




# Quantification of Hemodynamic Parameters Using Four-Dimensional Flow MRI

## 4D Flow MRI를 활용한 혈류역학적 인자의 측정법

Hojin Ha, PhD<sup>1\*</sup> , Hyungkyu Huh, PhD<sup>2</sup>, Dong Hyun Yang, MD<sup>3</sup>, Namkug Kim, PhD<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

<sup>2</sup>Medical Device Development Center, Daegu-Gyungbuk Medical Innovation Foundation, Daegu, Korea

Departments of <sup>3</sup>Radiology, <sup>4</sup>Convergence Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

MRI provides non-invasive and non-ionizing methods for the accurate anatomic depiction of the cardiovascular system. Based on the inherent flow sensitivity, MRI can be used to investigate hemodynamic features in patients with anatomical data within a single measurement. In particular, time-resolved and three-dimensional (3D) characterization of blood flow using 4D flow MRI has achieved considerable progress in recent years. The present article reviews the principle and procedures of 4D Flow MRI. Various fluid dynamic biomarkers for possible clinical usage are also described, including wall shear stress, turbulent kinetic energy, and relative pressure. Finally, this article provides an overview of the clinical applications of 4D Flow MRI in various cardiovascular regions.

**Index terms** Magnetic Resonance Imaging; Heart; Blood; Hemodynamics

## 서론

혈류의 특성은 심혈관 질환의 발달과 밀접하게 관련되어 있다. 혈액은 흐르면서 혈관표면에 압력이나 마찰 전단 응력과 같은 다양한 유체역학적 힘을 가한다. 혈관벽 가장 안쪽에 위치하여 혈류와 직접 접촉하는 내피세포는 외부에서 작용하는 혈류역학적 힘을 감지하여 형태와 증식을 조절한다고 알려져 있다(1). 혈관벽에 비정상적인 혈류로부터 전해지는 기계적 힘들의 변화는 내피세포로 전달되어 염증성 병변을 유발하고 결과적으로 동맥 경화증, 대동

Received January 23, 2019

Revised March 6, 2019

Accepted March 18, 2019

\*Corresponding author

Hojin Ha, PhD

Department of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, 1 Gangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea.

Tel 82-33-250-6310

Fax 82-33-279-2169

E-mail hojinha@kangwon.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## ORCID iD

Hojin Ha 

<https://>

[orcid.org/0000-0001-6476-2889](https://orcid.org/0000-0001-6476-2889)

이 종설은 동저자의 논문

Hemodynamic Measurement Using Four-Dimensional Phase-Contrast MRI:

Quantification of Hemodynamic Parameters and Clinical Applications. Korean J Radiol 2016;17:445-462를 한글로 번역, 재편집한 종설임을 밝힙니다.

맥 박리 및 동맥류와 같은 심혈관 질환의 발생을 촉진한다(2-5). 또한, 압력과 같은 혈류의 유체역학적 힘은 동맥경화반 및 동맥류의 파열에 직접적으로 영향을 미친다(6, 7). 따라서 정상군 및 환자군에서 나타나는 혈류의 특징을 정량적으로 분석하고 이해한다면 향후 심혈관 질환 위험을 조기진단하고 예측하는데 도움을 줄 수 있다.

Four-dimensional (이하 4D) PC-MRI 또는 4D Flow MRI라고도 하는 3차원 혈류 측정법은 자기공명영상(이하 MRI)이 태생적으로 가지는 혈류에 대한 민감성을 이용하여 3차원 공간에서 시간에 따라 변화하는 혈류를 측정하기 위해 개발되었다(8-10). 이 영상기법은 3차원 측정에 기반하므로 전체 심혈관계 측정이 가능하며 향후 어떤 혈관이든 어떤 각도에서든 혈류의 속도 및 혈류량을 후향적으로 분석 가능하다. 이는 측정하고자 하는 평면의 정확한 선정이 중요했던 기존의 2D PC-MRI와의 차이점으로 4D Flow MRI는 전체 혈관시스템을 한 번에 측정 후, 추후 원하는 분석이 가능한 장점을 가진다.

4D Flow MRI는 기존 2D PC-MRI와 비교하여 훨씬 많은 수의 데이터를 획득하므로 이를 효과적으로 정량화하고 가시화하는 방법이 필요하다. 처음 개발된 후 현재까지 4D Flow MRI를 이용한 다양한 분석법이 소개되었다. 특히 기존의 기계공학 및 유체역학에서 이미 주로 사용하던 유체 가시화 및 정량화 방법을 이용하여 혈류를 분석하는 방법들이 소개되었으며 임상적 활용 가능성을 알아보고 있다(11). 대표적으로 혈류의 진행을 선으로 보여주는 유선(streamline), 고정된 시간에서 혈류의 속력과 방향을 화살표로 보여주는 벡터 필드(vector field), 또는 가상적인 혈액 입자가 혈관 내에서 흘러가는 속도 및 모습을 동영상으로 시각화하는 방법들이 소개되었다(12-14). 이러한 가시화 방법들은 4D Flow MRI로 취득한 다차원(시간+3차원) 데이터를 기반으로 심장 및 심혈관 혈류의 복잡한 특성을 보다 효과적으로 시각화하고 정량화할 수 있게 해준다(15, 16). 또한 최근에는 4D Flow MRI를 이용하여 혈류 속도 및 유량뿐만 아니라 혈관벽에 작용하는 전단 응력(wall shear stress; 이하 WSS) (3, 4), 혈류의 비정상적인 난류 운동 에너지(turbulent kinetic energy; 이하 TKE) (17-19), 볼텍스(vortex) (20, 21), 압력 손실(pressure gradient) (22-24) 및 맥파 전단 속도 (pulse wave velocity; 이하 PWV) (25, 26) 등과 같은 향후 임상적인 응용 가능한 혈류 바이오마커들이 개발되고 있다(19, 20).

앞서 설명된 것처럼 4D Flow MRI는 영상뿐만 아니라 다양한 유체역학적인 분석을 필요로 하므로 측정 기법 및 정량적 해석에 대한 이해가 필요하다. 따라서 이번 리뷰에서는 최근 4D Flow MRI의 발전에 대해 논의하고 4D Flow MRI의 원리와 분석 절차를 소개하고자 한다. 이 측정법을 사용하여 얻을 수 있는 그리고 얻을 수 없는 바이오 마커를 기술하고자 한다. 또한 다양한 심혈관계에서 4D Flow MRI를 활용한 임상적 응용을 소개한다. 마지막으로 기술의 한계와 가능성을 설명하고자 한다.

## 원리 및 측정법

### 4D Flow MRI 측정 원리

4D Flow MRI는 자기장에서의 Larmor 세차운동 주파수 변화를 기반으로 측정을 수행하며, 이

는 기존 2D PC-MRI와 동일한 원리이다. 자기장의 변화(magnetic gradient) 하에서의 스핀의 Larmor 세차운동 주파수,  $\omega_L$ 은 다음과 같이 기술될 수 있다:

$$1) \omega_L(\vec{r}, t) = \gamma B_0 + \gamma \Delta B_0 + \gamma \vec{r}(t) \cdot \vec{G}(t)$$

