace-k est la représentation de la distribution des fréquences spatiales selon les axes k_x et k_y qui correspondent à la résolution de l'image dans les axes x et y . (b) L'image dans le domaine spatial qui résulte de la transformation de Fourier de l'espace-k qui représentait la même information dans le domaine de fréquence. Tiré de (3).

2.2 L'angiographie par contraste de phase deux-dimensionnelle (2D PC)

RMN et spins mobiles

Le principe de mesure du flux liquidien avec la RMN précède la découverte de l'IRM par plusieurs décennies. En 1959, Singer mesurait le flux sanguin dans des queues de souris grâce aux changements dans la courbe de saturation de RMN avant et après l'entrée de protons non-saturés lorsqu'un tourniquet autour de la queue était relâché(18). C'est le principe des séquences *temps de vol* utilisées en angiographie cérébrale sans contraste(19). L'année suivante, Hahn proposait de mesurer le flux de l'eau de mer à partir de la différence de phase ($\Delta\Phi$) entre les spins mobiles et immobiles en leur faisant subir un gradient linéaire de champ magnétique(20). $\Delta\Phi$ était déterminée par la formule :

$$\Delta\Phi = \gamma \int_t^{t+\delta} G(t) \cdot r(t) dt$$

Cela signifie que $\Delta\Phi$ dépend de l'intégration de l'amplitude du gradient du champ magnétique $G(t)$ pendant une période δ et du changement de position des spins $r(t)$ durant cette même période(21) (**Figure 4a**). La formule simplifiée de cette relation est :

$$\Delta\Phi = \gamma \cdot \Delta m \cdot v$$

Où γ est le rapport gyromagnétique, v est la vitesse des spins selon l'axe du gradient et Δm est l'intégration temporelle de l'amplitude du gradient(22). Il en découle que 1. Nous pouvons calculer v à partir de Δm et $\Delta\Phi$ et 2. Si v est petit, le gradient doit être allumé plus longtemps ou plus fortement pour induire un Δm qui produit un $\Delta\Phi$ détectable.

Encodage de la vitesse dans la magnétisation des spins

Moran introduit en 1982 une séquence IRM sensible à la vitesse qui encodait simultanément les trois composantes de vitesse (V_x, V_y, V_z) et de position (x, y, z) des spins dans un voxel par des gradients d'encodage de vitesse entrelacés(23). Le gradient d'encodage de vitesse G_v est allumé de façon ponctuelle et bipolaire, c'est-à-dire avec deux lobes enchainés de Δm identiques mais de polarité inversé (**Figure 4b**). Le changement de phase des spins immobiles ($\Delta\Phi_i$) produit par

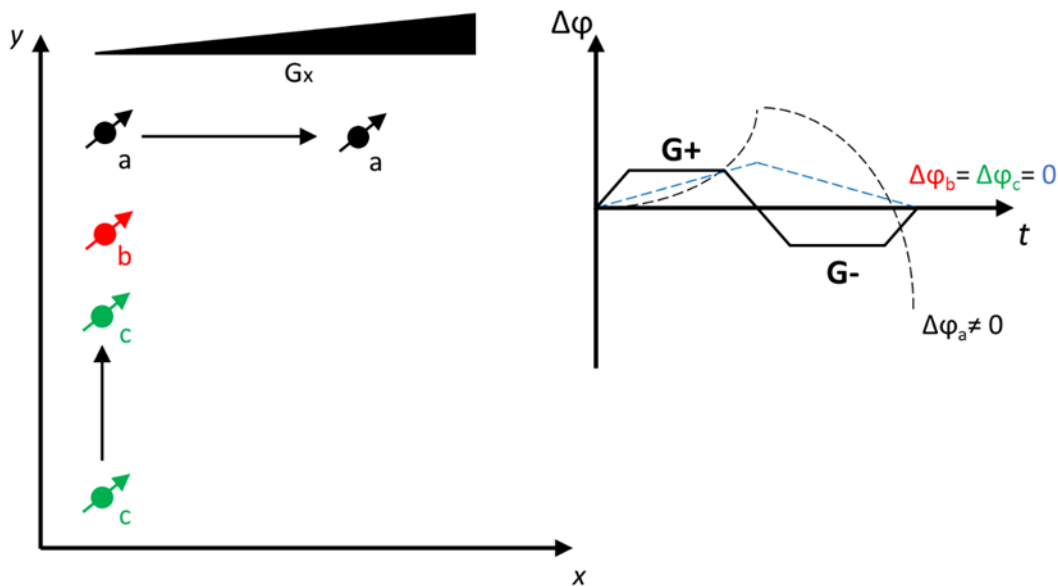


Figure 4: Encodage de la vitesse des spins dans leur magnétisation. (a) Un gradient linéaire de champ magnétique est appliqué dans le sens x. Le spin a se déplace selon l'axe x, le spin b est immobile et le spin c se déplace uniquement selon l'axe y, sans composante de mouvement dans le sens x. (b) Le lobe positif du gradient produit un changement de phase qui est annulé lors du lobe négatif pour les spins b et c, contrairement au spin a qui accumule un changement de phase non-nul.

le premier lobe est annulé par le lobe de sens inverse, contrairement aux spins mobiles qui accumulent un changement de phase non-nulle ($\Delta\Phi_m$). $\Delta\Phi_m$ contribue à la M_T des spins mobiles, et donc leur magnitude sur l'image reconstruite. Par exemple, avec un gradient linéaire selon l'axe z, $G(0,0, z)$, on peut produire une image sensibilisée à la vitesse des spins dans la coupe selon l'axe z.

Extraction de l'information de vitesse

Sur l'image anatomique résultante, l'intensité du signal à chaque voxel sera le produit de la densité des protons, de T_1 , de T_2 , et de $\Delta\Phi_m$ (24). Afin d'éliminer ces trois premières composantes pour générer une image où l'intensité du signal dépend uniquement de l'encodage de vitesse, on acquiert une image de référence sans G_v . Les deux images sont soustraites pour produire une image de contraste de phase (**Figure 5**). Les vitesses des spins à chaque voxel peuvent ensuite être calculées en sachant Δm et γ . Ce processus peut être répété pour donner des images de contraste de phase pour chaque composante de vitesse.

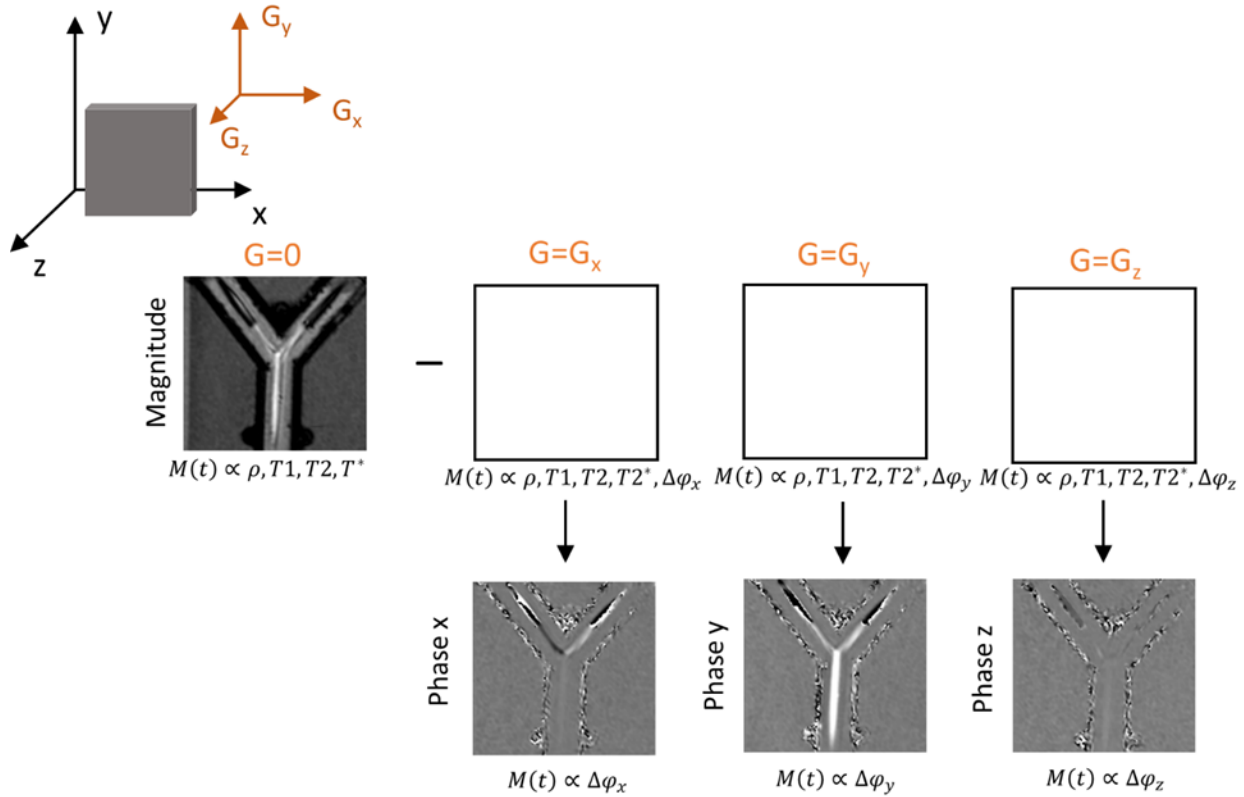


Figure 5 : L'extraction de l'information de vitesse d'une coupe 2D PC. (a) Une coupe du spécimen est acquise avec l'activation simultanée d'un gradient d'encodage de vitesse (G_x , G_y ou G_z). (b) L'image de référence (Magnitude) est acquise sans gradient d'encodage, contrairement aux images sensibilisées à la vitesse (cadres vides). Le signal dans les images sensibilisées ($M(t)$) est une fonction de la densité protonique (ρ), T_1 , T_2 , T_2^* et le changement de phase ($\Delta\Phi$). Leur soustraction par l'image de référence produit des images de phase dont le signal dépend uniquement de $\Delta\Phi$. On calcule la vitesse des spins à partir de ces dernières images.

Ajustement du VENC

La sensibilité de la séquence 2D PC pour la vitesse est déterminée par le paramètre appelé *velocity encoding sensitivity* ou VENC, qui représente la vitesse à laquelle $\Delta\Phi$ atteint son maximum mesurable, soit -180° ou 180° , représenté sur l'échelle de gris par le noir (-1) et le blanc (+1) absolu (22). Le VENC est inversement proportionnel à Δm , c'est-à-dire que plus le VENC petit, plus l'amplitude et/ou la durée des gradients est grande. Le VENC est un paramètre déterminé en avance de l'acquisition selon les vitesses de flux attendus dans la coupe d'intérêt. Si la vitesse maximale dépasse le VENC, $\Delta\Phi$ dépassera 180° et la portion excédentaire de $\Delta\Phi$ sera reconstruite comme une vitesse dans le sens inverse. Il s'agit du phénomène d'*aliasing* (**Figure 6**). En cas de

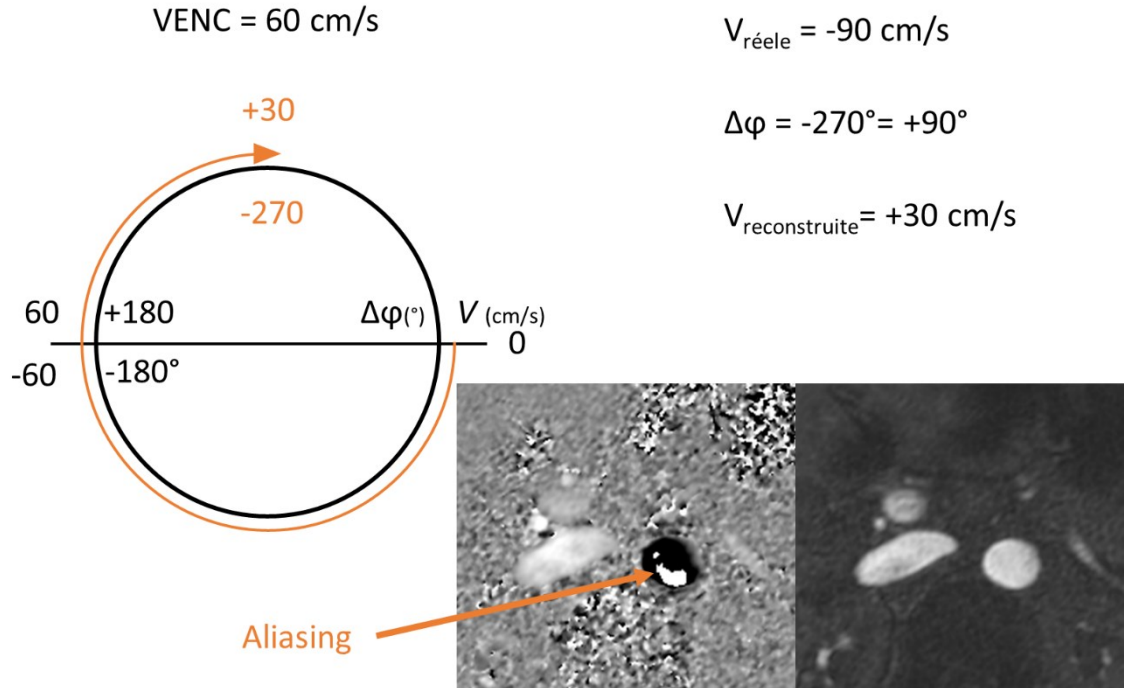


Figure 6 : VENC et aliasing. Lorsque le VENC est fixé à 60 cm/s, le changement de phase ($\Delta\Phi$) atteint son maximum ($\pm 180^\circ$) dans les régions où la vitesse est de ± 60 cm/s. Si la vitesse dans un voxel atteint -90 cm/s, $\Delta\Phi = -270^\circ = +90^\circ$. La vitesse calculée sera de +30 cm/s en raison du phénomène d'aliasing. Ici la vitesse au centre de l'aorte est aliasée car elle dépasse le VENC.

VENC trop élevé, les spins à vitesse relativement basse ne subiront pas de $\Delta\Phi$ détectable, ainsi l'image de phase subira une dégradation de son *velocity-to-noise ratio* (VNR)(25).

Acquisition cinématographique et synchronisation cardiaque

En raison du délai important pour acquérir assez de TR pour former une image, les flux dynamiques nécessitent une acquisition cinématographique (21, 26) et la segmentation de l'espace-k(27). L'acquisition cinématographique est la division de la période cardiaque en plusieurs « clichés » temporels espacés par des périodes égales, permettant ainsi de capturer les variations de vitesse au long de la période cardiaque (**Figure 7**)

La localisation temporelle uniforme de chaque cliché est assurée par une synchronisation cardiaque par électrocardiogramme (ECG). Chaque cliché est constitué d'une image sensible à la vitesse et une image de référence qui ne peuvent pas être acquis en un battement cardiaque,

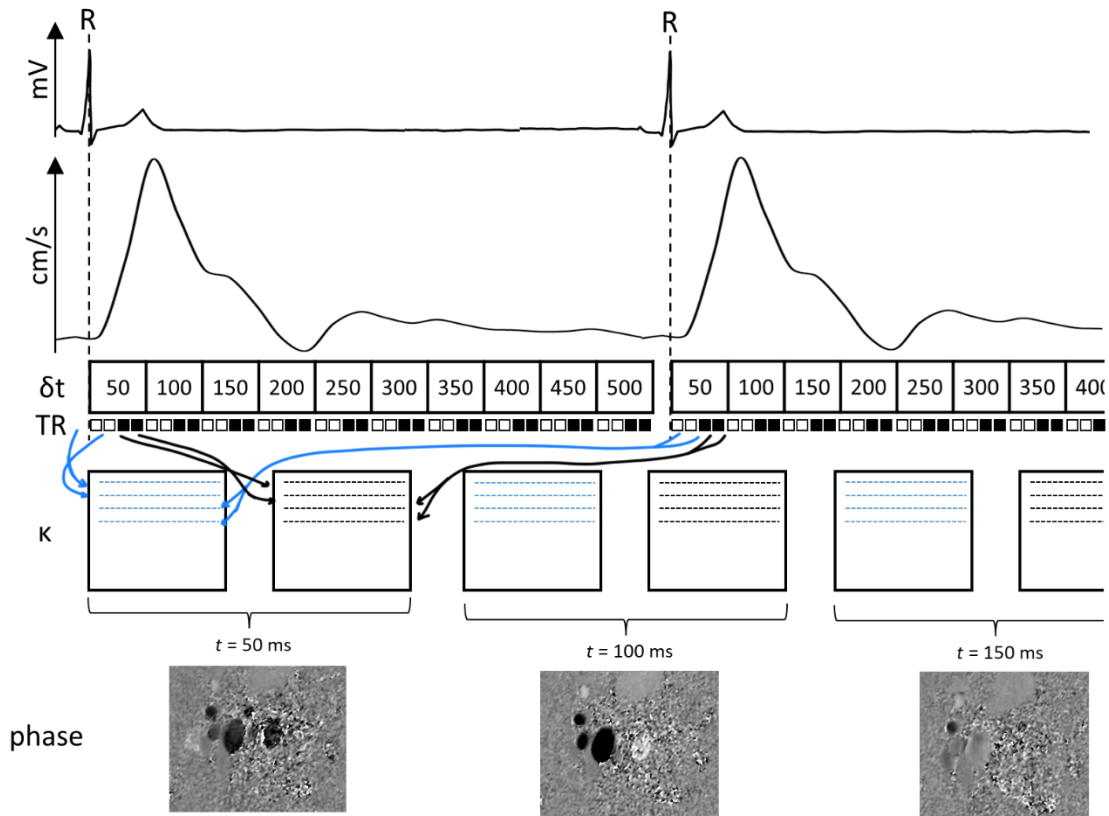


Figure 7 : Enregistrement du flux pulsatile par 2D PC cinématographique avec synchronisation ECG prospective et segmentation de l'espace-k. Ici, le *Views-per-segment* = 2, l'encodage de vitesse est unidirectionnel. À chaque onde R de l'ECG, l'acquisition 2D PC est amorcée. Ensuite, une série de clichés temporels sont acquis avec une résolution temporelle (δt) de 50 ms déterminée par le TR, le VPS et le nombre d'encodages de vitesse. Les espaces-k des images de référence (bleu) et sensibles à la vitesse (noir) se remplissent au cours de plusieurs battements cardiaques pour enfin donner les images de phase de chaque cliché temporel. L'ensemble des images de phase permettent de reconstruire le flux sur la majorité du cycle cardiaque.

donc leurs espaces-k sont divisés en segments constitués de nombres égaux de TR. Cette approche s'appelle la segmentation de l'espace-k. Le nombre de TR par segment est appelé le nombre de *views-per-segment* (VPS). À chaque cycle cardiaque, les conditions de flux sont identiques aux mêmes clichés temporels, donc l'image reconstruite est cohérente. L'acquisition complète se poursuit jusqu'au remplissage de l'espace-k pour les deux images.

La durée d'acquisition de chaque cliché (δt_i) est déterminée par le TR, le VPS et le nombre de directions de vitesse encodés :

$$\delta t = (V + 1) \cdot TR \cdot VPS$$

Où V est le nombre de directions d'encodage de vitesse. Il est important de minimiser δt afin de capturer des variations transitoires de vitesse : les séquences à δt long sous-estiment la vitesse systolique maximale(22, 26), ainsi les séquences spin-écho ont été abandonnés dans le 2D PC en faveur des séquences gradient écho. Le choix des VPS est un compromis entre δt et le temps d'acquisition (TA). TA est liée à VPS par la relation :

$$TA = 2 \cdot N_{\phi} \div VPS \cdot T_c$$

Où N_{ϕ} est le nombre de lignes de l'espace-k dans la direction de phase et T_c est la durée du cycle cardiaque. Ainsi, la TA est plus longue si VPS est minimisé pour favoriser un δt court.

La synchronisation cardiaque peut être prospective et rétrospective. La synchronisation prospective utilise l'onde R de l'ECG pour déclencher l'acquisition d'une série prédéterminée de clichés après un délai prédéterminé(21). Cette technique est simple et robuste mais ne permet pas d'acquérir la portion télédiastolique du cycle cardiaque à cause de la variabilité innée de la fréquence cardiaque qui amène une nouvelle onde R plus tôt durant certains cycles cardiaques. En revanche, la technique rétrospective(28) acquiert les lignes d'espace-k de façon continue pendant que les ondes R de l'ECG sont enregistrés simultanément. Après l'acquisition, les lignes de l'espace-k sont classés en fonction de leur localisation temporelle dans la phase cardiaque. La reconstruction donne des images de phases à des δt pré-déterminées qui couvrent l'ensemble de la période cardiaque. Un avantage particulier de la technique rétrospective est le *view-sharing* qui permet d'interpoler efficacement la résolution temporelle jusqu'à $\delta t = (V + 1) \cdot TR$. En revanche, le *view-sharing* apporte une charge de calcul importante(27).

Stratégies d'acquisition

Le 2D PC est utilisé pour la quantification non-invasive du flux dans des vaisseaux sanguins (22) et du liquide céphalorachidien dans le système ventriculaire cérébral. La stratégie d'acquisition

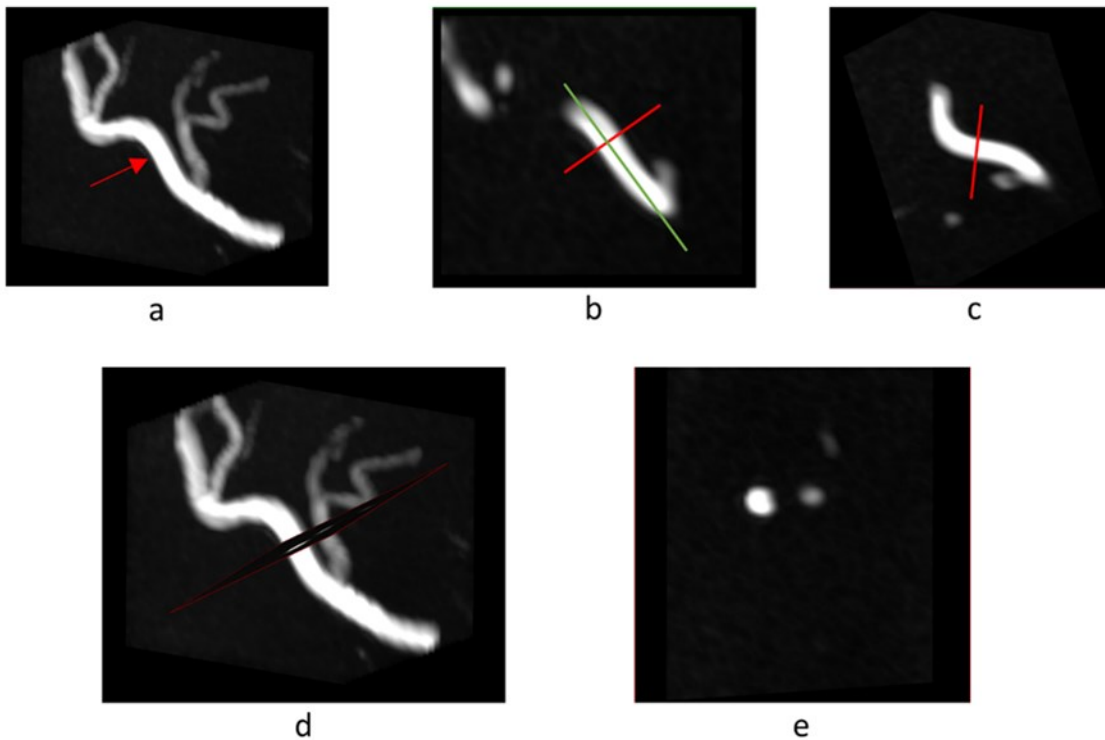


Figure 8 : Étapes du positionnement d'une coupe pour mesurer le flux avec 2D PC. (a) Acquisition d'un angiogramme tridimensionnel avec ou sans contraste. (b) Un reformat parallèle à l'axe du vaisseau permet de placer la coupe 2D orthogonale dans un sens (ligne rouge) et d'orienter un deuxième reformat orthogonal (vert). (c) La coupe 2D est orientée orthogonale au vaisseau sur le deuxième reformat. (d) Plan 2D PC double-oblique orthogonal au vaisseau d'intérêt. (e) Image de magnitude 2D PC d'une coupe transversale du vaisseau. La rondeur de la section du vaisseau donne un indice s'il y a un biais ou non.

consiste à placer une coupe orthogonale au vaisseau d'intérêt et d'enregistrer la vélocité à l'aide d'un encodage de vélocité trans-coupe (**Figure 8**).

La première étape consiste à placer la coupe à l'aide de deux images de localisation orthogonales au vaisseau d'intérêt dans deux plans. Ces images peuvent provenir de reconstructions multiplanaires d'une angiographie tridimensionnelle préalable. Une obliquité de la coupe à un angle θ mène à une sous-estimation de la vélocité trans-coupe par un facteur de $\cos(\theta)$ et à une surestimation de l'aire transversale du vaisseau. Un angle oblique jusqu'à $\theta = 15^\circ$ serait acceptable (22), quoique l'impact de l'angulation est réduite si l'épaisseur de la coupe est minimisée(29). En revanche, la sous-estimation de vélocité couplée avec la surestimation de l'aire

stabilisent leur produit qui est le débit, donc une angulation jusqu'à 40° serait acceptable en contexte clinique(30).

La deuxième étape est de définir les résolutions spatiales (δ_s) et temporelles (δ_t) dans les contraintes de TA et de couverture anatomique. Afin d'éviter les artéfacts de mouvement, l'acquisition est en apnée ce qui nécessite un TA < 20 secondes. La résolution spatiale dépend du champ de vue (FOV pour *Field of View*) et de la matrice : $\delta_s = \frac{FOV}{matrice}$. Une matrice plus importante améliore la résolution spatiale mais augmente N_ϕ et donc TA pour conserver un SNR similaire. Un FOV plus grand est aussi nécessaire chez les patients plus grands afin d'éviter le repliement, mais nécessite d'augmenter la matrice pour garder le même δ_s .

La résolution spatiale a un impact critique sur la précision l'estimation du de débit réel (Q) par le 2D PC à cause de la façon dont le débit mesuré (Q_m) est calculé (29). Le vaisseau qui traverse la coupe orthogonale a un débit instantané qui est donné par l'intégrale de surface :

$$Q = \int v_z ds$$

où v_z est la vitesse trans-coupe sur l'axe z et ds l'intégrante de l'aire transversale du vaisseau. En 2D PC, le débit instantané est discrétisé en débit au $i^{\text{ème}}$ voxel (Q_i), le produit de son aire ($\Delta s = \delta_s^2$) et de la vitesse moyenne des spins intra-voxel (v_i); on exprime cette relation par :

$$Q_i = v_i \cdot \Delta s$$

Et ainsi Q_m est la somme des voxels occupant l'aire transversale du vaisseau :

$$Q_m = \sum_i Q_i$$

Ainsi, aux résolutions spatiales réduites, un Δs plus grande met ensemble plus de v_z en une v_i , c'est l'effet du volume partiel. Cet effet a un impact significatif aux contours du vaisseau, où l'inclusion des spins immobiles dans les voxels segmentés contribuent à sous-estimer v_i et à surestimer l'aire transversale. La conséquence est une surestimation du débit et une sous-estimation de la vitesse moyenne. La recherche a démontré qu'une résolution spatiale suffisante pour inclure au moins 16 voxels isotropiques (c'est-à-dire égales dans les trois dimensions) dans

l'aire transversale du vaisseau serait nécessaire pour garder l'erreur de débit inférieure à 10% (29, 30).

Exploitation des données

Les images de phase et de magnitude sont reconstruites puis importées dans un logiciel d'analyse quantitative(4). Les images 2D PC sont susceptibles au bruit aléatoire et aux inhomogénéités de champ magnétique qui produisent un biais de phase distribué à travers l'image; ces deux sont corrigés avant l'analyse quantitative (**Figure 9**). Une technique de correction répandue dépend du calcul de la moyenne et de l'écart-type temporeux du signal voxel-par-voxel sur les images de vitesse (31). Pour compenser le biais de phase, les voxels immobiles sont identifiés par leur écart-type temporel inférieur à un seuil prédéterminé, puis une image de biais est calculée avec un modèle de moindres-carrés qui incorpore la magnitude de ces voxels immobiles. L'image de biais est soustraite à l'image de phase. Pour réduire le bruit, les voxels de bruit sont identifiés par leur écart-type supérieur à un seuil et sont mis à zéro. D'autres modèles plus complexes permettent de compenser ces inhomogénéités à partir des variations tridimensionnelles des gradients magnétiques (32).

L'analyse quantitative du flux commence par la segmentation manuelle, semi-automatique ou automatique de la lumière du vaisseau sur les images de magnitude ou de phase. La technique semi-automatique emploie des « grains » de segmentation placés par l'opérateur qui guident un algorithme de segmentation. Les techniques automatiques sélectionnent tout simplement les voxels qui dépassent un seuil de signal. Le 2D PC permet de déterminer l'amplitude et le sens des vitesses distribués dans la coupe, la vitesse moyenne et le débit à un instant et sur tout le cycle cardiaque.

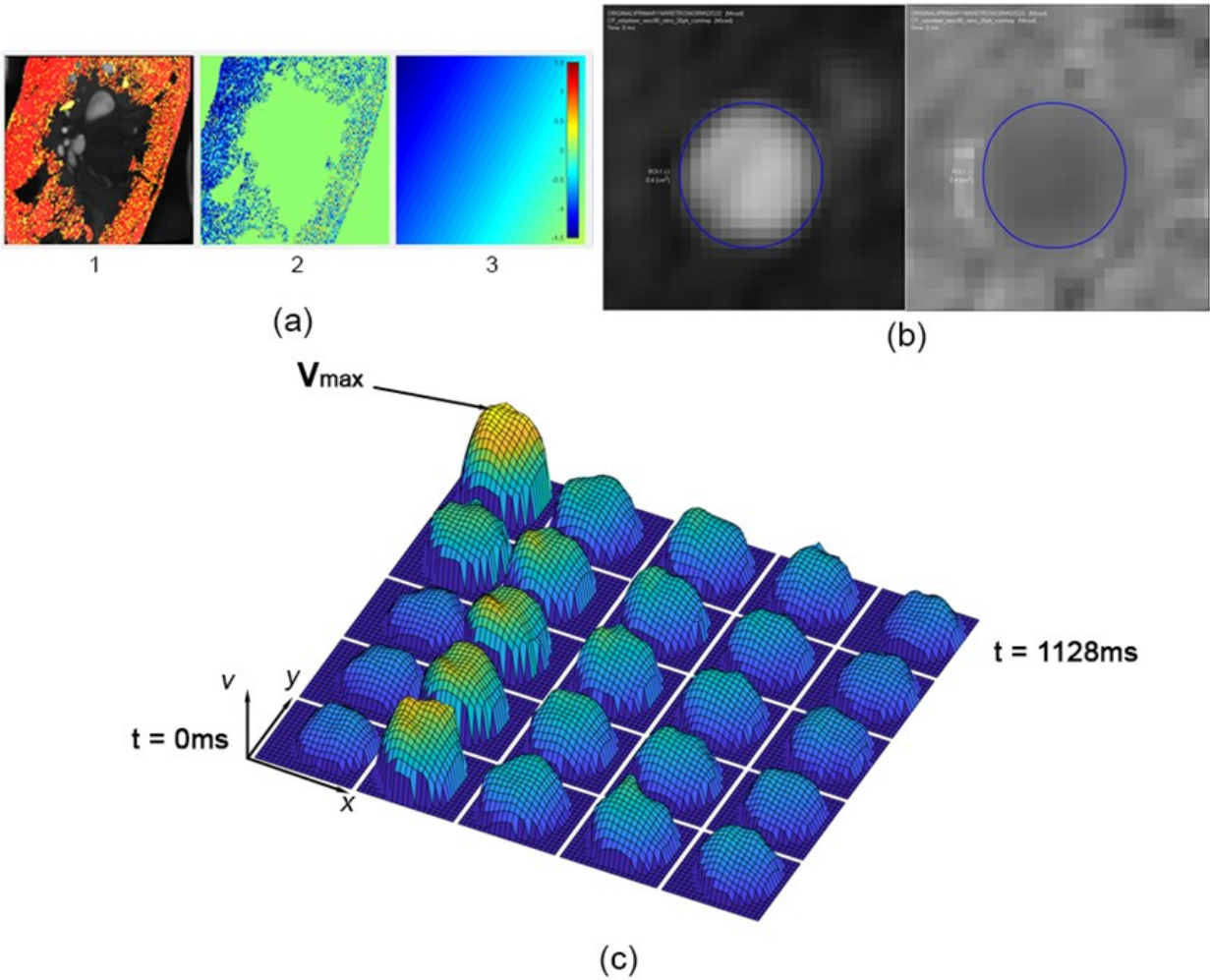


Figure 9 : Étapes de l'analyse quantitative de flux par 2D PC. (a) Correction des biais de phase en trois étapes : 1. Identification des voxels de tissu statique, 2. Calcul du décalage de phase des voxels statiques, 3. Image de biais basée sur un modèle de moindres-carrés. (b) Segmentation semi-automatique de la lumière vasculaire sur l'image de magnitude (gauche), copiée sur l'image de phase (droite). (c) Représentation de la distribution de vitesse sur une coupe transversale du vaisseau à travers le cycle cardiaque décrit par 25 clichés temporels (de 0 à 1128 ms). La vitesse maximale, moyenne instantanée, moyenne sur tout le cycle cardiaque et les débits instantanés et moyens sont dérivés de ces données de vitesse. Figure faite avec le logiciel Segment(4).

2.3 L'angiographie par contraste de phase ciné tridimensionnelle (4D flow)

Le 2D PC capture le comportement des spins uniquement dans un plan, donc ne permet pas d'analyser le comportement tridimensionnel d'un flux liquidien. De plus, le 2D PC nécessite de placer des plans d'acquisition de manière prospective. Il faut donc acquérir des images de localisation préalables qui couvrent suffisamment le vaisseau d'intérêt, et de poser des plans 2D PC double-obliques, ce qui nécessite un opérateur expérimenté et prolonge la durée de la séance (33). En conséquence, une séquence d'angiographie par contraste de phase ciné tridimensionnelle qui capte trois dimensions de vitesse a été conçue. Cette technique s'appelle *4D flow* car elle enregistre trois dimensions spatiales et une dimension temporelle(34).

Acquisition Cartésienne

Le passage d'une technique 2D à 4D augmente fortement la charge de données à acquérir. Plusieurs stratégies d'acquisition de l'espace-k existent, mais la Cartésienne est la plus répandue et représente plus aisément la complexité du 4D flow. Le nombre de lignes de l'espace-k pour l'acquisition 2D est multipliée par le nombre de coupes du volume d'acquisition. Une image compensée et trois images sensibles au flux sont acquises afin d'obtenir des images de vitesse dans chacune des trois directions(35)(**Figure 10**). Cette stratégie augmente le nombre de lignes de l'espace-k par quatre. Le nombre total de lignes de l'espace-k devient alors :

$$N_{tot} = 4N_y N_z$$

Où N_y représente le nombre d'encodages de phase et N_z le nombre d'encodages de coupe(6). L'acquisition ciné efficace nécessite la segmentation de l'espace-k, ainsi que la synchronisation cardiaque. La durée de chaque cliché temporel (δ_t) est cette fois :

$$\delta_t = 4TR \cdot N_{seg}$$

La δ_t minimale est donc $4TR$, ce qui représente le double de la δ_t minimale du 2D PC ($2TR$). La TA de la séquence 4D flow est exprimée par :

$$TA = N_y N_z / N_{seg} \cdot T_c$$

c'est la multiplication de la TA du 2D PC par un facteur de N_z .

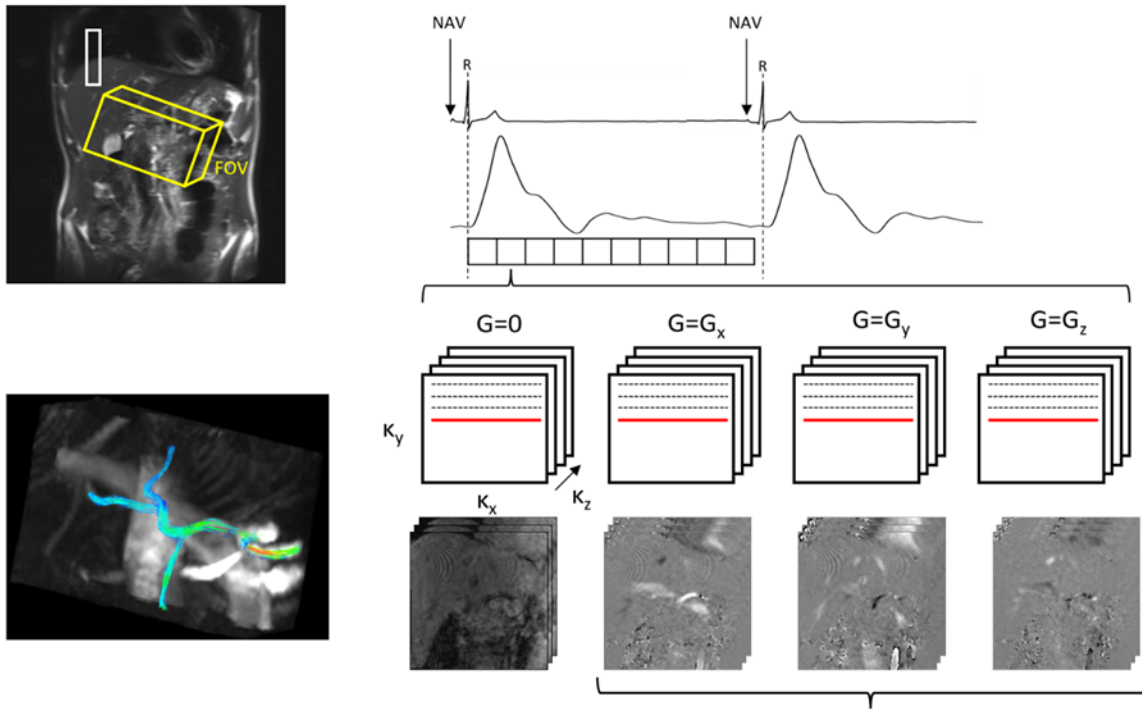


Figure 10 : Schéma d'un scan 4D flow Cartésien centré sur le foie. Un volume double-oblique (FOV) est localisé au hile et une séquence de navigateur (NAV) est placée au dôme du foie. Le navigateur est entrelacé avec la séquence 4D flow pour déterminer la phase respiratoire en temps réel. Après chaque onde R de l'ECG, on acquiert un train de clichés temporels. Chaque cliché enregistre un volume de référence ($G=0$) et trois volumes sensibles à la vitesse avec des gradients dans les sens correspondants (G_x , G_y , G_z). Seulement une ligne de l'espace-k (rouge) de chaque volume est acquise par période cardiaque, donc ce schéma se répète sur plusieurs battements cardiaques jusqu'au remplissage des espaces-k dans les trois dimensions (k_x , k_y , k_z). Les espaces-k subissent une transformation de Fourier pour produire quatre volumes correspondants. Enfin, les trois volumes de phase sont combinés pour obtenir un volume dans lequel le flux sanguin de l'artère hépatique est reconstruit en 3D et représenté par des profils de flux. Adapté de (6).

Acquisitions radiales et spirales

La trajectoire Cartésienne n'est pas la seule façon de remplir l'espace-k, mais son remplissage rectiligne est facile à comprendre et permet d'effectuer la transformation de Fourier directement. Toutefois, les trajectoires non-Cartésiennes proposent plusieurs bénéfices dont une meilleure efficacité temporelle et une plus grande couverture spatiale en échappant aux artéfacts de repliement. Pour comprendre ces trajectoires alternatives, rappelons que les coordonnées (k_x , k_y , k_z) dans l'espace-k d'un échantillon du signal sont le produit de l'activation des gradients selon

les axes (x, y, z) correspondantes entre l'excitation des spins et l'échantillonnage à TE(3). Les coordonnées dans l'espace-k d'un échantillon sont gouvernés par les expressions :

$$k_x(TE) = \int_0^{TE} \gamma G_x(t) dt$$

$$k_y(TE) = \int_0^{TE} \gamma G_y(t) dt$$

$$k_z(TE) = \int_0^{TE} \gamma G_z(t) dt$$

Où $G_x(t)$, $G_y(t)$ et $G_z(t)$ sont les amplitudes des trois gradients en fonction du temps. Ainsi, n'importe quel point de l'espace-k peut être échantillonné dans n'importe quel ordre. Les trajectoires radiales et spirales sont les principales trajectoires non-Cartésiennes appliqués au 4D flow. Une technique appelée *Phase contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction* ou PC-VIPR repose sur l'acquisition rapide des lignes émanant du centre de l'espace-k avec différents angles de colatitude et de longitude dans un référentiel sphérique(5, 36)(**Figure 11**). Cet espace-k tri-dimensionnel est sphérique, donc de taille égale dans les trois-dimensions, ce qui donne des voxels isotopiques et couvre un grand FOV. Comparativement aux séquences Cartésiennes, PC-VIPR peut accélérer l'acquisition par des facteurs de 17, 30 et même de 61 si la résolution, le CDV et le temps d'acquisition sont pris en compte, quoiqu'une perte significative du *signal-to-noise ratio* (SNR) s'impose au facteur de 61(36). De plus, l'auto-synchronisation cardiaque (37) et respiratoire (38) sont possibles en trajectoire radial.

La trajectoire spirale est réalisée grâce à des gradients d'amplitudes sinusoïdales croissantes qui échantillonnent à partir du centre de l'espace-k(3, 39). L'avantage est d'accélérer le scan en sous-échantillonnant l'espace-k, mais d'une façon qui évite les artéfacts de repliement retrouvés en Cartésien. Les séquences 4D flow spirales (40, 41) accomplissent des réductions impressionnantes de TA, mais au cout d'un SNR diminué et d'une résolutions spatiale modérée.

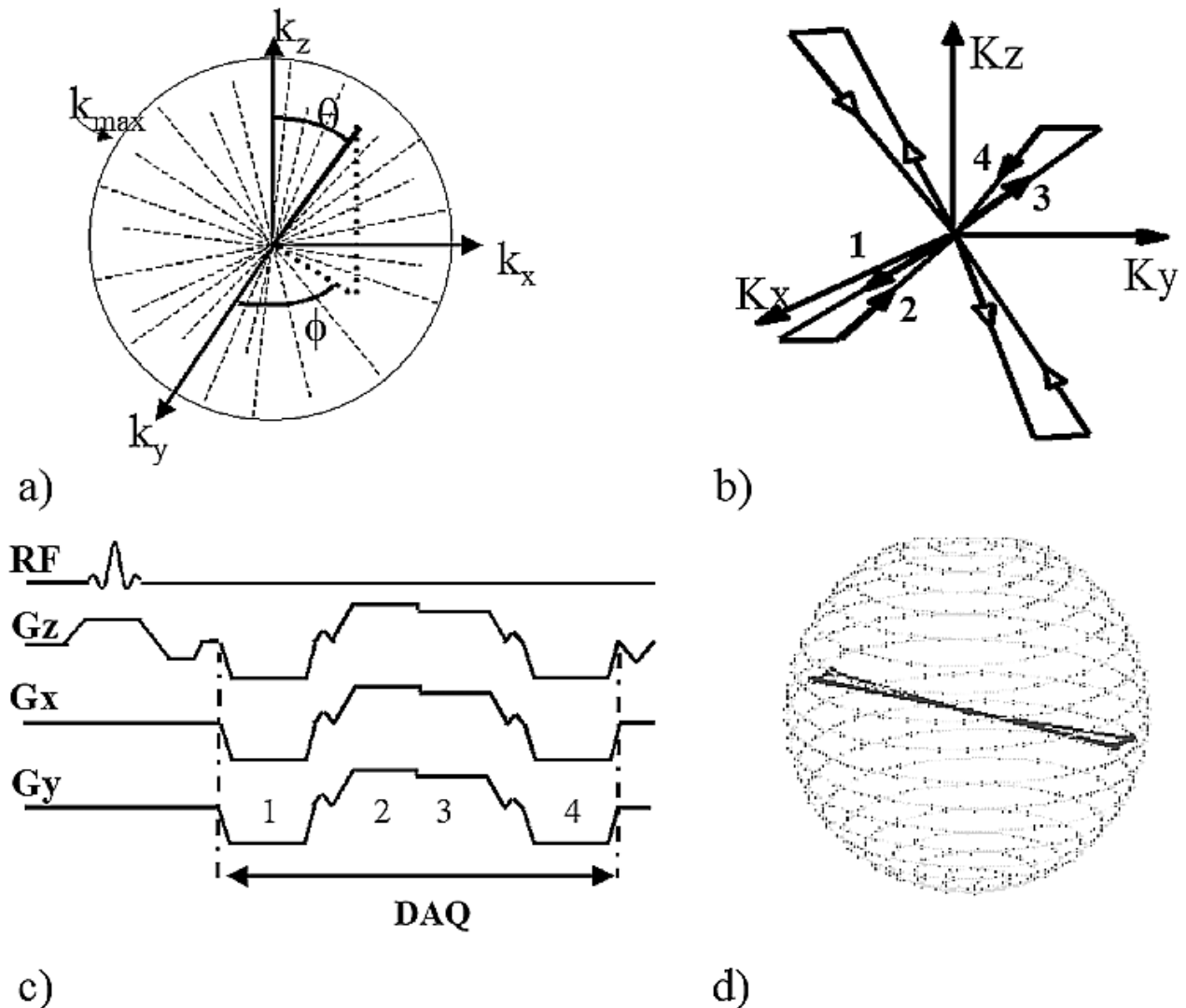


Figure 11 : 4D Flow avec PC-VIPR. (a) Les lignes de l'espace-k sphérique émanent de son origine avec des différents angles de colatitude (θ) et longitude (ϕ). (b) Pendant chaque TR, quatre lignes de l'espace-k sont enregistrés selon le trajectoire énuméré de 1 à 4 (flèches solides). Un autre TR est illustré par les flèches creuses. (c) La séquence emploie l'activation simultanée des trois gradients selon un patron énuméré de 1 à 4 pour produire la trajectoire dans (b). (d) Les extrémités de chaque trajet sont situés sur la surface d'une sphère à rayon k_{max} . Tiré de (5)

Accélération avec l'imagerie parallèle

Le 4D flow Cartésien est accéléré avec l'imagerie parallèle. L'imagerie parallèle utilise multiples bobines qui capturent le signal RMN de façon parallèle(42). Ces bobines sont sensibles au signal RMN en fonction de leur emplacement vis-à-vis le sujet. Ces profils de sensibilité contiennent de l'information spatiale qui est exploitée dans la reconstruction pour permettre d'acquérir moins de lignes d'espace-k, et donc de raccourcir la TA. Deux algorithmes d'imagerie parallèle dominent

le marché depuis une vingtaine d'années : SENSE(*Sensitivity encoding*)(43) et GRAPPA (*Generalized autocalibrating partially parallel acquisition*)(44). Dans SENSE, chaque bobine sous-échantillonne l'espace-k et reconstruit des images séparées avec artéfact de repliement. Un profil de sensibilité des bobines est acquis au préalable et utilisé pour dé-replier les artefacts puis combiner les images. En raison de sa sensibilité au mouvement, SENSE est moins utilisée dans des études de structures dynamiques, comme dans le 4D flow(42). Dans GRAPPA, un signal d'autocalibration est capté séparément puis il est utilisé pour estimer les échantillons manquants dans l'espace-k avant la reconstruction et la transformation de Fourier de l'image. GRAPPA est très populaire en 4D flow(45-50). Finalement, k-t BLAST (aussi appelé k-t GRAPPA)(51-53) accélère très efficacement le 4D flow à des facteurs de réduction (R) allant jusqu'à huit en exploitant la redondance spatio-temporelle des acquisitions ciné. Toutefois, le 4D flow avec k-t BLAST sous-estime les vitesses, le débit(53) ainsi que la contrainte de cisaillement(51) à des accélérations élevées.

Compensation des mouvements respiratoires

Le TA du 4D flow dépasse souvent dix minutes, donc l'acquisition en apnée n'est possible qu'en contexte de haute accélération(41). Les mouvements respiratoires induisent une oscillation de faible fréquence de l'amplitude des signaux dans l'espace-k, ce qui se traduit par des artéfacts de dédoublement sur les images reconstruites(39). Les artéfacts de mouvement peuvent être minimisés grâce deux stratégies : la synchronisation respiratoire (*respiratory gating*) et les séquences désensibilisées au mouvement (radial).

La synchronisation respiratoire repose sur l'enregistrement du mouvement respiratoire en même temps que l'acquisition des données pour l'image (**Figure 12**). Selon Korin, la translation supéroinférieure de l'interface foie-poumon (environ 11 à 13 mm) prédomine par un facteur de six sur les mouvements latéraux et antéro-postérieurs, et les organes abdominaux supérieurs ne subissent pas de dilatation respiratoire significative(54). Toutefois, les relations entre la translation supéroinférieure de l'interface foie-poumon et celle des autres organes intra-abdominaux varient, par exemple cette relation est de 0.6-0.7 pour les reins (55). La principale technique de synchronisation respiratoire capte l'interface foie-poumon dans l'axe supéroinférieure (56-58). Cette séquence est entrelacée avec l'acquisition principale et s'appelle

le *navigateur*. Elle fonctionne comme suit : une série d'images de l'interface foie-poumon sont acquises en respiration libre pour déterminer le profil de mouvement diaphragmatique. Une fenêtre d'acceptation est centrée sur le sommet de l'onde respiratoire, c'est-à-dire en fin-expiration, et une marge de tolérance est prédéfinie par l'opérateur. Lorsque la séquence 4D flow est lancée, le navigateur est activé au début ou à la fin de chaque cycle cardiaque pour déterminer la position respiratoire. Si celle-ci est en dehors de la marge d'acceptation, les lignes de l'espace-k acquises durant ce cycle sont rejetées et une reprise est tentée au prochain cycle cardiaque(57). Le navigateur assure que toute l'image est acquise dans la même position respiratoire. Il a été démontré supérieur à l'utilisation d'une ceinture respiratoire(58). Le navigateur prolonge la TA, surtout si le taux de rejet est élevé en raison d'une fenêtre d'acceptation trop étroite ou mal placée. L'efficacité du navigateur est améliorée lorsqu'un algorithme d'adaptation de la fenêtre respiratoire aux décalages graduelles des mouvements respiratoires est utilisé (59). Les artéfacts de mouvement peuvent d'avantage être compensés en organisant l'acquisition de l'espace-k en fonction de la position respiratoire, c'est la technique ROPE (*Respiratory Ordered Phase Encoding*)(59, 60).

L'alternative au navigateur est l'auto-synchronisation (*self-gating*) qui utilise les mêmes données que celles acquises pour l'image(37, 38, 61). Larson et collègues avaient mis en place une synchronisation cardiaque et respiratoire grâce à une séquence de projection radiale qui permettait d'extraire la position respiratoire et cardiaque dans chaque ligne de l'espace-k acquise(37).

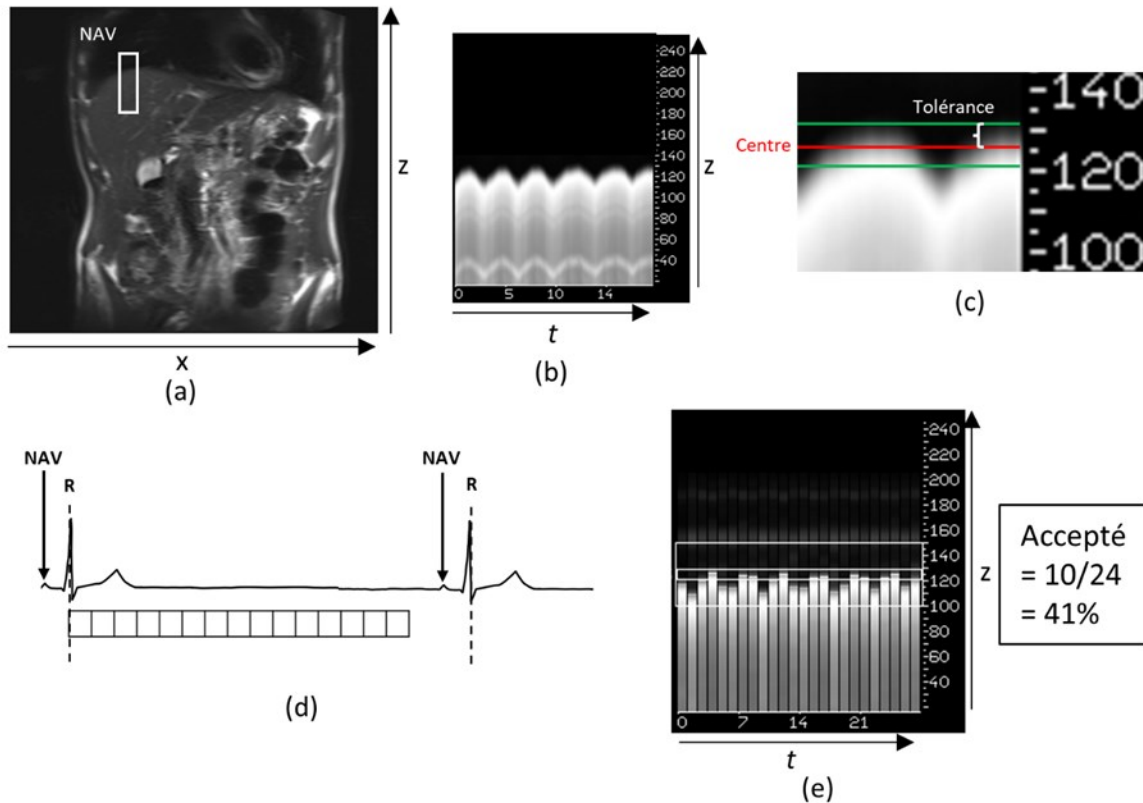


Figure 12 : Synchronisation respiratoire avec navigateur. (a) La région d'intérêt du navigateur est placée à l'interface foie-poumon sur une image coronale. (b) Celle-ci enregistre la position de cette interface durant la respiration libre en séquence scout. (c) L'opérateur crée une fenêtre d'acceptation du navigateur en plaçant d'abord le centre de la fenêtre sur le pic de l'onde respiratoire qui correspond à la fin de l'expiration. Une marge de tolérance est ensuite prescrite. Sa largeur est un compromis entre la qualité de l'image et la TA. (d) Pendant l'exécution de la séquence 4D flow, le navigateur est entrelacé avant chaque onde R. Un échantillon de la position respiratoire est fait par période R-R. (e) Les données sont acceptées seulement lorsque la position de l'interface est dans la fenêtre d'acceptation. Le taux d'acceptation est un déterminant de la TA du 4D flow.

Exploitation des données

Le 4D flow donne accès aux caractéristiques anatomiques et fonctionnels d'un vaisseau. Son analyse inclut la segmentation d'un angiogramme par contraste de phase tridimensionnel, la visualisation des profils de flux et la dérivation de paramètres quantitatives.

Le 4D flow produit des volumes de magnitude et de phase pour chacune des trois directions de flux à chaque cliché temporel du cycle cardiaque. Un angiogramme par contraste de phase tridimensionnel est obtenu à partir des trois volumes de phase par la relation :

$$M_i = \sqrt{x_i^2 + y_i^2 + z_i^2}$$

Où M_i est la magnitude du $i^{\text{ème}}$ voxel dans l'angiogramme et x_i , y_i et z_i sont les voxels qui contiennent les x, y et z composantes du flux(62). Cette reconstruction a un excellent SNR car les trois volumes sont combinés et les spins immobiles sont éliminés. Ce volume peut ensuite être visualisé grâce à des reconstructions multiplan qui sont des plans à travers le volume à un pixel d'épaisseur ou bien par des projections d'intensité maximale, c'est-à-dire des plans créés par la projection d'une pile de coupes du volume.

Les trois outils pour visualiser le flux liquidien dans un volume 4D sont les champs de vecteurs, les profils de flux et les trajectoires de particules (63, 64)(**Figure 13**). Les profils de flux (*streamlines*) sont des lignes tangentes aux vecteurs de vitesse d'une série de voxels à un instant. Un profil de flux représente la trajectoire qu'une particule prendrait si le champ de vitesses était invariable dans le temps. L'utilisateur peut choisir l'échelle de vitesse, l'instance temporelle et les limites spatiales des profils de flux. Les trajectoires de particules sont des profils de flux intégrés dans le temps. Ils représentent la véritable trajectoire d'une particule à flottabilité neutre dans un champ de vitesse variable dans le temps. L'utilisateur a le choix de l'origine des trajectoires (c'est-à-dire d'où est « lâchée » la particule) et des limites temporelles de la visualisation. Ces outils de visualisation sont complémentaires : les champs de vecteurs donnent une idée de la distribution des vitesses et sont plus fiables dans des régions de vitesse basse, alors que les profils et trajectoires donnent des représentations des variations temporelles et spatiales du flux à travers le volume(63). Ces outils donnent une vue nouvelle sur les patrons de flux physiologiques et pathologiques, tels que des flux vorticeux anormaux dans l'aorte sténosée ou anévrysmale(64).

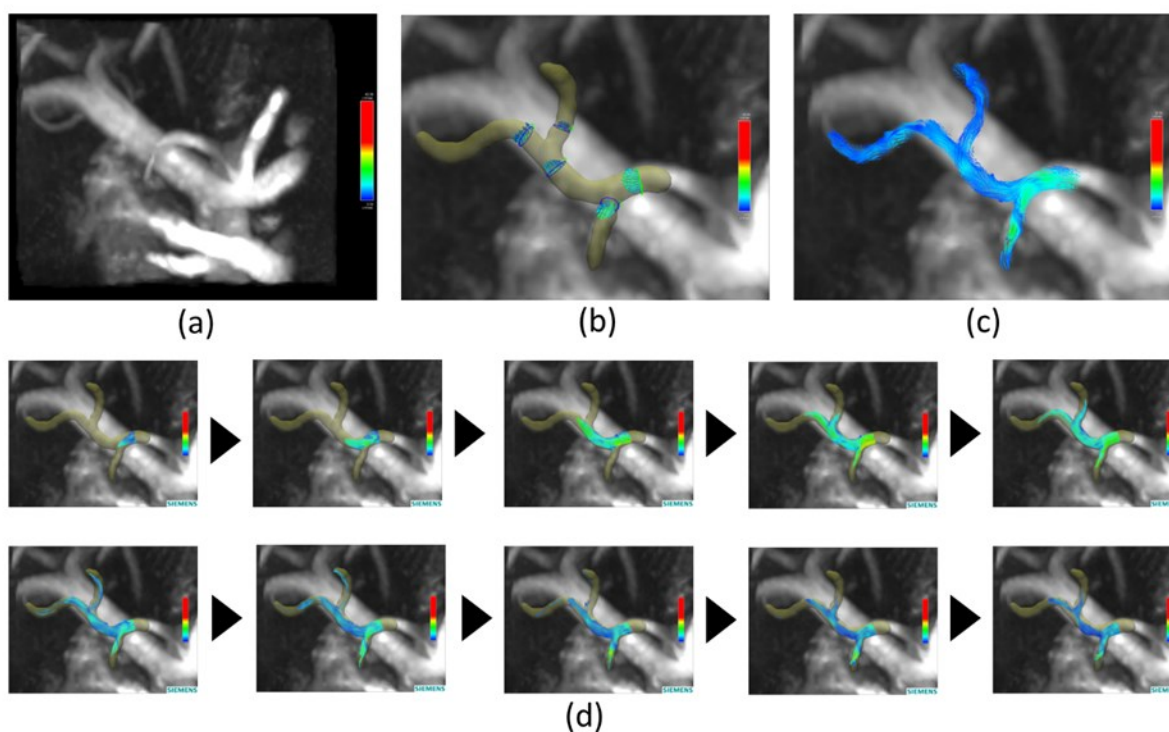
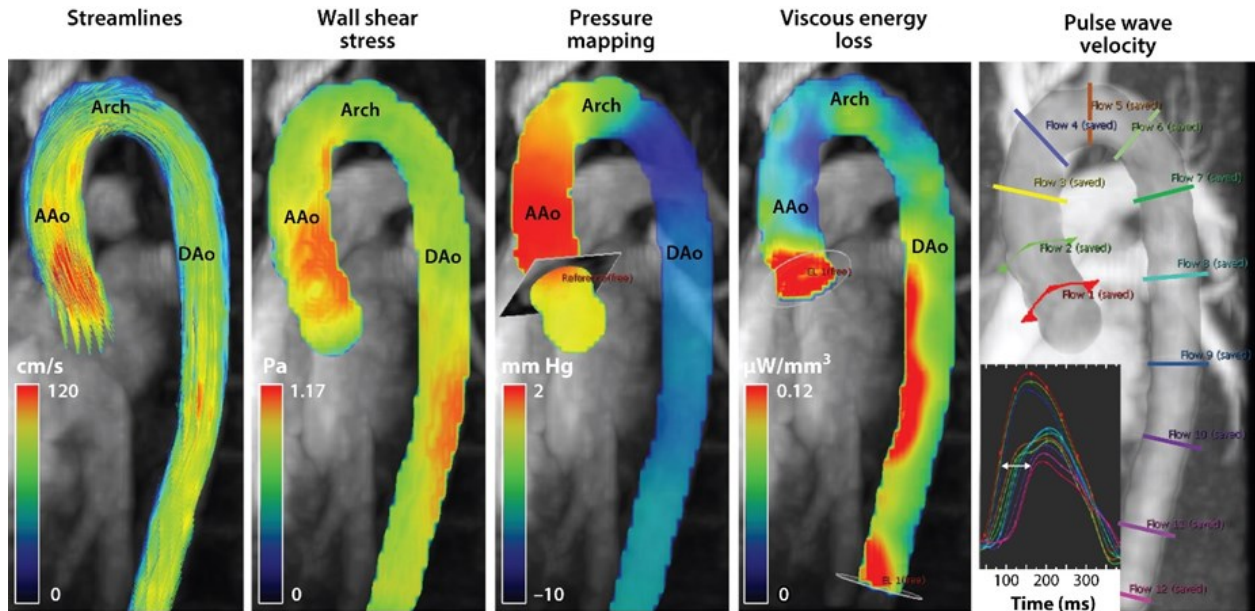


Figure 13 : L'analyse qualitative des données 4D. (a) La somme des trois volumes de phase donne un angiogramme par contraste de phase tridimensionnel du vaisseau. (b) Les vecteurs de flux dont l'échelle de taille et de couleur ainsi que la densité sont modifiables. (c) Les profils de flux (streamlines) donnent une intégration spatiale du champ de vélocité et représentent le trajet des particules si le flux était constant dans le temps. (d) Les tracés de particules sont une représentation des variations spatiotemporelles du flux comme si des particules à flottabilité neutre étaient lâchées dans le courant. Images tirées d'un volontaire sain du projet, analysées avec 4D Flow Demonstrator v2.4 (Siemens). Échelle de vélocité en cm/s.

L'analyse quantitative du flux en 4D flow est grandement bonifiée par rapport au 2D PC par la nature tridimensionnelle de l'information. Des plans transversaux peuvent être placés rétrospectivement sur la longueur du vaisseau d'intérêt pour mesurer les mêmes paramètres de débit qu'en 2D PC(33). Plusieurs paramètres avancés ont été dérivés du 4D flow(50), tels que les gradients relatifs de pression et l'énergie cinétique de turbulence(**Figure 14**), mais c'est la contrainte de cisaillement à la paroi (WSS pour *Wall Shear Stress*) qui a suscité le plus d'investigations. Le WSS induit par le flux sanguin est reconnu comme un facteur contributif aux pathologies vasculaires. Les sites avec WSS bas sont fortement corrélés à la transition des cellules endothéliales vers un phénotype athérogène, et donc sont des sites à risque d'athérosclérose(65).



Soulat G, et al. 2020. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 22:103–26

Figure 14 : Représentation des paramètres de flux avancés dérivés du 4D flow. Tiré de (2).

Le 4D flow est actuellement une des seules techniques qui permet d'estimer le WSS en mesurant le gradient spatial de vitesse du flux à la paroi(66). Par contre, le 4D flow sous-estime fortement WSS par rapport aux modèles de mécanique des fluides numériques (CFD pour *Computational fluid dynamics*), en raison de ses résolutions spatiales et temporelles relativement faibles, et nécessite une interpolation importante des données(66). Le 4D flow est donc plutôt utilisé pour révéler la distribution du WSS, quoique cette approche a été remise en question car la relation entre le WSS réel et mesuré varie de façon non-monotone selon la magnitude du WSS, la résolution spatiale, le VENC et l'exactitude de la segmentation du vaisseau(67)

Chapitre 3 - La mise en pratique du 4D flow

3.1 Applications Cardiovasculaires

Sténose aortique

L'échocardiographie (EC) est l'étalon d'or de l'évaluation clinique de la sténose aortique. L'EC permet aux cliniciens de classer sa sévérité grâce aux mesures tels que l'aire valvulaire aortique (AVA), la vitesse maximale du jet (V_{max}) et le gradient de pression transvalvulaire (GPTV)(68). Toutefois, l'EC ne donne qu'une mesure unidimensionnelle de la vitesse et nécessite que l'angle d'insonation soit inférieur à 15°. De plus, les mesures de débit sont calculées à partir d'une simplification de la chambre de chasse du ventricule gauche à un cercle et non une coupe transversale réelle. Ces éléments sont des sources reconnues d'erreur technique et de variabilité inter-opérateur. Le 2D PC unidirectionnel est une alternative qui donne des mesures plus fiables de débit grâce à la segmentation, mais il sous-estime la vitesse maximale lorsque le plan est placé en biais au jet (69). Le 2D PC avec encodage de vitesse tridimensionnel correspond mieux à l'EC pour les mesures de vitesse et de l'AVA(70). Le 4D flow était comparé à ces deux techniques dans une cohorte pédiatrique qui montrait que ses mesures de V_{max} se rapprochaient de celles de l'EC et ses débits étaient proches de celles du 2D PC (49). De plus, le 4D flow avait une meilleure concordance premièrement entre le V_{max} et l'AVA, et deuxièmement entre le GPTV et l'AVA que l'EC(71).

La bicuspidie de la valve aortique (BVA) est la pathologie valvulaire congénitale la plus fréquente, touchant environ 1 à 2% de la population(72). La complication la plus fréquente est la dilatation de l'aorte ascendante; lorsque celle-ci accompagne la bicuspidie aortique, cette dilatation s'appelle l'aortopathie bicuspidique(73). Les deux hypothèses principales derrière cette association sont les facteurs génétiques et les modifications rhéologiques produites par le patron de fusion des feuillets semilunaires(74). L'exploration de cette deuxième hypothèse a progressé grâce au 4D flow(75). Une des premières études du 4D flow en BVA montrait que la fusion des feuillets droits et gauche donnait lieu à un flux hélicoïdal droit et un jet vers la paroi droite-antérieure, alors que la fusion des feuillets droits et non-coronaires produisait un flux hélicoïdal

gauche avec un jet projeté sur la paroi gauche-postérieure(75). Ces changements de flux étaient ensuite corrélés à une augmentation significative du WSS par rapport aux témoins de même âge et taille de l'aorte(76). Ces travaux ont été ensuite confirmés dans des plus grandes études(77). Dans une cohorte de 571 sujets, van Ooij avait mesuré le WSS sur toute la surface de l'aorte thoracique, et a créé des atlas de la distribution du WSS pour quatre groupes : BVA gauche-droite (GD), BVA droite-non coronaire (DN), patients avec dilatation de l'aorte ascendante avec valve aortique tricuspide et témoins sains(78). Le WSS augmentait selon le type de BVA et était diminué chez les patients tricuspides avec dilatation. L'augmentation de la sévérité de la sténose augmentait le WSS indépendamment de la pathologie sous-jacente. Dans une cohorte de patients avec BVA opérés, l'analyse histologique des aortes ascendantes réséquées montrait que la distribution topographique du taux d'élastine de la média, ainsi que l'expression de métalloprotéinases était corrélée avec la distribution du WSS déterminé par 4D flow en préopératoire (79). Malgré cette corrélation, un lien de cause à effet n'a pas encore été établi par manque de cohorte longitudinale. D'autres biomarqueurs dérivés du 4D Flow, tels que l'énergie cinétique de turbulence(80), les gradients de pression relatives(81), et le déplacement du profil de flux(82) sont en investigation active.

Autres valvulopathies cardiaques

Le 4D flow est très prometteur pour l'évaluation des valvulopathies cardiaques, car une séquence peut couvrir l'intégralité du cœur et permet d'investiguer le flux à travers tous les valves et vaisseaux majeurs. Seulement quelques exemples issus de la littérature seront mentionnés ici.

L'insuffisance mitrale est la deuxième cause de valvulopathie cardiaque (83). Les indications de traitement chirurgical dépendent de son étiologie, la présence de symptômes, mais aussi des paramètres hémodynamiques qui reflètent les atteintes de la valve, du ventricule et l'oreillette gauche et des veines pulmonaires. Un volume régurgitant de plus de 40 ml ou 20 ml définit la régurgitation sévère dans les cas primaires et secondaires, respectivement(84). Le 4D flow a été proposé comme examen complémentaire à l'EC pour donner des mesures plus fiables en contexte de jets excentriques et flux complexes, mais peut sous-estimer le volume régurgitant selon le calcul utilisé(85). Les mesures quantitatives reposent sur la poursuite rétrospective de valve, et la segmentation de son anneau(86). Le volume régurgitant est soit dérivé directement du flux

régurgitant à la valve, soit calculé indirectement par la soustraction de l'efflux aortique systolique à l'afflux mitral diastolique, ce dernier étant plus reproductible(85). La mesure du volume régurgitant par 4D flow concorde mieux avec l'EC que le 2D PC(87).

L'insuffisance tricuspидienne est moins étudiée, mais les mesures avec des calculs similaires à l'analyse de l'insuffisance mitrale ont démontré une excellente reproductibilité et concordance avec le 2D PC et peut-être même des meilleures estimations du débit régurgitant que l'EC(88).

L'analyse de l'insuffisance aortique par 4D flow a montré une sensibilité de 100% et une spécificité de 98% pour la détection d'insuffisance au moins légère et une excellente concordance avec l'EC(89) et le 2D PC pour la mesure du débit régurgitant(90).

Coarctation

La coarctation est une maladie vasculaire congénitale qui est un rétrécissement de l'aorte située habituellement à la jonction de celle-ci avec le canal artériel. Elle induit un retentissement hémodynamique dépendamment du degré de sténose. Ses complications incluent des anévrysmes pré- et post-sténotiques, l'hypertension, l'insuffisance aortique, l'insuffisance cardiaque et la formation de circuits collatéraux(91). L'American Heart Association recommande l'angioplastie ou le déploiement d'endoprothèse chez des patients avec des gradients de pression supérieurs à 20 mm Hg(92). L'échographie est la première ligne des investigations, le cathétérisme invasif étant réservé aux gestes thérapeutiques. Le 4D flow a démontré une excellente corrélation avec le cathétérisme invasif pour les gradients de pression, et pourrait devenir un outil diagnostique de choix dans l'avenir(93). La mesure de fraction de circulation collatérale, c'est à dire la différence de débit entre l'aorte post-sténotique immédiate et distale, est un indice du retentissement hémodynamique et peut facilement être calculé avec 4D flow(45). Le 4D flow a aussi révélé des vortex pré et post-sténotique dans les aortes angulées (45).

Cardiopathies congénitales

Le 4D flow est utilisé couramment pour évaluer les patients avec cardiopathies congénitales comme les shunts intracardiaques, la tétralogie de Fallot, et des cœurs univentriculaires après l'opération de Fontan(94, 95). Dans les cas de retour veineux pulmonaire anormal, le 4D flow permettait de facilement repérer les trajectoires de flux de shunt, donnait des estimations de

shunt directs qui concordaient avec Q_s/Q_p (rapport débit systémique sur débit pulmonaire – indicatif de la sévérité du shunt), et une meilleure correspondance avec les mesures de shunt par volumétrie ventriculaire que le 2D PC(96). Pour l'évaluation de l'insuffisance de la valve pulmonaire dans les cas de tétralogie de Fallot réparée, le 4D flow donnait une meilleure corrélation entre le débit pulmonaire net et le débit aortique que le 2D PC. Les mesures de la fraction d'éjection du ventricule droit par 4D flow étaient plus fiables et plus rapides qu'avec le 2D PC (9 vs. 71 minutes en moyenne)(97). Le 4D flow a apporté des nouvelles perspectives sur le circuit cavopulmonaire de la circulation de Fontan qui est le site de complications tels que l'insuffisance de précharge cardiaque, les événements thromboemboliques et la congestion hépatique(98). En particulier, la géométrie du montage cavopulmonaire détermine la formation de patrons de flux favorables à la perte d'énergie cinétique, comme le flux hélicoïdal ou en vortex(99).

Dissection de l'aorte

Une dissection de l'aorte est une déchirure dans la média propagée par l'entrée de sang par une fenestration dans l'intima créant la formation d'une fausse lumière. Elle est associée à un risque élevé de mortalité en aigu, surtout lorsque le segment ascendant ou l'arche est impliquée en dissection de Stanford type A (100). La pierre angulaire du diagnostic et du suivi est l'angiographie par tomодensitométrie avec contraste: un examen rapide, sensible et à haute résolution spatiale. En contexte post-aigu, lorsque le patient est sous traitement médical pour une dissection distal à l'artère sous-clavière gauche (Stanford type B) ou post réparation du segment ascendant (Stanford type A) avec un reste de dissection distale, les facteurs de risque de dilatation aortique, de rupture, d'ischémie ou d'autres complications sont d'importance capitale(101). Le pronostic est défavorable en présence de fausse lumière (FL) perméable et de signes de pressurisation (101). Il est donc important de connaître la situation hémodynamique dans la vraie lumière (VL) et la FL. Dans ce contexte, le 4D flow a montré une meilleure sensibilité comparé à l'angiographie IRM à la détection des fenestrations du feuillet intimal chez des patients avec dissection de type B et un flux biphasique systolodiastolique à travers celles-ci(102). Une analyse sur toute l'aorte thoracique chez des patients avec dissection de type A post-réparation, de type B et des témoins a démontré une augmentation du flux inversé et de l'énergie cinétique

dans la VL de patients post-réparation de type A. Dans la FL, l'énergie cinétique était augmentée et la stase était diminuée chez les patients post-réparation de type A comparés au patients avec dissection type B(103). En dissection de type B, la fraction d'éjection de la FL (volume ressortant par la fenestration proximale en diastole divisée par le volume entrant en systole) et le gradient de pression entre la racine de l'aorte et l'extrémité distale de la FL, deux biomarqueurs dérivés du 4D flow, étaient indépendamment corrélés à la progression du diamètre aortique(104).

3.2 Applications vasculaires cérébrales

Les investigations de la circulation cérébrovasculaire sont particulièrement bien servies par le 4D flow, car il permet de capturer simultanément les artère carotides, vertébrales et intracrâniennes et d'analyser leur flux de manière tridimensionnelle. Le défi du 4D flow cérébrovasculaire est le petit calibre des vaisseaux d'intérêt, mais contrairement au thorax et à l'abdomen, il n'y a pas de mouvements respiratoires et le FOV est plus restreint, ce qui permet des acquisitions rapides et de haute résolution spatiale. Actuellement, une acquisition hautement accélérée à résolution spatiale 0.5 mm³ isotropique à 7T a été proposée pour la caractérisation des anévrismes cérébraux(105). Le 4D flow cérébrovasculaire est présentement moins développé qu'en cardiovasculaire, mais l'importante activité de recherche dans ce domaine justifie sa mention ici.

Analyse des vasculopathies cérébrales

La pulsatilité artérielle, mesurée par l'indice de pulsatilité (IP), l'indice de résistivité (IR) et la vitesse de l'onde pulsatile (VOP), témoigne la diminution de la compliance vasculaire liée à l'âge. Elle est un facteur impliqué dans la leucoaraïose (106) et la démence d'Alzheimer(107). Dans une cohorte de 33 patient âgés entre 70 et 91 ans, l'analyse simultanée de milliers d'artères intracérébrales distales par 4D flow a montré une corrélation significative entre l'âge et l'IP ($R = 0.43$, $P = 0.012$) et l'IR ($R = 0.4338$, $P = 0.027$), qui était meilleure que celle avec la mesure par 2D PC des vaisseaux proximaux(108). Dans une cohorte de 89 patients imagés dans l'immédiat d'un accident cérébrovasculaire ou accident ischémique transitoire, la pulsatilité du flux mesuré avec 4D flow à l'artère carotide interne et à l'artère cérébrale moyenne au niveau M1 étaient associés

à une augmentation des hyperintensités de la matière blanche et le déclin cognitif à un an(109). La VOP mesurée par 4D flow de haute résolution temporelle était évaluée chez 160 sujets, dont des patients avec démence d'Alzheimer, avec trouble neurocognitif mineur, avec des témoins appariés pour l'âge et avec des individus d'âge moyen avec ou sans le gène d'apolipoprotéine E4 (APOE4), un facteur de risque connu pour la maladie d'Alzheimer(110). La VOP était significativement plus élevée chez les patients avec Alzheimer qu'avec trouble neurocognitif mineur et encore plus élevée que chez les témoins. Il était aussi plus élevé chez les sujets sains d'âge moyen positifs pour APOE4, signifiant que le VOP est un biomarqueur fortement associé avec la maladie d'Alzheimer et ses facteurs de risque.

Tel que mentionné dans les chapitres précédents, le WSS est impliqué dans la localisation des plaques d'athérosclérose. La bifurcation carotidienne est un site d'intérêt particulier pour l'étude de cette relation. Une étude précoce 4D flow de Markl de 64 bifurcations saines et 17 bifurcations avec sténose modérée ($48\pm 6\%$) ou post-endartériectomie a caractérisé les relations entre la géométrie intrinsèque, la sténose et le statut post-chirurgical avec la distribution du WSS et de l'index d'oscillation de cisaillement (OSI pour *oscillatory shear index*)(111). La tortuosité et l'angle de la bifurcation étaient positivement corrélés avec un WSS et un OSI favorable à l'athérosclérose. Les patients avec des sténoses avaient un déplacement en distalité des facteurs hémodynamiques défavorables. Le 4D flow était exploité par Zarrinkoob pour déterminer l'impact de la sténose carotidienne sur les circuits collatéraux intracrâniens, entre autres le cercle de Willis(112). À travers des mesures de débit à 19 segments artériels chez 38 patients avec sténose ou occlusion symptomatique de l'artère carotide interne, ils avaient établi que l'apport controlatéral était plus important pour l'artère cérébrale antérieure du côté atteint qu'à l'artère cérébrale moyenne, et que le débit dans l'artère cérébrale moyenne ipsilatérale était indépendante du degré de sténose ($>70\%$ vs. $<70\%$). La même analyse pré- et post-endartériectomie chez 19 patients a montré un gain de débit cérébral total de 15%, et la normalisation des débits dans les artères carotides internes bilatérales, basilaires, cérébrales moyennes et antérieures ipsilatérales(113). Finalement, le 4D flow a même caractérisé les impacts hémodynamiques des sténoses intracrâniennes(114). Ces séquences à double-VENC et à haute résolution spatiale permettent de mesurer les accélérations et les chutes de pression au niveau de ces petites lésions.

Anévrismes cérébraux

Les anévrismes intracérébraux non-rompus sont très prévalents (3-5% de la population) et sont une trouvaille incidente fréquente, mais leur évolution naturelle et les facteurs prédictifs de rupture proposés (âge, sexe, hypertension, tabac, localisation, morphologie, etc.) restent insuffisants pour décider si une intervention prophylactique serait justifiée(115). La somme des études par CFD évoquent des associations importantes entre les facteurs hémodynamiques et l'évolution des anévrismes, notamment le WSS(116). Un concept prévalent est qu'il existe deux mécanismes de dilatation impliquant le WSS : 1. Le WSS élevé amorcerait un remodelage par les cellules endogènes de la paroi et 2. Le WSS bas serait promoteur de cascades inflammatoires locaux semblables à ceux de l'athérosclérose(116). L'approche par CFD est imparfaite en raison des simplifications du circuit, tels que la prescription d'un vaisseau rigide et des conditions limites de flux uniformes. En revanche, l'approche 4D flow permet de mesurer directement le WSS in-vitro et in-vivo(117). Le 4D flow sous-estime la magnitude du WSS en fonction de sa résolution spatiale, mais qualitativement l'orientation et la distribution des vecteurs du WSS à la surface endoluminale sont en accord avec le CFD (118, 119). Récemment, dans une cohorte de 59 patients avec anévrisme latéral, l'angle d'entrée du flux était positivement associé avec un débit, une vitesse moyenne et un WSS moyen plus élevés, en plus d'une augmentation du rehaussement de paroi après injection de gadolinium – un signe d'inflammation de la paroi anévrismale(120). Malgré la nature expérimentale du 4D flow dans ce contexte, les avancées en résolution spatiale et accélération de l'acquisition en font un outil prometteur(105).

Malformations artérioveineuses

Les malformations artérioveineuses cérébrales sont associées avec un risque hémorragie significatif et seraient responsables d'environ 2 à 4% des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques annuellement(121). Actuellement, l'angiographie conventionnelle est la technique privilégiée pour analyser qualitativement le flux artérioveineux et informe les décisions thérapeutiques. Le 4D flow a été identifié comme une source potentielle de données quantitatives pouvant contribuer à une meilleure compréhension de cette entité. Notamment, une augmentation du débit des artères nourricières et des veines drainantes du nidus mesurés

par 4D flow ont été corrélés avec un grade de Spetzler-Martin plus élevé(122). Étant donné que les circuits des malformations sont complexes et interconnectés, une approche d'analyse hémodynamique systématique avec des réseaux de distribution de flux était validée in-vitro et in-vivo pour améliorer la caractérisation de ces lésions par 4D flow(123).

3.3 Application Abdominales

L'angiographie par tomodensitométrie (angio TDM) et l'échographie sont les outils privilégiés pour l'exploration vasculaire abdominale. Grâce à sa haute résolution spatiale, sa rapidité d'acquisition et son applicabilité très étendue, l'angio TDM est l'étalon d'or pour les investigations des vaisseaux splanchniques(124). Ses faiblesses principales sont l'administration de contraste (impliqué dans la néphropathie à contraste), la radiation ionisante et l'absence de mesures hémodynamiques. L'échographie comble les limites de l'angio TDM en apportant des mesures hémodynamiques, en évitant la radiation et le contraste iodé. C'est l'examen non-invasif de référence pour évaluer les freins hémodynamiques par exemple en sténose artérielle rénale et pour mesurer les débits de certains vaisseaux splanchniques tel l'artère hépatique. Comme dans tous les applications de l'échographie, elle souffre de variabilité interobservateur, ne mesure qu'une direction de vitesse et sa pénétration est limitée dans l'abdomen, particulièrement chez les sujets adultes(125). Le 2D PC est une alternative moins variable et plus reproductible comparé à l'échographie pour les mesures hémodynamiques hépatiques mais requiert toutefois un opérateur expérimenté pour placer des plans double-obliques orthogonaux au vaisseaux d'intérêt(126). Chaque acquisition est en apnée; ceci exclut certains patients et mène à un alignement variable entre chaque acquisition. Cette approche allonge considérablement la séance d'acquisition. Dans ce contexte, le 4D flow a un important attrait car il couvre l'ensemble du réseau splanchnique en un volume reproductible et facile à placer, puis son analyse rétrospective facilite la caractérisation des vaisseaux tortueux.

Validation du 4D flow

L'abdomen présente plusieurs défis aux mesures valides par 4D flow. Les organes abdominaux sont sujet au mouvement respiratoire, qui varie selon l'organe; par exemple la relation entre le

mouvement diaphragmatique et hépatique est de 1:1 alors qu'elle est de 1:0.6 pour les reins, vraisemblablement dû à leur localisation rétropéritonéale(55). Les vaisseaux abdominaux présentent un grand éventail de diamètres et de vitesses, des défis importants pour la détermination de la résolution spatiale et du VENC, respectivement. Les dimensions importantes de l'abdomen imposent un FOV plus extensif, au coût de la résolution spatiale. On retrouve dans la littérature 3 types de séquences 4D flow abdominal: Cartésienne, radiale et spirale (**Tableau 1**). Les séquences Cartésiennes acquièrent un FOV en pavé, orienté selon les vaisseaux d'intérêt avec une résolution spatiale anisotrope. Elles sont accélérées avec GRAPPA ou k-t GRAPPA à des facteurs atteignant R = 8(127). En revanche, les séquences radiales (PC-VIPR) sont très avantageuses en abdominal car elles couvrent un FOV sphérique extensif avec une haute résolution spatiale isotrope dans un TA aux alentours de 10 minutes. Finalement, les séquences spirales sont similaires aux Cartésiennes en termes de forme de FOV et de résolution spatiale, mais sont accélérées au tel point qu'elles peuvent être exécutées en une seule apnée(41, 128).

	Cartésienne	Radiale (PC-VIPR)	Spirale
Compagnie	Siemens, Phillips	General Electric	Siemens
Forme du FOV	Pavé	Sphère	Pavé
Dimensions des voxels (mm)	0.68-2.60x0.68-3.90x1.00-5.00	1.00-1.40 isotropique	1.30-2.50x1.30-2.50x2.50-5.00
Résolution temporelle	41.6-117.6 ms	12-20 phases/cycle	66-71 ms
Temps d'acquisition (mm:ss)	03:11 - 22:46	09:00-12:00	00:22
Références	(41, 46-48, 127, 129-146)	(145, 147-157)	(41, 128, 158)

Tableau 1 : Paramètres typiques pour les séquences Cartésiennes, radiales et spirales utilisées en 4D flow abdominal.

Les mesures anatomiques et hémodynamiques du 4D flow abdominal ont été validées extensivement contre l'échographie Doppler(46, 47, 129, 130, 156, 159), le débitmètre Doppler(151), le 2D PC(41, 46, 136, 139, 155, 156), le CFD(152, 154, 155), l'angiographie IRM(131, 147), l'angiographie TDM (138) et l'angiographie invasive(133, 137, 140, 143). Le principe de

conservation de masse a été appliqué au 4D flow pour évaluer la cohérence des mesures de débit à la confluence et bifurcation porte, la division cœliaque ainsi qu'à d'autres sites(41, 48, 127, 134, 135, 138, 139, 145, 148, 149, 158).

Les séquences 4D flow sont difficiles à comparer entre-elles à cause de la variabilité des paramètres utilisés dans les études. Toutefois, on remarque quelques points saillants:

- Les séquences Cartésiennes et radiales donnent une excellente visibilité de la majorité des vaisseaux artériels et veineux splanchniques, mis à part le rameau gauche de la veine porte(46, 48, 130, 132, 147). La visualisation est améliorée par l'administration de contraste endoveineux et l'utilisation judicieuse des ajustements anti-aliasing et anti-bruit dans le post-traitement des images(135).
- Le 4D flow et le 2D PC donnent des valeurs de vitesse maximale et moyenne inférieures et des aires transversales supérieures à l'échographie Doppler(46, 47, 130).
- Le 4D flow sous-estime les vitesses et surestime l'aire transversale par rapport au 2D PC, quoique cette différence est plus prononcée pour les séquences Cartésiennes que spirales(41, 136). Cette erreur diminue lorsque l'acquisition est en apnée car elle minimise les artefacts de dédoublement. Ceci est davantage un problème avec la résolution temporelle basse qu'avec la résolution spatiale basse et pour les artères plus que pour les veines splanchniques(48).
- La cohérence interne du 4D flow est excellente. Roldan-Alzate avait rapporté une erreur relative de débit de $3.9 \pm 4.2\%$ sur trois plans consécutifs dans la veine porte, de $5.9 \pm 2.5\%$ à la confluence porte, de $5.8 \pm 3.1\%$ à la bifurcation porte pour la séquence radiale(148). Stankovic avait rapporté des mesures légèrement moins cohérentes avec l'approche Cartésienne(48). Au niveau artériel, l'erreur à la division du tronc cœliaque était de $1.3 \pm 17.3\%$ (48), $10.7 \pm 9.0\%$ et $21.7 \pm 21.6\%$ (134). Les mesures de débit à travers des lits capillaires (tels que $Q_{\text{artère cœliaque}} + Q_{\text{artère splénique}} = Q_{\text{veine porte}}$ et $Q_{\text{Aorte supra-rénale}} = Q_{\text{VCI supra-rénale}}$) sont moins cohérentes(158).
- Certains auteurs avaient choisi d'acquérir plusieurs séquences de VENC différents(134, 138, 139, 145, 149, 150, 157) ou même des séquences à double-VENC(134, 158) pour éviter l'aliasing et pour optimiser le rapport vitesse-bruit en tenant compte des écarts de

vélocité entre les artères et les veines, des changements de débit pré- et postprandiales et pré- et post-TIPS.

Cirrhose

L'apport sanguin au foie provient à 80% de la veine porte et à 20% de l'artère hépatique. La veine porte draine la majorité du tube digestif, ainsi que la rate, le pancréas et la vésicule biliaire, permettant au foie de métaboliser les nutriments et de neutraliser les toxines ingérés avant qu'ils rejoignent la circulation systémique par les veines sus-hépatiques(160). En raison de cet emplacement stratégique, les pathologies hépatiques ont des conséquences importantes sur la dynamique du flux splanchnique(125). La cirrhose est la fibrose irréversible du foie et constitue la 13^{ème} cause de décès au monde(161). Elle est le résultat d'insultes hépatocellulaires chroniques provenant entre autres de l'alcool, des hépatites virales B et C et de l'obésité. L'hypertension porte découle de l'augmentation de la résistance vasculaire au niveau sinusoidal par des mécanismes statiques (fibrose) et vasoconstrictifs locaux. Elle est responsable de complications majeures qui signalent la cirrhose décompensée : ascite, péritonite bactérienne, hypersplénisme, et les shunts porto-systémiques dont les varices œsophagiennes et gastriques qui peuvent évoluer vers des saignements mortels(161). Le 4D flow offre une nouvelle vitrine dans ces entités cliniques.

L'hyperémie porte post-prandiale est une réponse physiologique au repas qui est nettement atténué chez le patient cirrhotique. Gaiani avait établi par échographie Doppler que le calibre et le débit porte basal des patients cirrhotiques dépassait celui des témoins sains(162). Cependant, une heure après un repas, les témoins avaient une augmentation de calibre, de vélocité et de débit porte de 14%, 24%, et 59% respectivement, alors que ces changements étaient négligeables chez les patients. Ludwig et collègues avaient ensuite démontré que l'hyperémie post-prandiale était inversement corrélée à la classe de *Child-Pugh* et à la présence de varices œsophagiennes : l'accroissement de débit était de 22-24%, 49% et 65% chez les patients avec varices, les patients sans varices et les sujets sains, respectivement(163). Ces constatations laissaient suspecter que l'afflux veineux post-prandial était redirigé vers les collatérales porto-systémiques à cause de la résistance hémodynamique du foie cirrhotique(162-164). Parmi les premières investigations au

4D flow, Stankovic et Frydrychowicz avait décelé chez les sujets cirrhotiques le flux hépatofuge dans la veine porte et la reperméabilisation de la veine ombilicale(46, 147). Roldán-Alzate avait exploité le grand FOV du 4D flow pour mesurer simultanément l'hémodynamique des artères et veines splanchniques avant et après un repas standardisé(149). L'aorte supra-cœliaque (AoSC), l'artère mésentérique supérieure (AMS), la veine mésentérique supérieure (VMS) et la veine porte (VP) voyaient augmenter leur débit en post prandial, alors que celui-ci diminuait dans l'artère hépatique (AH) ainsi que dans la veine splénique (VS). Ces variations étaient atténuées chez les patients avec hypertension porte, mais ces derniers avaient une augmentation notable du débit dans la veine azygos (VA). Le même auteur a investigué d'avantage la variabilité pré- et postprandiale, journalière et diurne de l'hémodynamie splanchnique à travers six acquisitions 4D flow : avant et après le déjeuner, avant et après le dîner, à 16h et avant le déjeuner une semaine après(157). Là-encore, l'hyperémie chez les patients avec hypertension porte était atténuée aux deux repas, mais le débit basal à 16h était relativement élevée, signalant un débit basal important(157).

Les mesures hémodynamiques riches du 4D flow ont amorcé la recherche de nouveaux biomarqueurs de la cirrhose et de ses complications. Higaki avait associé un indice de fibrose hépatique basée sur la morphologie du foie, le ratio aspartate transaminase/plaquettes et l'index Fibrose-4 avec la distribution du débit porte entre les rameaux gauche (VPG) et droits (VPD) ainsi qu'avec le volume relatif des lobes droit, gauche et caudé(146). Un stade de fibrose plus avancé était associé avec un calibre décroissant de la VPD, un débit croissant de la VPG en même temps qu'une hypertrophie du lobe gauche et caudé aux dépens du lobe droit. Keller avait proposé de diagnostiquer l'hypersplénisme avec un indice de fonction splénique dérivé du débit artériel, veineux, et du volume splénique ainsi que le pourcentage du débit porte collatéral mesurés avec 4D flow(135). Les débits collatéraux, artériels, veineux et le volume splénique étaient inversement corrélés avec le taux sérique de plaquettes. L'indice de fonction splénique avait une aire sous la courbe de 1.00 à l'analyse *Receiver Operating Curve* et une sensibilité et spécificité de 100% pour l'hypersplénisme sévère (plaquettes < 50 x 10³/μL). Motosugi avait associé les mesures 4D flow avec le risque d'hémorragie varicel stratifié par endoscopie(153). Il avait effectué des mesures de débit à la VA, la VS au hile splénique (VS_{hile}), la VS avant la confluence spléno-mésentérique

(V_{SM}), la VMS, la VP à la confluence spléno-mésentérique (V_{PSM}) et la VP au hile hépatique ($V_{P_{hile}}$) et calculé deux indices de débit collatéral :

$$\text{Fraction de changement du débit VP} = \frac{V_{P_{hile}} - (VMS + V_{SM})}{VMS + V_{SM}}$$

$$\text{Fraction de changement du débit VS} = \frac{V_{SM} - V_{hile}}{V_{hile}}$$

Ces indices quantifient le degré de flux collatéral à la VP et à la VS, respectivement. Le débit de la VA supérieure à 0.1L/min et une fraction du changement de débit du VP négative étaient les seuls prédicteurs indépendants pour les varices de haut risque, avec des rapports de cotes (RC) de 15.75 et 30.25, respectivement.

Les traitements de l'hypertension porte par *Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt* (TIPS), des collatérales porto-systémiques par *Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration* (BRTO) des varices gastriques et la transplantation du foie ont été investigués par 4D flow(129, 132, 133, 136, 137, 140, 141, 143, 144, 150, 152, 165). Le TIPS est un conduit entre une branche intra-hépatique de la veine porte et une veine sus-hépatique crée par le placement endovasculaire d'un stent dans le but de décompresser l'hypertension porte. Ses indications principales sont l'hémorragie varicielle et l'ascite réfractaire, alors que les contre-indications incluent l'encéphalopathie hépatique et l'insuffisance cardiaque(166). Malgré l'amélioration des stents, les TIPS ont une perméabilité primaire de 74%, 62% et 50% à 2, 4 et 6 ans, justifiant un suivi clinique longitudinal(167). La vérification de la perméabilité du stent à une semaine post procédure avec échographie Doppler est la norme, mais serait moins pertinente dans le suivi longitudinal, car sa concordance avec la vénographie invasive n'est que de 53%(168). Les trouvaillles à l'échographie suggestifs de dysfonction du TIPS sont une vélocité de < 40 cm/s dans la veine porte ou de <60 cm/s ou >200 cm/s dans le stent(168). Le 4D flow est une alternative qui permet d'interroger simultanément toute la longueur du stent ainsi que les vaisseaux en amont et en aval(129). Stankovic avait comparé les mesures 4D flow 24 heures avant et 4 semaines après le placement du TIPS chez 11 patients(132). Il constatait une augmentation significative de 284%, 50% et 43% du débit dans la VP, l'AH et l'AMS post-TIPS. L'augmentation absolue était de 739 à 1164 ml/min de la perfusion hépatique totale. Quatre-vingt deux pourcent des patients avaient

des vitesses de 58 à 194 cm/s dans le stent, et les deux patients avec vitesses inférieures à 50 cm/s avaient une dysfonction de TIPS éventuellement prouvée par mesure invasive du gradient porto-systémique. Bannas démontra l'absence de changement significatif de débit splanchnique entre deux et 12 semaines post-TIPS(150). Le 4D flow avait même permis d'identifier une fistule artérioveineuse porte comme cause d'un cas d'ascite réfractaire après TIPS. Owen évalua la faisabilité clinique du 4D flow dans une cohorte de 23 patients(137). Le 4D flow réussit chez 16 (69.6%). Trois patients étaient des vrais positifs de sténose intra-stent confirmées par vénographie, sept étaient des vrai-négatifs et six étaient des faux-positifs. À part le TIPS, le 4D flow a servi à identifier les varices et à quantifier les résultats de leur traitement endovasculaire. Keller avait exploité le 4D flow pour identifier le site d'une fistule artérioveineuse spléno-splénique puis de confirmer la normalisation des paramètres des AH et AS post embolisation(133). Hyodo a utilisé le 4D flow dans deux cas pour quantifier des collatérales porto-systémiques associés à de l'encéphalopathie hépatique, puis a constaté la reprise du flux hépatopète après leur embolisation(140). Hamasaki a évalué 10 patients conjointement avec le 4D flow et la vénographie invasive avant et après l'ablation de collatérales porto-systémiques avec la technique BRTO(143). Le 4D flow identifiait le changement du flux hépatofuge à hépatopète dans 70% à 100% des cas et repérait une augmentation significatives des débits dans la VP et la VS. Finalement, dans le contexte de la transplantation hépatique, le 4D flow a été combiné à la CFD pour modéliser les changements post-hépatectomie chez le donneur vivant(152), mesurer le débit dans des shunts réno-portes(165) et mésentérico-portes(144) et l'effet du déploiement d'un stent dans la veine porte(141).

Pathologies artérielles

L'utilisation du 4D flow pour les artères splanchniques concerne essentiellement l'ischémie mésentérique chronique (IMC) et les anévrismes des arcades pancréatico-duodénales (AAPD) (131, 138, 139, 145, 155, 156, 159). L'IMC est un syndrome caractérisé par une douleur abdominale diffuse et sévère qui débute environ 20 minutes après un repas. L'IMC est due à des sténoses des artères splanchniques qui produit une restriction de l'hyperémie postprandiale normale de l'intestin grêle. Les patients développent une aversion pour la nourriture

accompagnée puis de la perte pondérale(169). L'IMC est associée aux sténoses de l'AC et de l'AMS, mais celles-ci sont fréquentes alors que l'IMC est rare : chez 553 sujets asymptomatiques âgés, 17.5% avaient une sténose d'une artère viscérale, dont 15% de l'AC seule, 1.3% de l'AC et de l'AMS et 0.9% de l'AMS seule(170). Les vitesses systolique et diastolique du flux dans l'AC et l'AMS à échographie Doppler ont une sensibilité de 70%-90% pour l'IMC(169). L'angiographie par TDM et par IRM sont des modalités diagnostiques alternatives, mais l'angiographie conventionnelle reste l'étalon d'or pour caractériser ces sténoses(169). Là-encore le 4D flow peut apporter de l'information anatomique et fonctionnelle de façon non-invasive. Siedek avait démontré une excellente concordance entre l'angiographie TDM et le 4D flow pour le degré de sténose (erreur absolue : AC $7.2 \pm 7.1\%$; AMS $3.5 \pm 4.2\%$). Les vitesses maximales et moyennes étaient significativement plus élevées. Les vaisseaux atteints avaient une tendance vers un débit diminué et une augmentation significative du WSS au site de sténose de grade moyen(138). Sugiyama a combiné le 4D flow avec le CFD pour déterminer que l'emplacement idéal d'un plan de mesure 2D PC ou 4D flow sur l'AMS était distal à la courbure de l'AMS, car cette courbure est le site de turbulence significative(155). Barrientos compara l'état hémodynamique post-prandial de six témoins avec six patients atteints de CMI symptomatique(139). Les augmentations physiologiques de débit post-prandiaux dans l'AMS, la VMS et la VP étaient nettement amorties chez les patients IMC. Roberts étudia 20 témoins et 19 patients suspectés de CMI, dont six avaient un diagnostic confirmé par imagerie (CMI+) et 13 étaient négatifs à l'imagerie (CMI-)(145). Les augmentations post-prandiales de débit étaient fortement abaissées chez les patients CMI+ comparés aux témoins dans la VP (20.4% vs. 56.7%), la VMS (49.2% vs. 132%) et l'AMS (25.1% vs. 98.8%) alors qu'ils étaient similaires entre les témoins et les patients CMI-. Les angiogrammes par 4D flow démontraient fidèlement la vascularisation collatérale.

Les AAPD représentent seulement 2% des anévrismes viscéraux, mais leur rupture a un taux de mortalité de 50%. Cinquante à 80% des cas sont associés à la sténose de l'AC qui induit un flux rétrograde de l'AMS par les APD(171). Mano avait étudié par 4D flow cinq patients avec sténoses de l'AC accompagnés d'AAPD et sept témoins(131). Dû à leur débit nettement augmenté, les arcades pancréatico-duodénales (APD) étaient visibles seulement chez les patients. La direction du flux dans les artères hépatiques communes et les APD étaient inversés. Le OSI était élevé à la

fois dans les AAPD que les APD. Shibasaki rapportait une patiente avec un syndrome du ligament arqué médian qui subit un relâchement de ce dernier dans le contexte d'une résection d'insulinome(159). En post-opératoire, le 4D flow permettait de constater un rétablissement du flux antérograde et la diminution du WSS dans l'APD dilatée.

Chapitre 4 – Article

Avant-propos

Je suis le co-premier auteur cette étude intitulée « Assessment of hepatic arterial hemodynamics with 4D flow MRI: In-vitro analysis of motion and spatial resolution related error and in-vivo feasibility study in 20 volunteers »(172). J'ai revu la littérature, conçu le protocole de recherche, effectué les expériences in-vitro et in-vivo, analysé les données et écrit le manuscrit. Cyril Tous a obtenu la séquence expérimentale, le logiciel prototype de Siemens, l'approbation éthique pour les expériences humaines, a révisé le manuscrit et m'as appris l'utilisation de la console du scanner IRM. Ning Li a fabriqué la plateforme mobile du fantôme, a contribué aux expériences et à la révision du manuscrit. Tim Bomberna et Charlotte Debbaut ont fourni le fantôme réaliste de l'artère hépatique et les conditions hémodynamiques réalistes. Ning Jin a été consultée pour l'utilisation de la séquence expérimentale. Maxime Barat a participé à l'analyse des images et a révisé le manuscrit. Gerald Moran et An Tang ont révisé le manuscrit. Gilles Soulez a supervisé le projet et révisé le manuscrit.

Les objectifs principaux de l'étude étaient :

1. Déterminer la précision in-vitro des mesures hémodynamiques par 4D flow en fonction de la résolution spatiale et de la fenêtre d'acceptation du navigateur dans un fantôme réaliste de l'artère hépatique avec mouvement respiratoire.
2. Déterminer la faisabilité in-vivo d'imager l'artère hépatique propre et ses branches.
3. Comparer les mesures par 4D flow de l'artère hépatique commune, l'artère hépatique propre et l'artère gastroduodénale à ceux pris avec 2D PC en apnée.

Assessment of hepatic arterial hemodynamics with 4D flow MRI: In-vitro analysis of motion and spatial resolution related error and in-vivo feasibility study in 20 volunteers

Ivan P Dimov^{1,2*}

Cyril Tous, PhD^{1*}

Ning Li, PhD¹

Maxime Barat, MD^{1,2,3}

Tim Bomberna, MSc^{4,5}

Charlotte Debbaut, PhD^{4,5}

Ning Jin, PhD⁶

Gerald Moran, PhD⁷

An Tang, MD, MSc, FRCPC^{1,3,8}

Gilles Soulez, MD, MSc, FRCPC^{1,3,8}

*Equal contribution

Affiliations:

1. Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada;
2. Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.
3. Department of Radiology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada
4. IBiTech-Biommeda, Department of Electronics and Information Systems, Ghent University, Ghent, Belgium.
5. Cancer Research Institute Ghent (CRIG), Ghent, Belgium.
6. Cardiovascular MR R&D, Siemens Medical Solutions USA, Inc., Cleveland, Ohio, USA.
7. Siemens Healthineers Canada, Oakville, ON, Canada.
8. Department of Radiology, Radiation Oncology and Nuclear Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

Institution from which the work originated:

Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)
900, rue Saint-Denis (Tour Viger) Montréal, QC, Canada, H5B 1B2

Article:

Dimov IP, Tous C, Li N, Barat M, Bomberna T, Debbaut C, et al. Assessment of hepatic arterial hemodynamics with 4D flow MRI: in vitro analysis of motion and spatial resolution related error and in vivo feasibility study in 20 volunteers. *European Radiology*. 2022;32(12):8639-48

<https://doi.org/10.1007/s00330-022-08890-5>

Journal: *European Radiology* (publié le 22 juin 2022)

Reproduced with permission from Springer.

Abstract

Objectives: To assess the ability of four-dimensional (4D) flow MRI to measure hepatic arterial hemodynamics by determining the effects of spatial resolution and respiratory motion suppression *in vitro* and its applicability *in vivo* with comparison to two-dimensional (2D) phase-contrast MRI.

Methods: A dynamic hepatic artery phantom and 20 consecutive volunteers were scanned. The accuracies of Cartesian 4D flow sequences with k-space reordering and navigator gating at four spatial resolutions (0.5- to 1-mm isotropic) and navigator acceptance windows (± 8 to ± 2 mm) and one 2D phase-contrast sequence (0.5-mm in-plane) were assessed *in vitro* at 3T. Two sequences centered on gastroduodenal and hepatic artery branches were assessed for intra- and interobserver agreement and compared to 2D phase-contrast.

Results: *In vitro*, higher spatial resolution led to a greater decrease in error than narrower navigator window (30.5 to -4.67% vs -6.64 to -4.67% for flow). *In vivo*, hepatic and gastroduodenal arteries were more often visualized with the higher resolution sequence (90 vs 71%). Despite similar interobserver agreement ($\kappa = 0.660$ and 0.704), the higher resolution sequence had lower variability for area (CV = 20.04 vs 30.67%), flow (CV = 34.92 vs 51.99%) and average velocity (CV = 26.47 vs 44.76%). 4D flow had lower differences between inflow and outflow at the hepatic artery bifurcation ($11.03 \pm 5.05\%$ and $15.69 \pm 6.14\%$) than 2D phase-contrast ($28.77 \pm 21.01\%$).

Conclusion: High-resolution 4D flow can assess hepatic artery anatomy and hemodynamics with improved accuracy, greater vessel visibility, better interobserver reliability and internal consistency.

Medical Subject Headings (MeSH) Keywords:

Magnetic Resonance Imaging, Cine; Hemodynamics; Radiographic Image Interpretation, Computer-Assisted; Splanchnic Circulation; Imaging, Three-Dimensional

Key points:

1. Motion-suppressed Cartesian four-dimensional (4D) flow MRI with higher spatial resolution provides more accurate measurements even when accepted respiratory motion exceeds voxel size.
2. 4D flow MRI with higher spatial resolution provides substantial interobserver agreement for visualization of hepatic artery branches.
3. Lower peak and average velocities and a trend toward better internal consistency were observed with 4D flow MRI as compared to 2D phase-contrast.

Abbreviations

2DPC	two-dimensional phase-contrast
CHA	common hepatic artery
PHA	proper hepatic artery
GDA	gastroduodenal artery
LHA	left hepatic artery
RHA	right hepatic artery
MPE	mean percent error
0.5iso	0.5-mm isotropic resolution 4D flow
0.6iso	0.6-mm isotropic resolution 4D flow
0.8iso	0.8-mm isotropic resolution 4D flow
1.0iso	1.0-mm isotropic resolution 4D flow
BALA	Bland-Altman limits of agreement
CV	coefficient of variation

Introduction

Surgical and interventional therapies for hepatic malignancy require precise anatomical and hemodynamic survey of the hepatic arteries (173). Although imaging modalities like CT angiography provide high-resolution anatomic assessment(174), little is currently available to precisely measure blood flow.

Time-resolved, three-dimensional phase-contrast magnetic resonance angiography with three-dimensional velocity encoding, referred to as 4D flow(175), could succeed where Doppler ultrasound(176, 177) and two-dimensional phase-contrast (2DPC) MRI(178, 179) have failed. 4D flow has successfully measured portal vein hemodynamics(128, 136, 158), but imaging abdominal vessels remains challenging due to their small size, respiratory motion, wide velocity range and anatomical variability. Therefore, previous studies have investigated the effects of spatiotemporal resolution(48), compared spiral versus Cartesian acquisitions(41), and simulated different motion suppression techniques(180). To date, it remains unclear how 4D flow could be adapted for hepatic artery measurements. Recently, an anatomically and hemodynamically realistic hepatic arterial phantom was developed to validate computational fluid dynamics flow and particle distribution modelling(181). For this study, the phantom was mounted on a moving platform to imitate respiratory motion, creating a dynamic phantom that could test 4D flow sequence motion suppression before implementation in human subjects.

The purpose of this work was to characterize the ability of 4D flow to measure hepatic arterial hemodynamics by comparing the effects of spatial resolution and motion suppression in a dynamic hepatic artery phantom, then assessing its feasibility and comparing it to 2DPC in 20 volunteers.

Materials and Methods

Phantom

All *in-vitro* experiments were conducted in a previously-reported patient-specific stereolithographic hepatic artery phantom made of TuskXC2700T material (Materialise) (**Figure 1a,b**)(181). The phantom's 21 outlets were jointed into nine outlets and the phantom was placed in a 43 x 44 x 38 cm acrylic box filled with 1% (w/v) agar on a mobile plexiglass platform on the patient table (**Figure 1c**); the platform was tethered with 100-pound test polyester line to an electric linear actuator in the control room. The actuator delivered a sinusoidal displacement of 15 mm in the foot-head direction with a frequency of 16 cycles per minute to imitate normal diaphragmatic movement(54, 55). Movement amplitude was verified using a ruler prior to each 4D flow scan and monitored with navigator during imaging.

The phantom was perfused with water using a pulsatile blood pump (Harvard Apparatus) at 60 bpm, 25% systolic phase and three total flow rates (3.5, 4.5 and 5.5 mL/s) which correspond to PHA blood flow(126, 176, 182). A further three conditions were created by adding resistance to outlets leading to hepatic segments II and III, simulating a partial left lobar embolization while maintaining the same total flow rates (3.5, 4.5 and 5.5 mL/s). Water pressure was monitored at the pump outlet using a manometer to derive a cardiac trigger signal by pressure thresholding. One flow condition was tested per day; all conditions were scanned over two weeks. The outflow of each of the nine outlets and the combined outflow were measured with a graduated cylinder for 20 and 30 seconds, respectively. To imitate hepatic artery pulsatility, 2DPC at the phantom inlet was used to determine systolic and diastolic peak velocity to derive the resistive index ($RI = \frac{\text{Peak systolic velocity} - \text{lowest diastolic velocity}}{\text{Peak systolic velocity}}$). Stroke volume and whole-circuit resistance were adjusted until the RI was in the physiological range of 0.55 to 0.7(125).

Volunteers

Institutional review board approval was obtained for this prospective study. Twenty volunteers with no known history of liver disease were internally recruited consecutively between April and June 2021. Volunteers were asked to fast for two hours prior to the exam.

Scanning

All scanning was done using a 3T MRI scanner (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare) with an 18-channel body coil. Retrospectively cardiac-gated 2DPC and prototype 4D flow sequences (**Table 1**) at 0.5-mm (0.5iso), 0.6-mm (0.6iso), 0.8-mm (0.8iso) and 1.0-mm (1.0iso) isotropic spatial resolution without respiratory gating were first used to scan the phantom at eight vascular segments before turning on the actuator. The eight imaging planes with their corresponding vascular segments are illustrated in **Figure 1c**. They were separated into five small and three large planes based on cross-sectional area (**Supplemental Table 1**). Large planes had areas greater than 20 mm².

After turning on the actuator, the 0.6iso, 0.8iso and 1.0iso sequences were repeated with respiratory gating using a pencil-beam navigator centered at the inferior edge of the phantom box. The 0.5iso sequence could not be acquired with motion. Respiratory Controlled Adaptive k-space Reordering(183) and respiratory motion adaptation of the navigator window position were used to improve respiratory compensation and navigator efficiency(59). The three 4D flow sequences were repeated with navigator windows of ± 8 , ± 6 , ± 4 , and ± 2 mm. The phantom was scanned 96 times.

In vivo, the same 2DPC sequence was performed under breath-hold on the CHA, the PHA, and the GDA after localization with a breath-hold phase contrast angiogram. The 0.8iso and 1.0iso 4D flow sequences were performed with the navigator centered on the liver dome and windowed at ± 4 mm.

Image analysis

All 4D flow and 2DPC images were reconstructed online to 15 and 25 cardiac frames, respectively. Signal-to-noise ratios (SNR) for 4D flow were derived from pairs of magnitude images using a previously developed technique for 4D flow SNR evaluation(184). 2DPC was analysed in Segment v3.2 (MedViso)(4). Regions of interest (ROIs) were drawn by built-in automatic segmentation. 4D flow was analysed using a prototype software (4D flow demonstrator V2.4, Siemens Healthcare)(41, 128). After in-software background phase, antialiasing and motion corrections, seeds were manually placed for automatic centerline extraction and segmentation in each volume. In the static phantom, center point coordinates from the ROIs of the eight 2DPC scans were used to place eight analysis planes on the 4D flow segmentation (**Figure 1c**). Volumes from the 0.5iso sequence were first analyzed, then their analysis planes were copied and automatically updated to segmentations of the hepatic arterial tree in the other volumes. *In vivo*, hepatic arterial branches were identified on time-averaged phase-contrast angiograms by a radiologist. Two independent observers ranked vessel visibility on a 3-point scale (0: absent, 1: partly visible, 2: fully visible) then segmented and placed analysis planes on the CHA, PHA, GDA, LHA and right hepatic artery (RHA) (**Figure 2**). One observer reanalyzed all datasets seven months later for intraobserver agreement. Average area, net average flow, average and peak through plane velocities at peak systole were measured.

Statistical analysis

Quantitative parameters were reported as medians and interquartile ranges. Percent error for hemodynamic parameters was calculated as follows $PE = \frac{\text{measured value} - \text{reference value}}{\text{reference value}} \times 100$ and was averaged across data from the six flow conditions to yield mean percent error (MPE). *In-vivo* percent scanning success was defined as the percentage of all volunteers with successful completion and reconstruction of the imaging sequence. Vessel identification percentage was the times a vessel was visible divided by the number of volunteers with a successful scan. Intra- and interobserver agreement was assessed with Bland-Altman analysis(185) and interobserver vessel conspicuity with Cohen's kappa (κ)(186). Conservation of flow was calculated using the percent absolute difference between flow in the CHA flow and the sum of the daughter vessels (PHA and GDA). A paired Wilcoxon test was used to compare repeated measurements with statistical significance set at $P < 0.05$. Statistical analysis was done in Excel (Microsoft) and MATLAB R2021a (MathWorks).

Results

In-vitro

The imaging time, navigator efficiency and SNR for 4D flow sequences are described in **Supplemental Table 2**. Imaging time increased with narrowing navigator window and increasing spatial resolution. SNR relative to 0.5iso was in the range of 0.8 to 1.3, with 0.6iso and 0.8iso having the lowest and highest SNR values.

Agreement of 4D flow and 2DPC with ground truth

Ground truth area and flow at each vascular segment of the phantom (**Figure 1**) are reported in **Supplemental Table 1**. Large planes had areas of 25.18 to 33.34 mm² while small ones were 7.14 to 13.68 mm². In voxel terms, large planes had areas of 100 to 133 and 25 to 33 voxels for 0.5iso and 1.0iso, respectively, while small planes were 28 to 54 and 7 to 13 voxels. MPE for area and flow of 4D flow and 2DPC compared to ground truth appear in the first row of **Figure 3**, while MPE for peak and average velocity of 4D flow compared to 2DPC is in the second row. Data for individual planes are in **Supplemental Table 1**. Compared to ground truth, MPE of area measured with 0.5iso to 1.0iso 4D flow grew from -15.61 to 22.60% and from -23.06 to 67.86% in large and small planes, respectively, and was 11.37% in large and 15.10% in small planes with 2DPC. MPE of flow measured with 0.5iso to 1.0iso 4D flow grew from -5.58 to 24.93% and from -5.44 to 54.94% in large and small planes, respectively, and was 18.76% in large and 33.40% in small planes with 2DPC. In comparison with 2DPC, MPE of average velocity measured with 0.5iso to 1.0iso 4D flow changed from 1.74 to -4.11% and -1.07 to 23.06% in large and small planes, respectively, and MPE of peak velocity decreased from -2.54 to -9.84% and -2.00 to -17.17%.

Interaction between spatial resolution and acceptance window

The MPE of hemodynamic parameters measured at the large planes with 0.6iso, 0.8iso and 1.0iso across four navigator acceptance windows is in **Figure 4**. The positive slopes of the linear regressions show that MPE of area and flow increased slightly with widening navigator acceptance window for 1.0iso and 0.8iso but not 0.6iso. Average and peak velocity only decreased

slightly. As in **Figure 3**, decreasing spatial resolution resulted in large increases in error from 0.6iso to 1.0iso, as suggested by large increases in the intercepts of linear regressions.

In-vivo

Feasibility and interobserver agreement

All twenty volunteers (11 male, 25 ± 4 years) were scanned with average acquisition times of 7:52 min (range: 5:03 – 11:54) and 7:30 min (range: 4:02-10:55) for 0.8iso and 1.0iso, respectively (**Supplemental Table 2**), with reconstruction success rates at 70% ($n = 14$) and 90% ($n = 18$) for a total of $n = 32$ 4D flow data sets. Causes of failure are in **Supplemental Table 3**.

As summarized in **Table 2**, vessel visibility was best for the CHA (100%) and PHA (100%) for both observers. Overall visibility was better with 0.8iso (Observer 1: 90%, Observer 2: 82%) than 1.0iso (Observer 1: 71%, Observer 2: 66%). Interobserver agreement on vessel visibility was similarly substantial for both sequences, with $\kappa = 0.704$ and $\kappa = 0.660$ for 0.8iso and 1.0iso, respectively ($P < 0.001$ for both). **Figure 5** shows Bland-Altman plots of intra- and interobserver agreement for hemodynamic parameters in volunteers. 0.8iso displayed better intra- and interobserver agreement than 1.0iso for area and flow with narrower limits of agreement and lower coefficients of variation.

Comparison of 4D flow sequences to 2DPC

The results of 4D flow and 2DPC hemodynamic measurements are summarized in **Figure 6**. In the CHA, average and peak velocities were significantly lower for 0.8iso ($P = 0.015$ and $P = 0.048$) and 1.0iso ($P = 0.008$ and $P = 0.030$) compared to 2DPC. In the PHA, area was significantly higher while average velocity was significantly lower for 0.8iso ($P = 0.006$ and $P = 0.017$) and 1.0iso ($P = 0.002$ and $P < 0.001$) and peak velocity was lower for 1.0iso ($P = 0.006$) compared to 2DPC. In the GDA, area was significantly higher for 1.0iso ($P = 0.014$), flow was significantly lower for 0.8iso ($P = 0.082$), while average and peak velocity were significantly lower for 0.8iso ($P = 0.001$ and $P = 0.002$) and 1.0iso ($P < 0.001$ and $P < 0.001$) compared to 2DPC. In the LHA, average ($P = 0.024$) and peak ($P = 0.018$) velocities were higher for 0.8iso than for 1.0iso. Finally, in the RHA, area was

significantly higher for 1.0iso compared to 0.8iso ($P = 0.031$) while average ($P = 0.024$) and peak ($P = 0.031$) velocities were lower.

Conservation of flow

The percent absolute differences between in- and outflow at the CHA bifurcation were $11.03 \pm 5.05\%$, $15.69 \pm 6.14\%$ and $28.77 \pm 21.01\%$ for 0.8iso, 1.0iso and 2DPC, respectively. There was no significant difference between 0.8iso and 1.0iso ($P = 0.686$), between 1.0iso and 2DPC ($P = 0.116$), and between 0.6iso and 2DPC ($P = 0.116$).

Discussion

In this work, we assessed the effect of spatial resolution on 4D flow accuracy in a static hepatic artery phantom, then by making the phantom dynamic, we compared this effect to that of respiratory motion suppression. Two of the same sequences were applied to volunteers to evaluate their ability to visualize the hepatic and gastroduodenal arteries, their interobserver reproducibility and the differences in hemodynamic parameters among the sequences themselves and compared to 2DPC.

As with previous studies, we found that spatial resolution can profoundly impact 4D flow accuracy based on the relationship between vessel area and voxel size. Tang et al. (29) found that at least 16 voxels must cover the vessel area for flow error to be within 10%. As shown in **Figure 3**, area and flow error in smaller branches quickly outpaces that in larger ones, because at lower spatial resolutions, the voxel count falls below the cut-off of 16 in the smaller branches. The less-pronounced decrease in peak and average velocity with lower spatial resolution is likely caused by larger voxels averaging out the cross-sectional velocity profile. Although 0.5iso and 2DPC had the same in-plane resolution, the 5 mm slice thickness in 2DPC averaged out the flow and area MPE.

In the two lower spatial resolution sequences, stricter respiratory motion suppression with narrower navigator acceptance windows decreased error, but to a lesser extent than increasing the spatial resolution. Since narrower acceptance window and higher spatial resolution both

increase acquisition time, it would be better invested in higher spatial resolution than in narrower acceptance windows. This appears counterintuitive, because according to Dyverfeldt and Ebberts(180), increasing the spatial resolution beyond the accepted motion amplitude should not improve accuracy since residual ghosting would overrun the voxel dimensions. However, they also found that k-space reordering(59, 60) is a highly effective motion suppression technique that preserves accuracy at wider navigator acceptance windows.

Imaging the hepatic arterial tree (CHA, PHA, GDA, LHA and RHA) with 4D flow is feasible. Mano et al.(131) had previously applied 4D flow to the celiac and mesenteric arteries in the context of pancreaticoduodenal artery aneurysms, but not to assess feasibility or accuracy. Vessel visibility was best at high resolution and in larger vessels.

Overall, *in-vivo* interobserver agreement for vessel conspicuity was similar between 0.8iso and 1.0iso and was well within the range of $\kappa = 0.55-0.80$ previously reported for 4D flow of larger abdominal vessels(41, 128, 158). Quantitative intra- and interobserver variability was lower with higher resolution 4D flow for area and flow. More segmentation variations that occur in the smaller and more tortuous vessels resulted in relatively higher coefficients of variation than elsewhere(128).

Lower resolution 4D flow gives larger areas than higher resolution 4D flow and breath-held 2DPC in the CHA, PHA and GDA. Despite this, flow was consistent across both 4D flow sequences and 2DPC, so 4D flow with modest spatial resolution could be a suitable replacement for flow measurement with 2DPC. Conservation of flow at proximal bifurcations (41, 158) has been used to validate 4D flow in the absence of a non-invasive gold standard. Here, 4D flow techniques had relatively high flow concordance at the CHA bifurcation. Although no significant difference was found, the mean and standard deviation percent absolute difference for 2DPC was at least two times that of 4D flow. The lower flow concordance of 2D PC can be explained by the time-consuming, technically demanding and highly variable process of placing double-oblique imaging planes in small and tortuous abdominal vessels(125, 126). In our study, placement of three 2DPC imaging planes required several attempts and nearly 60% of the imaging time. Our results suggest that abdominal 4D flow is a more efficient and consistent alternative to 2DPC.

This study has several limitations. 4D flow's ability to detect physiologic or pathologic changes in hepatic artery blood flow was not assessed as it was in the case of transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement(132, 150) and meal challenge(149) in the portal and hepatic veins. However, this is the first study to our knowledge that aims to optimize 4D flow measurement in the hepatic artery, and future studies should focus on its value in clinical scenarios. Although human respiratory motion is mainly in the foot-head direction, similarly to our dynamic phantom, other spatial deformation could be investigated. Rapid, inline reconstruction could accelerate clinical application, but the caveat here was that processing requirements for motion suppression exceeded our system when attempting 0.5iso in the dynamic phantom and 0.6iso *in vivo*. Peak and average velocities were lower for 4D flow, especially in volunteers, due to lower VENC and temporal resolution which are known to cause velocity underestimation(22). We did not compare different temporal resolutions(187) and VENC (188) settings because these has been previously investigated and would have required a large number of scans to be conducted per volunteer session. We chose a relatively low VENC of 40 cm/s to improve SNR in the distal branches where blood flow is slower, while for 2DPC the VENC was adjusted iteratively to avoid aliasing, which is the standard practice(22). Therefore, velocities above 40 cm/s were probably underestimated by 4D flow. Multi-VENC acquisitions could offer an eventual solution(189). We also used a k-space segmentation factor of 4 that resulted in a relatively low temporal resolution but allowed high spatial resolution acquisitions under 15 minutes.

In conclusion, simultaneous anatomical and hemodynamic assessment of the hepatic arteries with 4D flow is feasible. Higher spatial resolution decreased measurement error even in the setting of significant respiratory motion. Hence, 4D flow measurement may have a role in optimizing surgical and endovascular therapy planning.

Acknowledgments

Funding for this work was provided by the Canadian Institutes of Health Research (Operating Grant PJT-173319 to Gilles Soulez and Canada Graduate Scholarship – Master’s to Ivan P. Dimov), the TransMedTech Institute (3-54-0000) to Ivan P Dimov, the Fonds de recherche du Québec en Santé (FRQ-S) and Fondation de l'Association des Radiologistes du Québec (FARQ) (#298509) to An Tang, and Siemens Healthineers, Canada.

Tables

Table 1: Summary of sequence parameters for 4D flow and two-dimensional phase contrast imaging

Parameter	0.5-mm resolution 4D flow	0.6-mm resolution 4D flow	0.8-mm resolution 4D flow	1.0-mm resolution 4D flow	2D phase contrast
Field of View	130 x 130	140 x 140	180 x 180	200 x 200	200 x 200
Phase Oversampling	0	0	0, 50% ¹	0, 40% ¹	0
VENC (cm/s)	25, 30	25, 30	25, 30; 40 ¹	25,30; 40 ¹	10 – 40; 45 – 90 ¹
Acquired Matrix	128 x 128 x 40	112 x 112 x 32	112 x 112 x 36	96 x 96 x 30	208 x 208
Interpolated Matrix	256 x 256 x 80	224 x 224 x 64	224 x 224 x 72	192 x 192 x 60	416 x 416
Phase Resolution	100%	100%	100%	100%	100%
Acquired Voxel Size (mm)	1.0 x 1.0 x 1.0	1.3 x 1.3 x 1.3	1.6 x 1.6 x 1.6	2.1 x 2.1 x 2.1	1.0 x 1.0 x 5.0
Interpolated Voxel Size (mm)	0.5 x 0.5 x 0.5	0.6 x 0.6 x 0.6	0.8 x 0.8 x 0.8	1.0 x 1.0 x 1.0	0.5 x 0.5 x 5
Views per Segment	4	4	4	4	4
Acquired Slice Thickness (mm)	1	1.3	1.6	2.1	5
Flip Angle (degrees)	7	7	7	7	20
Echo Time (ms)	3.9	3.9	3.3	3.2	3.3
Repetition Time (ms)	6.5	6.4	5.9	5.8	5.8
Temporal Resolution (ms)	67.0-71.8	67.0-72.1	67.4-72.2	67.2 – 72.2	40.4 – 42.7
Acceleration (GRAPPA)	2	3	3	3	2

¹In vivo

VENC = Velocity encoding gradient

GRAPPA = GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition

Table 2 : Summary of vessel identification percentage (score = 2) and Cohen's kappa in volunteers for medium resolution and standard resolution 4D flow by observer one and two.

	0.8-mm resolution			1.0-mm resolution		
	Observer	Observer	κ	Observer	Observer	κ
	1	2		1	2	
CHA	100	100	1.000	83	83	1.000
PHA	100	100	1.000	67	53	1.000
GDA	69	54	0.667	56	61	0.667
LHA	85	69	0.571	72	61	0.636
RHA	100	92	1.000	78	72	0.250
Overall	90	82	0.660	71	66	0.704

CHA: common hepatic artery; PHA: proper hepatic artery; GDA: gastroduodenal artery; LHA: left hepatic artery; RHA: right hepatic artery.

Figures

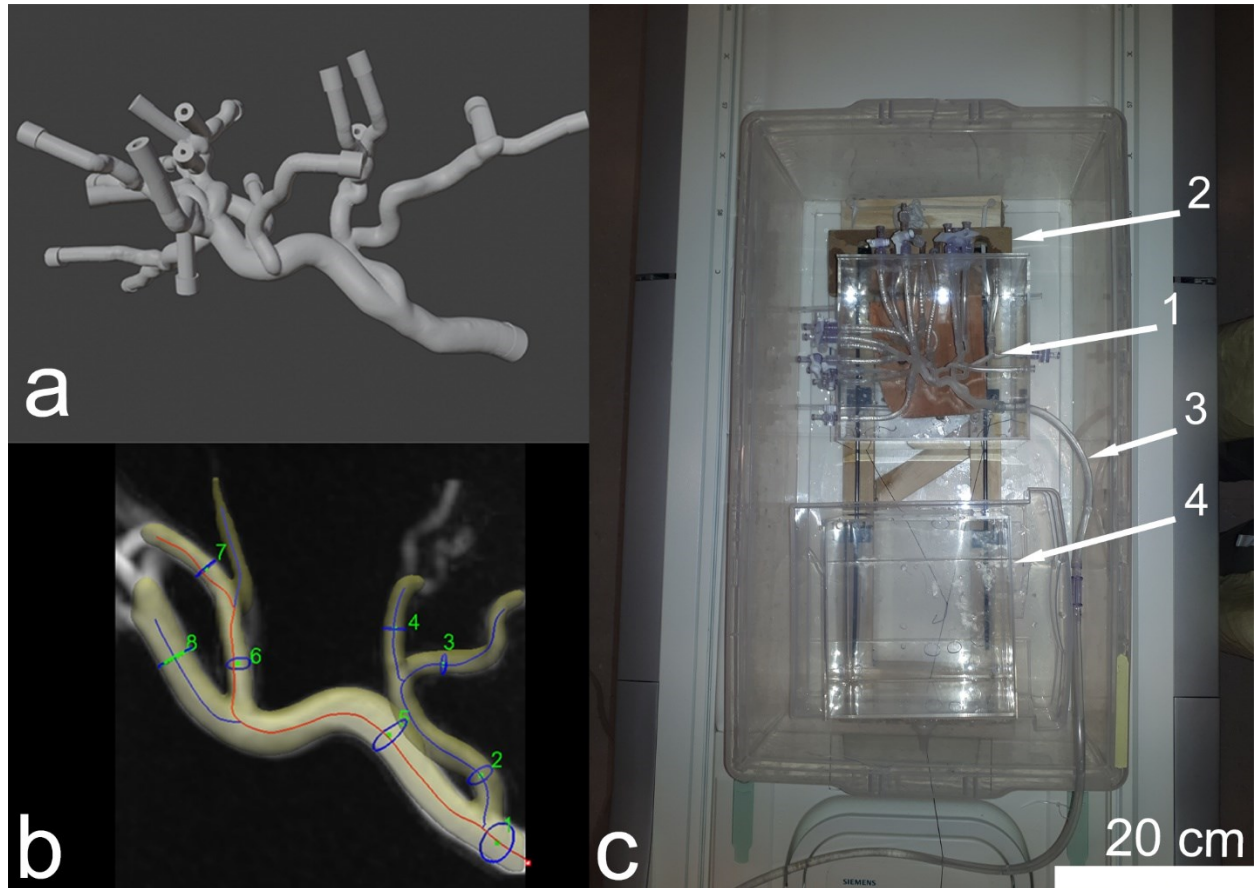


Figure 1: Human hepatic artery phantom with dynamic platform imitating respiratory motion. (a) Three-dimensional model of phantom used for stereolithography. (b) 4D flow rendering with segmentation centerlines and locations of the eight analysis planes on time-averaged phase-contrast magnetic resonance angiogram. 1. Proper hepatic artery; 2. Left hepatic artery; 3. Segment 2; 4. Segment 3; 5. Right hepatic artery; 6. Segments 1, 5 and 8; 7. Segments 5 and 8; 8. Segments 4, 6 and 7. (c) Phantom (1) mounted on moving platform (2) with inflow tubing (3) and outflow reservoir (4) (agar and outflow tubing removed).

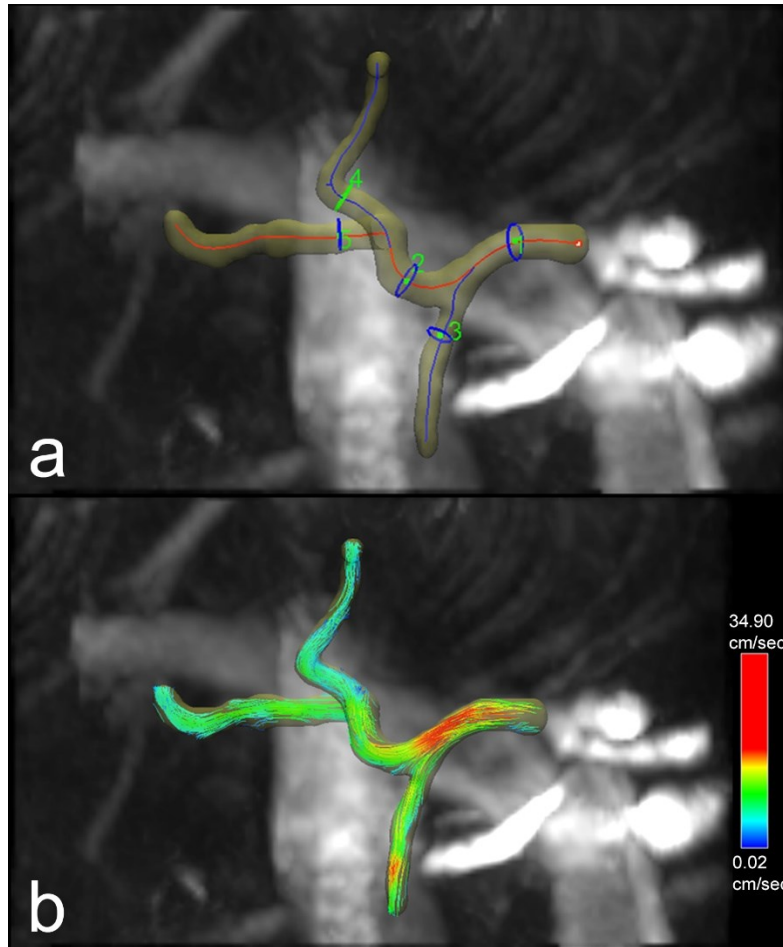


Figure 2: Rendering of 4D flow in a volunteer with standard hepatic arterial anatomy. (a) Time-averaged phase-contrast magnetic resonance angiogram with segmentation, centerlines, and analysis planes numbered according to vessel: 1. Common hepatic artery, 2. Proper hepatic artery, 3. Gastroduodenal artery, 4. Left hepatic artery, 5. Right hepatic artery. (b) Streamlines of hepatic arterial flow at systole.

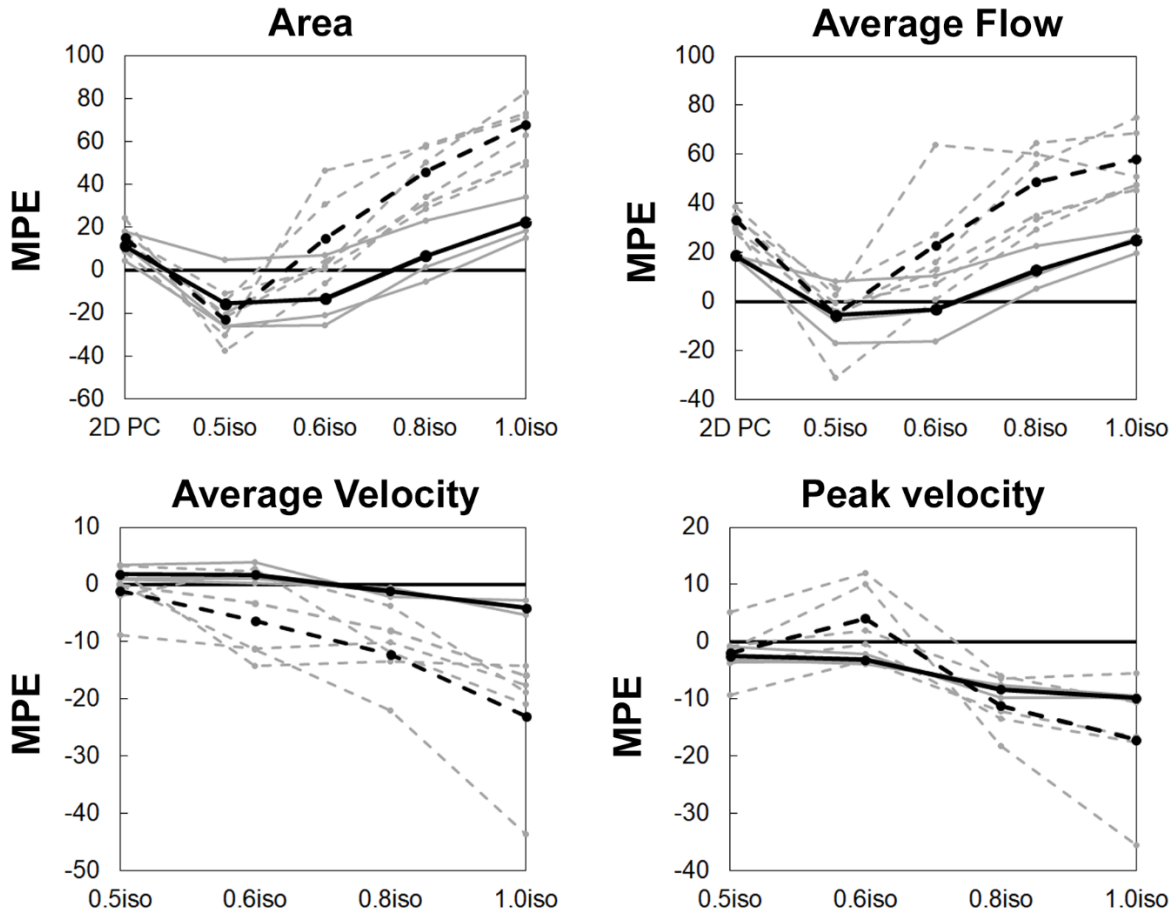


Figure 3: Mean percent error (MPE) of 4D flow and two-dimensional phase contrast (2DPC) measurements in the static phantom. (a) MPE of 4D flow and 2DPC versus ground truth area measurement on the phantom 3D model. (b) MPE of 4D flow and 2DPC versus manual flow measurements. (c) MPE of 4D flow versus 2DPC average velocity measurements. (d) MPE of 4D flow versus 2DPC peak velocity measurements. Individual large planes (continuous) and small planes (dotted) are represented by grey lines; black lines represent their respective averages. 0.5iso: 0.5 mm isotropic; 0.6iso: 0.6 mm isotropic; 0.8iso: 0.8 mm isotropic; 1.0iso: 1.0 mm isotropic.

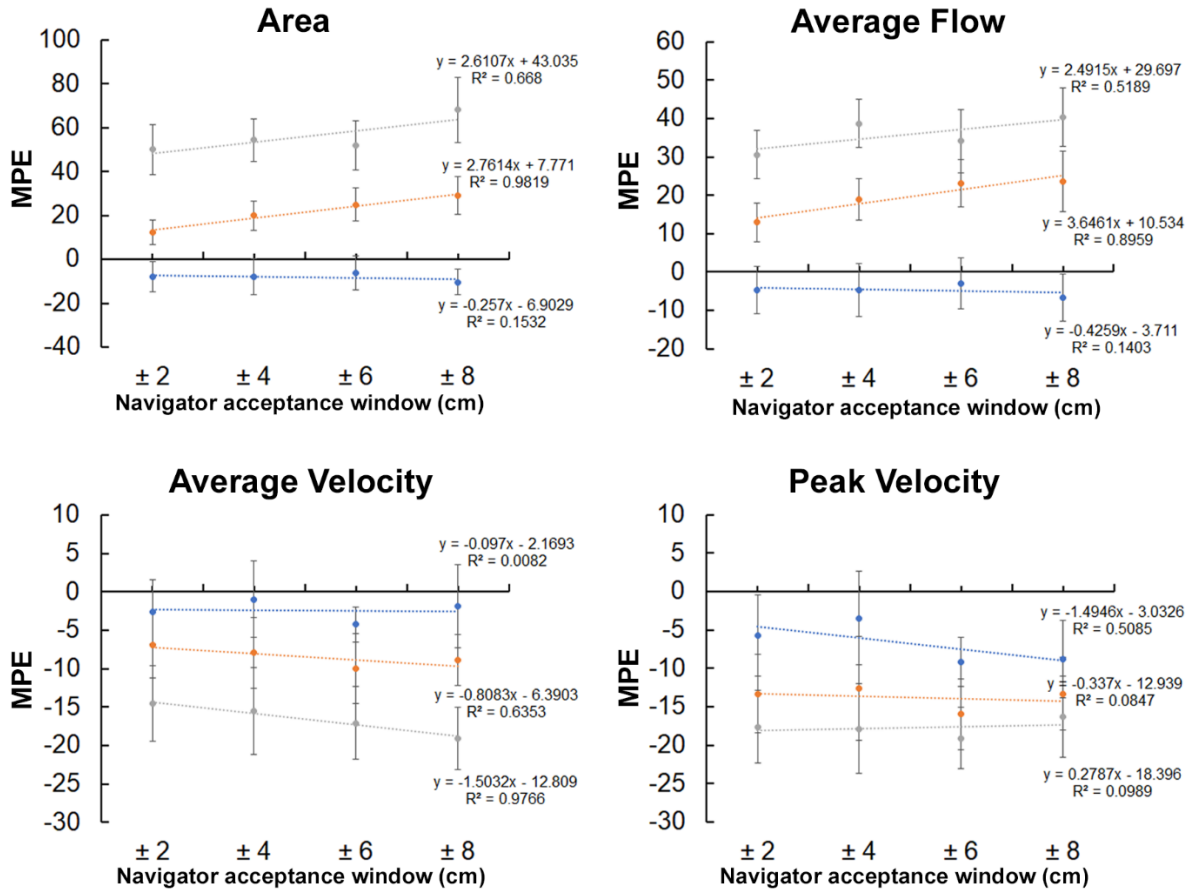


Figure 4: Mean percent error (MPE) of 0.6-mm resolution (blue), 0.8-mm resolution (orange) and 1.0-mm resolution (light grey) 4D flow in the three largest planes of the dynamic phantom with varying navigator acceptance windows. (a) MPE of 4D flow versus ground truth area measurement on the phantom 3D model. (b) MPE of 4D flow versus manual flow measurements. (c) MPE of 4D flow versus two-dimensional phase contrast (2DPC) average velocity measurements. (d) MPE of 4D flow versus 2DPC peak velocity measurements. Error bars represent 95% confidence intervals of the MPE values.

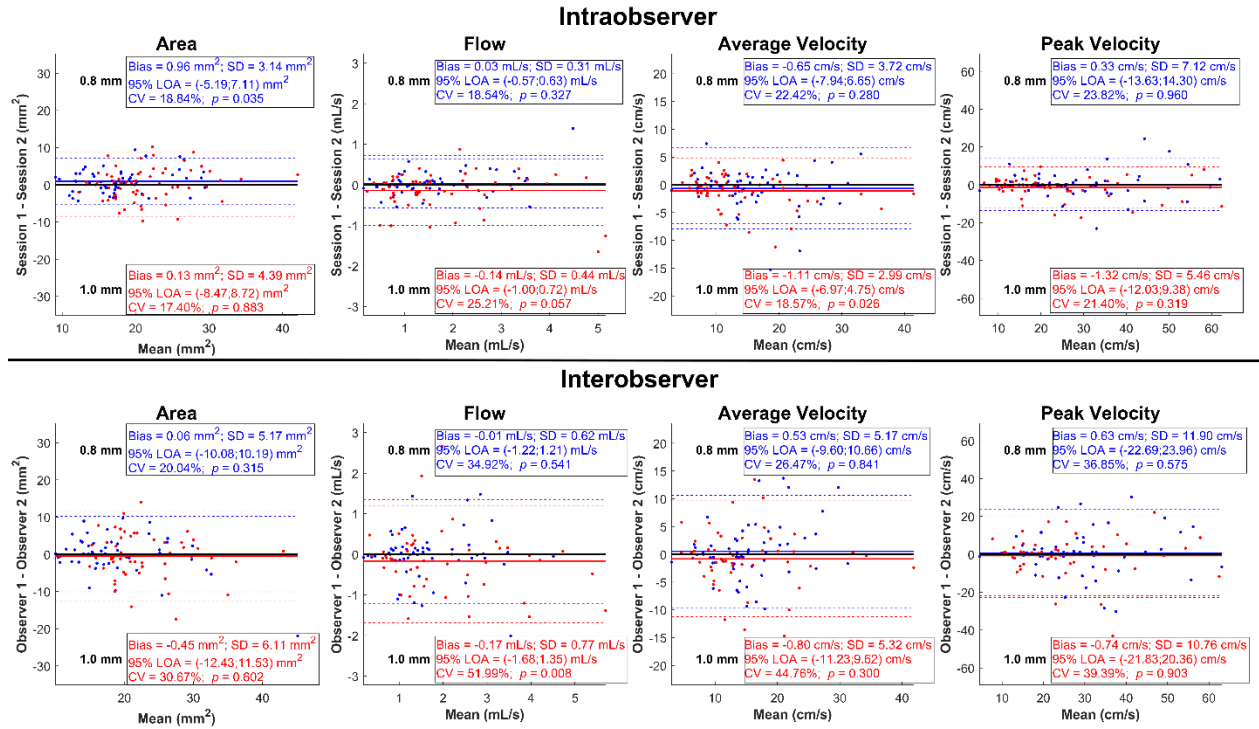


Figure 5: Bland-Altman analysis of intra- and interobserver agreement for *in-vivo* hemodynamic parameters for 0.8-mm and 1.0-mm resolution 4D flow. SD: standard deviation; 95% LOA: 95% limits of agreement; CV: coefficient of variation; *P*-values from Wilcoxon ranked-sign test.

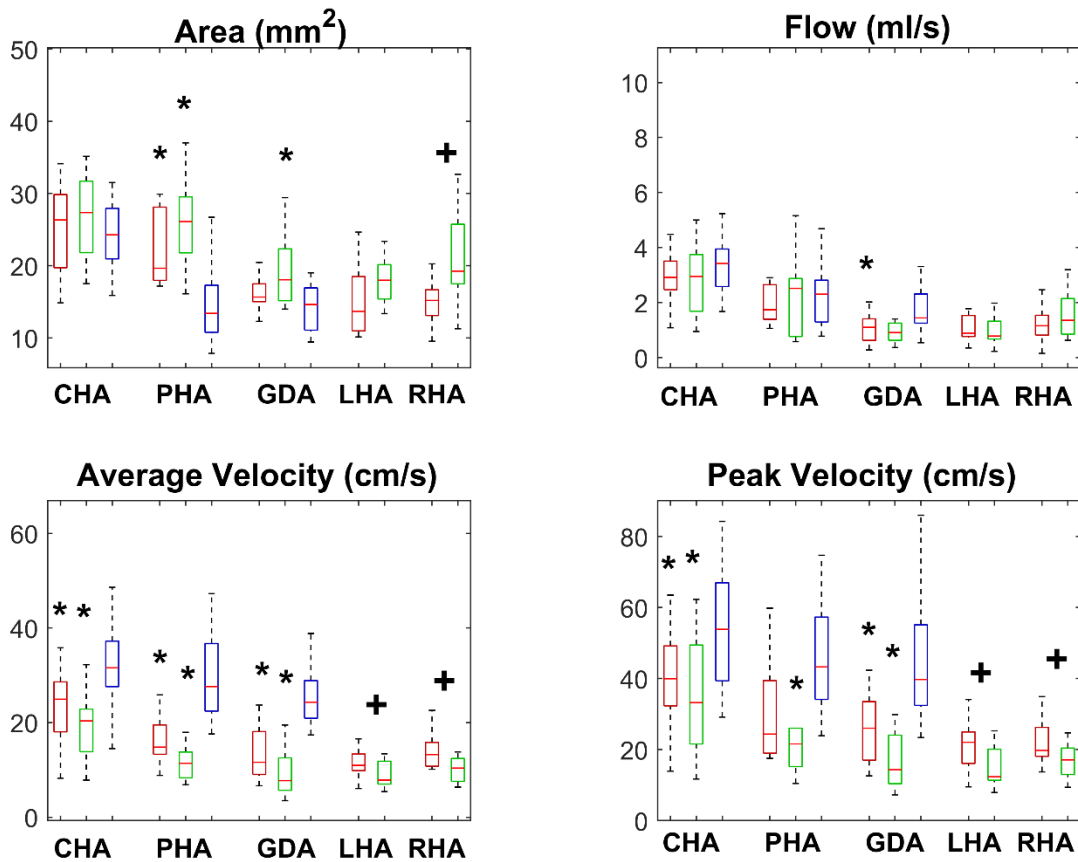


Figure 6: Box and whisker plots of *in-vivo* hemodynamic parameters in hepatic artery branches measured with 0.8-mm isotropic resolution (red), 1.0-mm isotropic resolution (green) 4D flow and two-dimensional phase contrast (2DPC) (blue). CHA: common hepatic artery; PHA: proper hepatic artery; GDA: gastroduodenal artery; LHA: left hepatic artery; RHA: right hepatic artery. * Significant difference compared with 2DPC ($P < 0.05$); + Significant difference between 0.8-mm and 1.0-mm 4D flow ($P < 0.05$).

Supplemental Material

Supplemental Table 1: Summary of hemodynamic parameters of phantom analysis planes measured by 4D flow and 2D phase-contrast (2DPC).

Plane number	Actual (mm ²)	2DPC	0.5iso	0.6iso	0.8iso	1.0iso
Average Area (mm²)						
1	33.34	34.22 (1.14)	25.50 (1.02)	26.99 (1.86)	31.36 (3.98)	38.01 (3.84)
2	13.68	15.81 (1.87)	12.93 (2.90)	15.54 (6.51)	18.91 (2.28)	21.54 (3.01)
3	6.96	7.66 (0.11)	5.88 (1.63)	9.01 (4.12)	12.82 (2.44)	14.85 (2.14)
4	7.14	7.81 (0.41)	5.43 (1.89)	9.72 (11.82)	12.56 (1.02)	16.29 (3.07)
5	26.86	32.22 (2.88)	29.06 (5.43)	28.33 (6.12)	33.49 (3.02)	36.51 (6.40)
6	9.93	11.63 (1.66)	8.24 (2.11)	10.18 (0.87)	16.68 (1.69)	23.59 (8.43)
7	9.45	12.00 (0.88)	7.34 (2.78)	8.61 (1.58)	13.47 (0.63)	17.91 (2.67)
8	25.18	28.18 (1.47)	19.82 (2.98)	19.31 (1.27)	25.38 (3.29)	30.48 (1.96)
<i>P</i>	ref	<0.001	0.015	0.199	<0.001	<0.001
Average Flow (mL/s)						
1	4.61	5.52 (2.33)	4.12 (1.64)	4.46 (1.77)	5.02 (1.99)	5.71 (1.61)
2	0.79	1.02 (0.51)	0.78 (0.50)	0.88 (0.55)	1.08 (0.67)	1.24 (0.94)
3	0.41	0.55 (0.36)	0.40 (0.17)	0.52 (0.19)	0.84 (0.41)	0.78 (0.53)
4	0.38	0.50 (0.21)	0.37 (0.22)	0.69 (0.17)	0.68 (0.45)	0.61 (0.27)
5	3.83	4.78 (0.85)	4.23 (0.70)	4.13 (0.73)	4.64 (0.52)	4.82 (0.27)
6	1.20	1.69 (0.45)	1.15 (0.13)	1.35 (0.27)	2.11 (0.57)	2.74 (0.51)
7	1.02	1.36 (0.37)	0.75 (0.33)	1.06 (0.57)	1.35 (0.53)	1.74 (0.59)
8	2.63	3.12 (0.71)	2.13 (0.41)	2.14 (0.74)	2.61 (0.99)	3.09 (0.98)
<i>P</i>	ref	0.121	0.719	0.345	0.096	0.023
Average Velocity (cm/s)						
1		25.02 (4.61)	24.50 (3.32)	24.78 (3.71)	24.67 (3.34)	23.28 (3.18)
2		10.78 (2.05)	10.00 (1.65)	9.35 (2.14)	9.54 (2.42)	9.37 (1.14)
3		10.74 (4.98)	11.57 (4.13)	8.78 (5.45)	10.06 (4.39)	9.98 (3.09)
4		12.10 (2.54)	12.25 (3.01)	11.33 (6.44)	8.27 (3.45)	6.84 (1.93)
5		21.63 (3.26)	20.70 (4.74)	20.52 (4.41)	20.19 (5.78)	19.80 (5.89)
6		20.01 (3.64)	21.34 (4.16)	20.50 (3.60)	19.82 (2.02)	17.27 (4.21)
7		17.47 (3.66)	16.71 (5.46)	16.97 (7.33)	14.38 (2.27)	13.28 (2.22)
8		17.80 (2.51)	17.73 (2.98)	17.87 (2.42)	16.21 (1.61)	16.41 (2.57)
<i>P</i>		ref	0.789	0.166	<0.001	<0.001
Peak Velocity (cm/s)						

1	30.20 (4.13)	28.28 (3.54)	28.55 (2.78)	27.72 (2.71)	27.15 (2.03)
2	13.31 (3.54)	12.16 (1.38)	12.78 (3.45)	12.12 (2.22)	11.82 (2.14)
3	13.31 (7.74)	15.65 (7.20)	15.67 (4.31)	13.55 (4.62)	12.80 (4.11)
4	14.94 (2.80)	15.21 (4.26)	18.96 (7.30)	11.31 (3.60)	9.17 (1.48)
5	30.45 (2.57)	30.49 (2.26)	29.84 (4.64)	26.53 (4.28)	25.96 (5.09)
6	24.84 (3.42)	24.18 (5.24)	24.68 (3.33)	22.61 (4.53)	23.74 (4.84)
7	21.34 (3.69)	21.31 (5.00)	20.80 (8.67)	17.50 (3.01)	16.77 (2.05)
8	23.26 (3.35)	21.85 (3.14)	21.67 (2.42)	20.43 (4.02)	19.91 (3.12)
P	ref	0.005	0.518	<0.001	<0.001

0.5iso: 0.5-mm isotropic resolution; 0.6iso: 0.6-mm isotropic resolution; 0.8iso: 0.8-mm isotropic resolution; 1.0iso: 1.0-mm isotropic resolution. 1. Proper hepatic artery (PHA); 2. Left hepatic artery (LHA); 3. Segment 2; 4. Segment 3; 5. RHA; 6. Segments 1, 5 and 8; 7. Segments 5 and 8; 8. Segments 4, 6 and 7. Large planes are in bold.

Supplemental Table 2 : Summary of imaging time, navigator efficiency and signal-to-noise ratio (SNR) of 4D flow sequences applied in vitro and in vivo

4D flow sequence	0.5-mm isotropic	0.6-mm isotropic	0.8-mm isotropic	1.0-mm isotropic
Imaging Time	Static: 9:24 (9:01 – 9:41)	Static: 4:35 (4:25 – 4:44) ±8mm: 7:15 (6:00 – 7:52) ±6mm: 8:51 (7:58 – 9:40) ±4mm: 11:26 (10:28 – 12:21) ±2mm: 15:46 (12:58 – 18:38)	Static: 4:13 (4:03 – 4:22) ±8mm: 6:41 (5:57 – 7:28) ±6mm: 7:51 (7:09 – 8:25) ±4mm: 9:19 (7:45 – 11:03) ±2mm: 13:21 (9:40 – 15:54) Volunteer: 7:52 (5:03 – 11:54)	Static: 2:23 (2:18 – 2:28) ±8mm: 3:54 (3:43 – 4:00) ±6mm: 4:21 (3:51 – 4:53) ±4mm: 5:53 (5:39 – 6:21) ±2mm: 8:21 (7:01 – 9:54) Volunteer: 7:30 (4:02 – 10:55)
Navigator efficiency (%)		±8mm: 64 (57 – 78) ±6mm: 52 (45 – 59) ±4mm: 40 (36 – 45) ±2mm: 29 (24 – 36)	±8mm: 63 (55 – 72) ±6mm: 54 (49 – 60) ±4mm: 43 (29 – 53) ±2mm: 32 (27 – 43) Volunteer: 62 (40-86)	±8mm: 61 (57 – 63) ±6mm: 55 (48 – 63) ±4mm: 40 (37 – 43) ±2mm: 29 (24 – 34) Volunteer: 66 (45 – 99)
Absolute SNR*	40.7±1.3	27.4±2.7	49.1±3.3	41.3±2.6
Relative SNR**	1.0	0.7	1.2	1.0

Imaging time and navigator efficiency given as average and range.

*SNR in static phantom only (average ± SD)

**SNR relative to very high resolution 4D flow sequence

Supplemental Table 3 : Causes of 4D flow sequence failure *in vivo*.

Cause of failure	4D flow sequence	
	0.8-mm resolution	1.0-mm resolution
Reconstruction failure	6	0
Cardiac gating failure	0	1
Table movement failure	0	1
Total	6	2
Percent failure	30	10

Chapitre 5 – Discussion

Les progrès techniques permettent au 4D flow d'élucider les caractéristiques hémodynamiques d'une gamme grandissant de lits vasculaires. Ainsi, nous sommes à l'aube de nouveaux biomarqueurs prédictifs de maladies vasculaires, tels que le WSS dans les anévrismes de l'aorte et ceux de la circulation cérébrale. Sa translation clinique requiert une validation par les cliniciens dans des conditions réalistes pour déterminer la précision, la robustesse, et la faisabilité de cette nouvelle approche. Néanmoins, à date la majorité des études en 4D flow visent à démontrer principalement sa fiabilité dans un environnement contrôlé. Son TA long, la manque de codes de reconstruction commerciales et son analyse exigeante sont des barrières à sa mise en place clinique.

Notre étude était inspirée par la recherche d'un outil meilleur que le 2D PC pour caractériser l'hémodynamique des artères hépatiques pour la NRM. Nous espérons sauver du temps en évitant de placer plusieurs plans d'acquisition et de pouvoir visualiser plus aisément les artères hépatiques droite et gauche avec un meilleur SNR. Nous avons accès à une séquence prototype de Siemens conçue pour les acquisitions de l'aorte que nous avons programmé pour les artères hépatiques en augmentant la résolution spatiale et en diminuant le FOV. Sachant que cette séquence Cartésienne était sensible au mouvement et que l'utilisation d'un navigateur pouvait avoir un impact important sur la TA, nous avons choisi d'investiguer in-vitro la précision du 4D flow en fonction de la résolution spatiale et de l'amplitude de mouvement accepté par le navigateur. Ensuite, nous avons évalué sa faisabilité et son accord avec le 2D PC dans une cohorte prospective de 20 volontaires sains.

Notre étude était la première à être dédiée particulièrement à l'artère hépatique et ses branches. In-vitro, l'augmentation de l'erreur dans les petites branches du fantôme surtout liée aux résolutions plus faibles n'était aucune surprise : la relation entre le diamètre d'un vaisseau et la taille des voxels est bien connue(29). Cependant, c'était intrigant que cette relation se maintenait même lorsque le fantôme subissait une translation périodique. Par exemple dans les Figure 4a et b de l'article, il y a une distinction nette entre les erreurs des mesures de l'aire et du

débit entre les séquences à résolution de 0.6, de 0.8 et de 1.0 mm, alors que le mouvement accepté par le navigateur est de ± 2 mm à ± 8 mm, c'est-à-dire des amplitudes de mouvement qui sont de quatre (± 2 mm = 4 mm = 4 x 1.0 mm) à 27 fois (± 8 mm = 16 mm \approx 27 x 0.6 mm) plus grands que la résolution. Également intrigant est que le gain en précision par l'augmentation de résolution est nettement plus important que celle obtenue par le resserrement de la fenêtre du navigateur. Bien que l'impact sur la précision soit petit, l'impact sur la TA d'une fenêtre plus étroite est très important : **Supplemental Table 2** montre que la TA double en passant d'une fenêtre de ± 8 à ± 2 mm. L'opérateur est donc fortement incité à dépenser du TA d'avantage pour une résolution plus élevée qu'un navigateur plus serré. Une explication serait que le remplissage de l'espace-k en fonction de la position diaphragmatique avec la technique ReCar (Respiratory Controlled Adaptive k-space Reordering(183), similaire au ROPE(60)(voir chapitre 2.3) augmente la qualité de l'image d'une façon beaucoup plus prononcée que le navigateur, et donc un simple resserrement de la fenêtre de navigateur de quelques millimètres a un impact relativement faible.

Le volet in-vivo révélait le manque de robustesse de notre séquence : 30% des séquences à 0.8 mm et 10% des séquences à 1.0 mm ont échoué. Dans la majorité des cas, l'échec était lors de la reconstruction sur le module de reconstruction intégré du scanner. Le navigateur, le ReCar, la synchronisation cardiaque rétrospective, l'interpolation spatiale tridimensionnelle (une augmentation de la résolution spatiale reconstruite dans trois dimensions par un facteur de deux équivaut à multiplier par 8 (2^3) le nombre de voxels) contribuaient tous à augmenter la charge de calcul. Notre taux d'échec était élevé par rapport à la littérature, mais contrairement à la majorité, nous avons reconstruit les images directement sur l'ordinateur intégré au scanner et non pas sur un ordinateur hors ligne dédié. Cette étude soulève donc la réalité que la majorité des modules de reconstruction cliniques n'ont probablement pas la puissance nécessaire pour la reconstruction de séquences avancées comme le 4D flow à haute résolution et accélération.

Les vitesses maximales et moyennes étaient sous-estimées in-vivo par le 4D flow par rapport au 2D PC. Les mesures par 2D PC étaient validées extensivement par rapport à l'échographie Doppler(46, 47, 130). Quoiqu'elles sous-estiment généralement ce dernier et peuvent être très imprécises si mal-alignés avec le vaisseau, elles sont un bon comparatif au 4D flow. Il est reconnu que la résolution temporelle est critique pour les mesures de vitesse(22) :

ici, elle est au moins deux fois meilleure pour le 2D PC (voir Table 1). Les pics systoliques de vitesse sont brefs et échappent lorsque la résolution spatiale est basse. Curieusement, l'ampleur de l'erreur est moindre in vitro: dans les figures Figure 3c et d, l'erreur de vitesse moyenne et maximale pour les branches 1, 5 et 8 sont de 5% et 10%, alors qu'elles sont aux alentours de 30% à 40% pour les artères hépatiques et gastroduodénales dans la Figure 6. Cela révèle une autre limite de notre étude : la forme de l'onde de flux in-vitro est plus amortie que celle in-vivo, car la vitesse d'ouverture et de fermeture des valves de notre pompe cardiaque et la compliance de notre circuit sont nettement inférieures à celles du cœur et de la circulation humaine. L'amortissement de l'onde produit un pic plus arrondi in-vitro qui donne la chance à la séquence de résolution temporelle basse d'échantillonner la vitesse maximale. Malgré cette sous-estimation des vitesses, les débits mesurés par 4D flow étaient très similaires à ceux par 2D PC.

Chapitre 6 - Conclusion

Ce projet a contribué à une meilleure connaissance de l'utilité du 4D flow Cartésien pour révéler l'hémodynamique des artères hépatiques. Nous pouvons visualiser les branches droites, gauches et accessoires, et faire des mesures hémodynamiques rétrospectives, mais la robustesse et la fiabilité des mesures reste à améliorer. Le 4D flow radial tel que le PC-VIPR est une alternative intéressante car elle est moins susceptible au mouvement respiratoire et peut être autosynchronisée sans navigateur. À date, on ne retrouve pas d'études avec PC-VIPR qui se penche spécifiquement sur les artères hépatiques. Les séquences spirales hautement accélérés acquises en apnée ont aussi beaucoup d'attrait pour l'élimination du mouvement respiratoire, mais elles souffrent d'un SNR bas qui touche particulièrement les vaisseaux de moindre calibre tels que les branches hépatiques. La reconstruction avec *Compressed Sensing* et la réduction du bruit avec l'intelligence artificielle sont des solutions émergentes très prometteuses.

Références bibliographiques

1. MartinLoeprich. 2010 [updated 8 April 2010. Available from: https://www.slicer.org/wiki/File:Coordinate_sytems.png.
2. Soulat G, Mccarthy P, Markl M. 4D Flow with MRI. Annual Review of Biomedical Engineering. 2020;22(1):103-26.
3. Paschal CB, Morris HD. K-space in the clinic. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2004;19(2):145-59.
4. Heiberg E, Sjögren J, Ugander M, Carlsson M, Engblom H, Arheden H. Design and validation of Segment - freely available software for cardiovascular image analysis. BMC Medical Imaging. 2010;10:1.
5. Liu J, Redmond MJ, Brodsky EK, Alexander AL, Lu A, Thornton FJ, et al. Generation and visualization of four-dimensional MR angiography data using an undersampled 3-D projection trajectory. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2006;25(2):148-57.
6. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2012;36:1015-36.
7. Beaudoin G, Soulez G, Martel S, Mathieu J-B, Yahia LH, inventors; Polyvalor, Limited Partnership, Montreal (CA); Val-Chum, Limited Partnership, Montreal (CA), assignee. Method and system for propelling and controlling displacement of a microrobot in a blood vessel. United States2003.
8. Mathieu JB, Martel S, Yahia LH, Soulez G, Beaudoin G. Preliminary investigation of the feasibility of magnetic propulsion for future microdevices in blood vessels. Bio-Medical Materials and Engineering. 2005;15:367-74.
9. Martel S, Mathieu J-B, Felfoul O, Chanu A, Aboussouan E, Tamaz S, et al. Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system. Applied Physics Letters. 2007;90:114105.
10. Pouponneau P, Soulez G, Beaudoin G, Leroux JC, Martel S. MR imaging of therapeutic magnetic microcarriers guided by magnetic resonance navigation for targeted liver chemoembolization. CardioVascular and Interventional Radiology. 2014;37:784-90.
11. Deschamps F, Elias D, Goere D, Malka D, Ducreux M, Boige V, et al. Intra-arterial hepatic chemotherapy: A comparison of percutaneous versus surgical implantation of port-catheters. CardioVascular and Interventional Radiology. 2011;34:973-9.
12. Dimov IP, Tous C, Li N, Häfeli UO, Martel S, Soulez G. Future Advances in Diagnosis and Drug Delivery in Interventional Radiology Using MR Imaging–Steered Theranostic Iron Oxide Nanoparticles. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2021;32:1292-5.e1.
13. Li N, Michaud F, Nosrati Z, Loghin D, Tremblay C, Plantefève R, et al. MRI-Compatible Injection System for Magnetic Microparticle Embolization. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2019;66:2331-40.
14. Li N, Jiang Y, Plantefève R, Michaud F, Nosrati Z, Tremblay C, et al. Magnetic Resonance Navigation for Targeted Embolization in a Two-Level Bifurcation Phantom. Annals of Biomedical Engineering. 2019;47:2402-15.

15. Tous C, Li N, Dimov IP, Kadoury S, Tang A, Häfeli UO, et al. Navigation of Microrobots by MRI: Impact of Gravitational, Friction and Thrust Forces on Steering Success. *Annals of Biomedical Engineering*. 2021;49(12):3724-36.
16. Lipton ML. *Totally Accessible MRI*. 2008;53.
17. King KF, Moran PR. A unified description of NMR imaging, data-collection strategies, and reconstruction. *Medical Physics*. 1984;11(1):1-14.
18. Singer JR. Blood Flow Rates by Nuclear Magnetic Resonance Measurements. *Science*. 1959;130(3389):1652-3.
19. Lévy C, Laissy JP, Raveau V, Amarenco P, Servois V, Bousser MG, et al. Carotid and vertebral artery dissections: three-dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology*. 1994;190(1):97-103.
20. Hahn EL. Detection of sea-water motion by nuclear precession. *Journal of Geophysical Research*. 1960;65(2):776-7.
21. Bryant DJ, Payne JA, Firmin DN, Longmore DB. Measurement of Flow with NMR Imaging Using a Gradient Pulse and Phase Difference Technique. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1984;8(4):588-93.
22. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics*. 2002;22:651-71.
23. Moran PR. A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magnetic Resonance Imaging*. 1982;1(4):197-203.
24. O'Donnell M. NMR blood flow imaging using multiecho, phase contrast sequences. *Medical Physics*. 1985;12(1):59-64.
25. Andersen AH, Kirsch JE. Analysis of noise in phase contrast MR imaging. *Medical Physics*. 1996;23(6):857-69.
26. Meier D, Maier S, Bösiger P. Quantitative flow measurements on phantoms and on blood vessels with MR. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1988;8(1):25-34.
27. Polzin JA, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA. Frequency response of multi-phase segmentedk-space phase-contrast. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;35(5):755-62.
28. Lenz GW, Haacke EM, White RD. Retrospective cardiac gating: A review of technical aspects and future directions. *Magnetic Resonance Imaging*. 1989;7(5):445-55.
29. Tang C, Blatter DD, Parker DL. Accuracy of phase-contrast flow measurements in the presence of partial-volume effects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1993;3:377-85.
30. Greil G, Geva T, Maier SE, Powell AJ. Effect of acquisition parameters on the accuracy of velocity encoded cine magnetic resonance imaging blood flow measurements. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2002;15(1):47-54.
31. Walker PG, Cranney GB, Scheidegger MB, Waseleski G, Pohost GM, Yoganathan AP. Semiautomated method for noise reduction and background phase error correction in MR phase velocity data. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1993;3:521-30.
32. Markl M, Bammer R, Alley MT, Elkins CJ, Draney MT, Barnett A, et al. Generalized reconstruction of phase contrast MRI: Analysis and correction of the effect of gradient field distortions. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50(4):791-801.
33. Wentland AL, Grist TM, Wieben O. Repeatability and Internal Consistency of Abdominal 2D and 4D Phase Contrast MR Flow Measurements. *Academic Radiology*. 2013;20:699-704.

34. Wigström L, Sjöqvist L, Wranne B. Temporally resolved 3D phase-contrast imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;36(5):800-3.
35. Pelc NJ, Bernstein MA, Shimakawa A, Glover GH. Encoding strategies for three-direction phase-contrast MR imaging of flow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1991;1(4):405-13.
36. Gu T, Korosec FR, Block WF, Fain SB, Turk Q, Lum D, et al. PC VIPR: A High-Speed 3D Phase-Contrast Method for Flow Quantification and High-Resolution Angiography. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(4):743-9.
37. Larson AC, White RD, Laub G, Mcveigh ER, Li D, Simonetti OP. Self-gated cardiac cine MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;51(1):93-102.
38. Uribe S, Muthurangu V, Boubertakh R, Schaeffter T, Razavi R, Hill DLG, et al. Whole-heart cine MRI using real-time respiratory self-gating. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;57(3):606-13.
39. Mezrich R. A perspective on K-space. *Radiology*. 1995;195(2):297-315.
40. Sigfridsson A, Petersson S, Carlhäll C-J, Ebbers T. Four-dimensional flow MRI using spiral acquisition. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2012;68(4):1065-73.
41. Dyvorne H, Knight-Greenfield A, Jajamovich G, Besa C, Cui Y, Stalder A, et al. Abdominal 4D Flow MR Imaging in a Breath Hold: Combination of Spiral Sampling and Dynamic Compressed Sensing for Highly Accelerated Acquisition. *Radiology*. 2015;275:245-54.
42. Deshmane A, Gulani V, Griswold MA, Seiberlich N. Parallel MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36(1):55-72.
43. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;42(5):952-62.
44. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;47(6):1202-10.
45. Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Saloner D, Reddy GP, et al. Clinical evaluation of aortic coarctation with 4D flow MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31(3):711-8.
46. Stankovic Z, Frydrychowicz A, Csatar Z, Panther E, Deibert P, Euringer W, et al. MR-based visualization and quantification of three-dimensional flow characteristics in the portal venous system. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;32(2):466-75.
47. Stankovic Z, Csatar Z, Deibert P, Euringer W, Jung B, Kreis W, et al. A feasibility study to evaluate splanchnic arterial and venous hemodynamics by flow-sensitive 4D MRI compared with Doppler ultrasound in patients with cirrhosis and controls. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25:669-75.
48. Stankovic Z, Jung B, Collins J, Russe MF, Carr J, Euringer W, et al. Reproducibility study of four-dimensional flow MRI of arterial and portal venous liver hemodynamics: Influence of spatio-temporal resolution. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;72:477-84.
49. Gabbour M, Schnell S, Jarvis K, Robinson JD, Markl M, Rigsby CK. 4-D flow magnetic resonance imaging: blood flow quantification compared to 2-D phase-contrast magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *Pediatric Radiology*. 2015;45(6):804-13.
50. Nayak KS, Nielsen J-F, Bernstein MA, Markl M, D. Gatehouse P, M. Botnar R, et al. Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1).

51. Schnell S, Markl M, Entezari P, Mahadewia RJ, Semaan E, Stankovic Z, et al. k-t GRAPPA accelerated four-dimensional flow MRI in the aorta: Effect on scan time, image quality, and quantification of flow and wall shear stress. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;72(2):522-33.
52. Tsao J, Boesiger P, Pruessmann KP. k-t BLAST and k-t SENSE: Dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50(5):1031-42.
53. Stadlbauer A, Van Der Riet W, Globits S, Crelier G, Salomonowitz E. Accelerated phase-contrast MR imaging: Comparison of k-t BLAST with SENSE and doppler ultrasound for velocity and flow measurements in the aorta. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009;29(4):817-24.
54. Korin HW, Ehman RL, Riederer SJ, Felmlee JP, Grimm RC. Respiratory kinematics of the upper abdominal organs: A quantitative study. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1992;23:172-8.
55. Song R, Tipirneni A, Johnson P, Loeffler RB, Hillenbrand CM. Evaluation of respiratory liver and kidney movements for MRI navigator gating. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33:143-8.
56. Ehman RL, Felmlee JP. Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures. *Radiology*. 1989;173(1):255-63.
57. Wang Y, Rossman PJ, Grimm RC, Riederer SJ, Ehman RL. Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology*. 1996;198(1):55-60.
58. McConnell MV, Khasgiwala VC, Savord BJ, Chen MH, Chuang ML, Edelman RR, et al. Comparison of respiratory suppression methods and navigator locations for MR coronary angiography. *American Journal of Roentgenology*. 1997;168:1369-75.
59. Markl M, Harloff A, Bley TA, Zaitsev M, Jung B, Weigang E, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: Improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007;25:824-31.
60. Bailes DR, Gilderdale DJ, Bydder GM, Collins AG, Firmin DN. Respiratory ordered phase encoding (ROPE): a method for reducing respiratory motion artefacts in MR imaging. *Journal of computer assisted tomography*. 1985;9:835-8.
61. Buehrer M, Curcic J, Boesiger P, Kozerke S. Prospective self-gating for simultaneous compensation of cardiac and respiratory motion. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;60(3):683-90.
62. Dumoulin CL, Souza SP, Walker MF, Wagle W. Three-dimensional phase contrast angiography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1989;9(1):139-49.
63. Buonocore MH. Visualizing blood flow patterns using streamlines, arrows, and particle paths. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998;40(2):210-26.
64. Frydrychowicz A, Harloff A, Jung B, Zaitsev M, Weigang E, Bley TA, et al. Time-resolved, 3-Dimensional Magnetic Resonance Flow Analysis at 3 T: Visualization of Normal and Pathological Aortic Vascular Hemodynamics. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2007;31(1):9-15.
65. Malek AM. Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282(21):2035.
66. Stalder AF, Russe MF, Frydrychowicz A, Bock J, Hennig J, Markl M. Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;60(5):1218-31.

67. Petersson S, Dyverfeldt P, Ebbers T. Assessment of the accuracy of MRI wall shear stress estimation using numerical simulations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36(1):128-38.
68. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(1):1-25.
69. Defrance C, Bollache E, Kachenoura N, Perdrix L, Hrynchyshyn N, Bruguière E, et al. Evaluation of Aortic Valve Stenosis Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(5):604-12.
70. Da Silveira JS, Smyke M, Rich AV, Liu Y, Jin N, Scandling D, et al. Quantification of aortic stenosis diagnostic parameters: comparison of fast 3 direction and 1 direction phase contrast CMR and transthoracic echocardiography. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1).
71. Adriaans BP, Westenbergh JJM, Cauteren YJM, Gerretsen S, Elbaz MSM, Bekkers SCAM, et al. Clinical assessment of aortic valve stenosis: Comparison between 4D flow MRI and transthoracic echocardiography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;51(2):472-80.
72. Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation*. 2002;106(8):900-4.
73. Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1920-9.
74. Girdauskas E, Borger MA, Secknus M-A, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;39(6):809-14.
75. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, et al. Bicuspid Aortic Valve: Four-dimensional MR Evaluation of Ascending Aortic Systolic Flow Patterns. *Radiology*. 2010;255(1):53-61.
76. Barker AJ, Markl M, Bürk J, Lorenz R, Bock J, Bauer S, et al. Bicuspid Aortic Valve Is Associated With Altered Wall Shear Stress in the Ascending Aorta. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(4):457-66.
77. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, Glaze SJ, Loudon M, Pitcher A, et al. Aortic Dilation in Bicuspid Aortic Valve Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(4):499-507.
78. Van Ooij P, Markl M, Collins JD, Carr JC, Rigsby C, Bonow RO, et al. Aortic Valve Stenosis Alters Expression of Regional Aortic Wall Shear Stress: New Insights From a 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Study of 571 Subjects. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9).
79. Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(8):892-900.
80. Binter C, Gotschy A, Sündermann SH, Frank M, Tanner FC, Lüscher TF, et al. Turbulent Kinetic Energy Assessed by Multipoint 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Provides Additional Information Relative to Echocardiography for the Determination of Aortic Stenosis Severity. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(6):e005486.

81. Bock J, Frydrychowicz A, Lorenz R, Hirtler D, Barker AJ, Johnson KM, et al. In vivo noninvasive 4D pressure difference mapping in the human aorta: Phantom comparison and application in healthy volunteers and patients. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;66(4):1079-88.
82. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PWM, et al. Bicuspid Aortic Cusp Fusion Morphology Alters Aortic Three-Dimensional Outflow Patterns, Wall Shear Stress, and Expression of Aortopathy. *Circulation*. 2014;129(6):673-82.
83. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231-43.
84. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91.
85. Spampinato RA, Jahnke C, Crelier G, Lindemann F, Fahr F, Czaja-Ziolkowska M, et al. Quantification of regurgitation in mitral valve prolapse with four-dimensional flow cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1).
86. Gorecka M, Bissell MM, Higgins DM, Garg P, Plein S, Greenwood JP. Rationale and clinical applications of 4D flow cardiovascular magnetic resonance in assessment of valvular heart disease: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022;24(1).
87. Brandts A, Bertini M, Van Dijk E-J, Delgado V, Marsan NA, Van Der Geest RJ, et al. Left ventricular diastolic function assessment from three-dimensional three-directional velocity-encoded MRI with retrospective valve tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33(2):312-9.
88. Driessen MMP, Schings MA, Sieswerda GT, Doevendans PA, Hulzebos EH, Post MC, et al. Tricuspid flow and regurgitation in congenital heart disease and pulmonary hypertension: comparison of 4D flow cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1).
89. Chelu RG, Van Den Bosch AE, Van Kranenburg M, Hsiao A, Van Den Hoven AT, Ouhlous M, et al. Qualitative grading of aortic regurgitation: a pilot study comparing CMR 4D flow and echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2016;32(2):301-7.
90. Alvarez A, Martinez V, Pizarro G, Recio M, Cabrera JÁ. Clinical use of 4D flow MRI for quantification of aortic regurgitation. *Open Heart*. 2020;7(1):e001158.
91. Kim YY, Andrade L, Cook SC. Aortic Coarctation. *Cardiology Clinics*. 2020;38(3):337-51.
92. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease. *Circulation*. 2011;123(22):2607-52.
93. Riesenkampff E, Fernandes JF, Meier S, Goubergrits L, Kropf S, Schubert S, et al. Pressure Fields by Flow-Sensitive, 4D, Velocity-Encoded CMR in Patients With Aortic Coarctation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):920-6.
94. Rizk J. 4D flow MRI applications in congenital heart disease. *European Radiology*. 2021;31(2):1160-74.
95. Isorni M-A, Moisson L, Moussa NB, Monnot S, Raimondi F, Roussin R, et al. 4D flow cardiac magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: Clinical experience in a high volume center. *International Journal of Cardiology*. 2020;320:168-77.

96. Hsiao A, Yousaf U, Alley MT, Lustig M, Chan FP, Newman B, et al. Improved quantification and mapping of anomalous pulmonary venous flow with four-dimensional phase-contrast MRI and interactive streamline rendering. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;42(6):1765-76.
97. Jacobs KG, Chan FP, Cheng JY, Vasanawala SS, Maskatia SA. 4D flow vs. 2D cardiac MRI for the evaluation of pulmonary regurgitation and ventricular volume in repaired tetralogy of Fallot: a retrospective case control study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;36(4):657-69.
98. Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart*. 2016;102(14):1081-6.
99. Rijnberg FM, Elbaz MSM, Westenberg JJM, Kamphuis VP, Helbing WA, Kroft LJ, et al. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging-derived blood flow energetics of the inferior vena cava-to-extracardiac conduit junction in Fontan patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;55(6):1202-10.
100. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute Aortic Dissection: Perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009;37(2):149-59.
101. Peterss S, Mansour AM, Ross JA, Vaitkeviciute I, Charilaou P, Dumfarth J, et al. Changing Pathology of the Thoracic Aorta From Acute to Chronic Dissection: Literature Review and Insights. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1054-65.
102. Allen BD, Aouad PJ, Burris NS, Rahsepar AA, Jarvis KB, François CJ, et al. Detection and Hemodynamic Evaluation of Flap Fenestrations in Type B Aortic Dissection with 4D Flow MRI: Comparison with Conventional MRI and CT Angiography. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2019;1(1):e180009.
103. Jarvis K, Pruijssen JT, Son AY, Allen BD, Soulat G, Vali A, et al. Parametric Hemodynamic 4D Flow MRI Maps for the Characterization of Chronic Thoracic Descending Aortic Dissection. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;51(5):1357-68.
104. Marlevi D, Sotelo JA, Grogan-Kaylor R, Ahmed Y, Uribe S, Patel HJ, et al. False lumen pressure estimation in type B aortic dissection using 4D flow cardiovascular magnetic resonance: comparisons with aortic growth. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1).
105. Gottwald LM, Töger J, Markenroth Bloch K, Peper ES, Coolen BF, Strijkers GJ, et al. High Spatiotemporal Resolution 4D Flow MRI of Intracranial Aneurysms at 7T in 10 Minutes. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(7):1201-8.
106. Webb AJS, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM. Increased Cerebral Arterial Pulsatility in Patients With Leukoaraiosis. *Stroke*. 2012;43(10):2631-6.
107. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(8):942-51.
108. Vikner T, Nyberg L, Holmgren M, Malm J, Eklund A, Wåhlin A. Characterizing pulsatility in distal cerebral arteries using 4D flow MRI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2019;40(12):2429-40.
109. Birnefeld J, Wåhlin A, Eklund A, Malm J. Cerebral arterial pulsatility is associated with features of small vessel disease in patients with acute stroke and TIA: a 4D flow MRI study. *Journal of Neurology*. 2020;267(3):721-30.

110. Rivera-Rivera LA, Cody KA, Eisenmenger L, Cary P, Rowley HA, Carlsson CM, et al. Assessment of vascular stiffness in the internal carotid artery proximal to the carotid canal in Alzheimer's disease using pulse wave velocity from low rank reconstructed 4D flow MRI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020;41(2):298-311.
111. Markl M, Wegent F, Zech T, Bauer S, Strecker C, Schumacher M, et al. In Vivo Wall Shear Stress Distribution in the Carotid Artery. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(6):647-55.
112. Zarrinkoob L, Wåhlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood Flow Lateralization and Collateral Compensatory Mechanisms in Patients With Carotid Artery Stenosis. *Stroke*. 2019;50(5):1081-8.
113. Zarrinkoob L, Wåhlin A, Ambarki K, Eklund A, Malm J. Quantification and mapping of cerebral hemodynamics before and after carotid endarterectomy, using four-dimensional flow magnetic resonance imaging. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;74(3):910-20.e1.
114. Vali A, Aristova M, Vakil P, Abdalla R, Prabhakaran S, Markl M, et al. Semi-automated analysis of 4D flow MRI to assess the hemodynamic impact of intracranial atherosclerotic disease. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019;82(2):749-62.
115. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(12):699-713.
116. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(7):1254-62.
117. Szajer J, Ho-Shon K. A comparison of 4D flow MRI-derived wall shear stress with computational fluid dynamics methods for intracranial aneurysms and carotid bifurcations — A review. *Magnetic Resonance Imaging*. 2018;48:62-9.
118. Van Ooij P, Potters WV, Guédon A, Schneiders JJ, Marquering HA, Majoie CB, et al. Wall shear stress estimated with phase contrast MRI in an in vitro and in vivo intracranial aneurysm. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;38(4):876-84.
119. Naito T, Miyachi S, Matsubara N, Isoda H, Izumi T, Haraguchi K, et al. Magnetic resonance fluid dynamics for intracranial aneurysms—comparison with computed fluid dynamics. *Acta Neurochirurgica*. 2012;154(6):993-1001.
120. Fu M, Peng F, Niu H, He X, Chen S, Zhang M, et al. Inflow Angle Impacts Morphology, Hemodynamics, and Inflammation of Side-wall Intracranial Aneurysms. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2023;57(1):113-23.
121. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural History of Brain Arteriovenous Malformations: A Long-term Follow-up Study of Hemorrhage in 238 Patients. *Neurosurgery*. 2008;63(5).
122. Wu C, Ansari SA, Honarmand AR, Vakil P, Hurley MC, Bendok BR, et al. Evaluation of 4D Vascular Flow and Tissue Perfusion in Cerebral Arteriovenous Malformations: Influence of Spetzler-Martin Grade, Clinical Presentation, and AVM Risk Factors. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(6):1142-9.
123. Aristova M, Vali A, Ansari SA, Shaibani A, Alden TD, Hurley MC, et al. Standardized Evaluation of Cerebral Arteriovenous Malformations Using Flow Distribution Network Graphs and Dual-venic 4D Flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;50(6):1718-30.

124. Lee W-K, Chang SD, Duddalwar VA, Comin JM, Perera W, Lau W-FE, et al. Imaging Assessment of Congenital and Acquired Abnormalities of the Portal Venous System. *RadioGraphics*. 2011;31(4):905-26.
125. McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the Liver Made Simple. *RadioGraphics*. 2011;31:161-88.
126. Yzet T, Bouzerar R, Allart J-D, Demuyneck F, Legallais C, Robert B, et al. Hepatic vascular flow measurements by phase contrast MRI and doppler echography: A comparative and reproducibility study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31:579-88.
127. Stankovic Z, Fink J, Collins JD, Semaan E, Russe MF, Carr JC, et al. K-t GRAPPA-accelerated 4D flow MRI of liver hemodynamics: influence of different acceleration factors on qualitative and quantitative assessment of blood flow. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2015;28(2):149-59.
128. Bane O, Peti S, Wagner M, Hectors S, Dyvorne H, Markl M, et al. Hemodynamic measurements with an abdominal 4D flow MRI sequence with spiral sampling and compressed sensing in patients with chronic liver disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;49:994-1005.
129. Stankovic Z, Blanke P, Markl M. Usefulness of 4D MRI Flow Imaging to Control TIPS Function. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):327-8.
130. Stankovic Z, Csatari Z, Deibert P, Euringer W, Blanke P, Kreisel W, et al. Normal and Altered Three-dimensional Portal Venous Hemodynamics in Patients with Liver Cirrhosis. *Radiology*. 2012;262(3):862-73.
131. Mano Y, Takehara Y, Sakaguchi T, Alley MT, Isoda H, Shimizu T, et al. Hemodynamic Assessment of Celiaco-mesenteric Anastomosis in Patients with Pancreaticoduodenal Artery Aneurysm Concomitant with Celiac Artery Occlusion using Flow-sensitive Four-dimensional Magnetic Resonance Imaging. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013;46(3):321-8.
132. Stankovic Z, Rössle M, Euringer W, Schultheiss M, Salem R, Barker A, et al. Effect of TIPS placement on portal and splanchnic arterial blood flow in 4-dimensional flow MRI. *European Radiology*. 2015;25:2634-40.
133. Keller EJ, Ghasemiesfe A, Salem R, Baker T, Hickey R, Collins JD, et al. The Role of Four-Dimensional Flow MR Imaging in the Diagnosis and Treatment of a Splenic Arteriovenous Fistula. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2016;27(11):1736-8.
134. Keller EJ, Collins JD, Rigsby C, Carr JC, Markl M, Schnell S. Superior Abdominal 4D Flow MRI Data Consistency with Adjusted Preprocessing Workflow and Noncontrast Acquisitions. *Academic Radiology*. 2017;24:350-8.
135. Keller EJ, Kulik L, Stankovic Z, Lewandowski RJ, Salem R, Carr JC, et al. JOURNAL CLUB: Four-Dimensional Flow MRI-Based Splenic Flow Index for Predicting Cirrhosis-Associated Hypersplenism. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(1):46-54.
136. Parekh K, Markl M, Rose M, Schnell S, Popescu A, Rigsby CK. 4D flow MR imaging of the portal venous system: a feasibility study in children. *European Radiology*. 2017;27:832-40.
137. Owen JW, Saad NE, Foster G, Fowler KJ. The Feasibility of Using Volumetric Phase-Contrast MR Imaging (4D Flow) to Assess for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Dysfunction. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2018;29(12):1717-24.

138. Siedek F, Giese D, Weiss K, Ekdawi S, Brinkmann S, Schroeder W, et al. 4D flow MRI for the analysis of celiac trunk and mesenteric artery stenoses. *Magnetic Resonance Imaging*. 2018;53:52-62.
139. Barrientos PH, Knight K, Black D, Vesey A, Roditi G. A pilot study investigating the use of 4D flow MRI for the assessment of splanchnic flow in patients suspected of mesenteric ischaemia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9.
140. Hyodo R, Takehara Y, Mizuno T, Ichikawa K, Ishizu Y, Sugiyama M, et al. Time-resolved 3D cine phase-contrast magnetic resonance imaging (4D-flow MRI) can quantitatively assess portosystemic shunt severity and confirm normalization of portal flow after embolization of large portosystemic shunts. *Hepatol Res*. 2021;51(3):343-9.
141. Hyodo R, Takehara Y, Mizuno T, Ichikawa K, Ogura Y, Naganawa S. Portal Vein Stenosis Following Liver Transplantation Hemodynamically Assessed with 4D-flow MRI before and after Portal Vein Stenting. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2021;20(3):231-5.
142. Bane O, Stocker D, Kennedy P, Hectors SJ, Bollache E, Schnell S, et al. 4D flow MRI in abdominal vessels: prospective comparison of k-t accelerated free breathing acquisition to standard respiratory navigator gated acquisition. *Scientific Reports*. 2022;12(1).
143. Hamasaki M, Araki T, Tamada D, Morisaka H, Johno H, Aikawa Y, et al. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging for assessment of hemodynamic changes in the portal venous system before and after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: a pilot feasibility study. *Acta Radiol*. 2022:7.
144. Kim SC, Bolognese AC, Garcia-Rodriguez S, Aufhauser DD. Quantitative assessment of portal jump graft inflow following liver transplantation using 4D flow MRI. *Am J Transplant*. 2022;22(12):3176-7.
145. Roberts GS, François CJ, Starekova J, Roldán-Alzate A, Wieben O. Non-invasive assessment of mesenteric hemodynamics in patients with suspected chronic mesenteric ischemia using 4D flow MRI. *Abdom Radiol*. 2022;47(5):1684-98.
146. Higaki A, Kanki A, Yamamoto A, Ueda Y, Moriya K, Sanai H, et al. Liver cirrhosis: relationship between fibrosis-associated hepatic morphological changes and portal hemodynamics using four-dimensional flow magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol*. 2023:12.
147. Frydrychowicz A, Landgraf BR, Niespodzany E, Verma RW, Roldan-Alzate A, Johnson KM, et al. Four-Dimensional Velocity Mapping of the Hepatic and Splanchnic Vasculature With Radial Sampling at 3 Tesla: A Feasibility Study in Portal Hypertension. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;34(3):577-84.
148. Roldán-Alzate A, Frydrychowicz A, Niespodzany E, Landgraf BR, Johnson KM, Wieben O, et al. In vivo validation of 4D flow MRI for assessing the hemodynamics of portal hypertension. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;37(5):1100-8.
149. Roldán-Alzate A, Frydrychowicz A, Said A, Johnson KM, Francois CJ, Wieben O, et al. Impaired regulation of portal venous flow in response to a meal challenge as quantified by 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;42:1009-17.
150. Bannas P, Roldán-Alzate A, Johnson KM, Woods MA, Ozkan O, Motosugi U, et al. Longitudinal Monitoring of Hepatic Blood Flow before and after TIPS by Using 4D-Flow MR Imaging. *Radiology*. 2016;281:574-82.
151. Frydrychowicz A, Roldan-Alzate A, Winslow E, Consigny D, Campo CA, Motosugi U, et al. Comparison of radial 4D Flow-MRI with perivascular ultrasound to quantify blood flow in the

abdomen and introduction of a porcine model of pre-hepatic portal hypertension. *European Radiology*. 2017;27:5316-24.

152. Rutkowski DR, Reeder SB, Fernandez LA, Roldán-Alzate A. Surgical planning for living donor liver transplant using 4D flow MRI, computational fluid dynamics and in vitro experiments. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*. 2018;6:545-55.

153. Motosugi U, Roldán-Alzate A, Bannas P, Said A, Kelly S, Zea R, et al. Four-dimensional Flow MRI as a Marker for Risk Stratification of Gastroesophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis. *Radiology*. 2019;290(1):101-7.

154. Rutkowski DR, Medero R, Garcia FJ, Roldan-Alzate A. MRI-based modeling of spleno-mesenteric confluence flow. *J Biomech*. 2019;88:95-103.

155. Sugiyama M, Takehara Y, Kawate M, Ooishi N, Terada M, Isoda H, et al. Optimal Plane Selection for Measuring Post-prandial Blood Flow Increase within the Superior Mesenteric Artery: Analysis Using 4D Flow and Computational Fluid Dynamics. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2020;19(4):366-74.

156. Suzuki K, Takehara Y, Sakata M, Kawate M, Ohishi N, Sugiyama K, et al. Daikenchuto increases blood flow in the superior mesenteric artery in humans: A comparison study between four-dimensional phase-contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction magnetic resonance imaging and Doppler ultrasound. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245878.

157. Roldán-Alzate A, Campo CA, Mao L, Said A, Wieben O, Reeder SB. Characterization of mesenteric and portal hemodynamics using 4D flow MRI: the effects of meals and diurnal variation. *Abdom Radiol*. 2022;47(6):2106-14.

158. Brunsing RL, Brown D, Almahoud H, Kono Y, Loomba R, Vodkin I, et al. Quantification of the Hemodynamic Changes of Cirrhosis with Free-Breathing Self-Navigated MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021;53:1410-21.

159. Shibasaki Y, Sakaguchi T, Kitajima R, Furuhashi S, Kiuchi R, Takeda M, et al. Usefulness of four-dimensional flow-sensitive magnetic resonance imaging to evaluate hemodynamics in the pancreaticoduodenal artery. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(4):327-32.

160. Qin L, Crawford JM. Anatomy and Cellular Functions of the Liver. *Zakim and Boyer's Hepatology*: Elsevier; 2018. p. 2-19.e4.

161. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):767-77.

162. Gaiani S, Bolondi L, Bassi SL, Santi V, Zironi G, Barbara L. Effect of meal on portal hemodynamics in healthy humans and in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1989;9(6):815-9.

163. Ludwig D, Schwarting K, Korbel CM, Brüning A, Schiefer B, Stange EF. The postprandial portal flow is related to the severity of portal hypertension and liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1998;28(4):631-8.

164. Gouya H, Mallet V, Scatton O, Vig-naux O, Soubrane O, Pol S, et al., editors. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) Flow. A New Non-invasive Method for the Evaluation of Systemic, Splanchnic, and Azygos Blood Flows in Patients with Portal Hypertension*. *Hepatology*; 2008: John Wiley & Sons Inc 111 River St, Hoboken, NJ 07030 USA.

165. Lenz A, Fischer L, Li J, Bannas P. 4D Flow MRI for Monitoring Portal Flow in a Liver Transplant Recipient with a Renoportal Anastomosis. *Rofo-Fortschr Gebiet Rontgenstrahlen Bildgeb Verfahr.* 2019;191(9):847-8.
166. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Travis S, Armstrong MJ, Tsochatzis EA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut.* 2020;69(7):1173-92.
167. Weber CN, Nadolski GJ, White SB, Clark TWI, Mondschein JI, Stavropoulos SW, et al. Long-Term Patency and Clinical Analysis of Expanded Polytetrafluoroethylene–Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Grafts. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2015;26(9):1257-65.
168. Carr CE, Tuite CM, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Clark TWI, Mondschein JI, et al. Role of Ultrasound Surveillance of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in the Covered Stent Era. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2006;17(8):1297-305.
169. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbel T, Kolkman JJ, et al. Editor's Choice – Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2017;53(4):460-510.
170. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, Pearce JD, English WP, Edwards MS, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. *Journal of Vascular Surgery.* 2004;40(1):45-52.
171. Brocker JA, Maher JL, Smith RW. True pancreaticoduodenal aneurysms with celiac stenosis or occlusion. *The American Journal of Surgery.* 2012;204(5):762-8.
172. Dimov IP, Tous C, Li N, Barat M, Bombarna T, Debbaut C, et al. Assessment of hepatic arterial hemodynamics with 4D flow MRI: in vitro analysis of motion and spatial resolution related error and in vivo feasibility study in 20 volunteers. *European Radiology.* 2022;32(12):8639-48.
173. Borhani AA, Elsayes KM, Catania R, Kambadakone A, Furlan A, Kierans AS, et al. Imaging Evaluation of Living Liver Donor Candidates: Techniques, Protocols, and Anatomy. *RadioGraphics: Radiological Society of North America (RSNA); 2021.* p. 1572-91.
174. Ohta K, Shimohira M, Hashizume T, Suzuki K, Sawada Y, Shibamoto Y. Identification of the feeding arteries of hepatocellular carcinomas by performing dual arterial phase CT during pre-transarterial chemoembolization angiography. *Abdom Radiol: Springer Science and Business Media LLC; 2019.* p. 2276-82.
175. Bogren HG, Buonocore MH. 4D magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in young vs. elderly normal subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 1999;10:861-9.
176. Carlisle KM, Halliwell M, Read AE, Wells PN. Estimation of total hepatic blood flow by duplex ultrasound. *Gut: BMJ; 1992.* p. 92-7.
177. Numata K, Tanaka K, Kiba T, Morita K, Saito S, Fujii T, et al. Hepatic arterial resistance after mixed-meal ingestion in healthy subjects and patients with chronic liver disease. *Journal of Clinical Ultrasound.* 1999;27:239-48.
178. Yzet T, Bouzerar R, Baledent O, Renard C, Lumbala DM, Nguyen-Khac E, et al. Dynamic measurements of total hepatic blood flow with Phase Contrast MRI. *European Journal of Radiology.* 2008;73:119-24.
179. Jin N, Lewandowski RJ, Omary RA, Larson AC. Respiratory self-gating for free-breathing abdominal phase-contrast blood flow measurements. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: Wiley; 2009.* p. 860-8.

180. Dyverfeldt P, Ebbers T. Comparison of respiratory motion suppression techniques for 4D flow MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*: Wiley; 2017. p. 1877-82.
181. Bomberna T, Koudehi GA, Claerebout C, Verslype C, Maleux G, Debbaut C. Transarterial drug delivery for liver cancer: numerical simulations and experimental validation of particle distribution in patient-specific livers. *Expert Opinion on Drug Delivery*: Taylor & Francis; 2021. p. 409-22.
182. Zoli M. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age and Ageing*: Oxford University Press (OUP); 1999. p. 29-33.
183. Ma LE, Markl M, Chow K, Huh H, Forman C, Vali A, et al. Aortic 4D flow MRI in 2 minutes using compressed sensing, respiratory controlled adaptive k-space reordering, and inline reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019;81:3675-90.
184. Hess AT, Bissell MM, Ntusi NAB, Lewis AJM, Tunnicliffe EM, Greiser A, et al. Aortic 4D flow: Quantification of signal-to-noise ratio as a function of field strength and contrast enhancement for 1.5T, 3T, and 7T. *Magnetic Resonance in Medicine*: Wiley; 2015. p. 1864-71.
185. Martin Bland J, Altman D. *Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement*. The Lancet: Elsevier; 1986. p. 307-10.
186. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33:159.
187. Stankovic Z, Jung B, Collins J, Russe MF, Carr J, Euringer W, et al. Reproducibility study of four-dimensional flow MRI of arterial and portal venous liver hemodynamics: Influence of spatio-temporal resolution. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;72(2):477-84.
188. David A, Le Touze D, Warin-Fresse K, Paul-Gilloteaux P, Bonnefoy F, Idier J, et al. In-vitro validation of 4D flow MRI measurements with an experimental pulsatile flow model. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2019;100:17-23.
189. Schnell S, Ansari SA, Wu C, Garcia J, Murphy IG, Rahman OA, et al. Accelerated dual-venic 4D flow MRI for neurovascular applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*: Wiley; 2017. p. 102-14.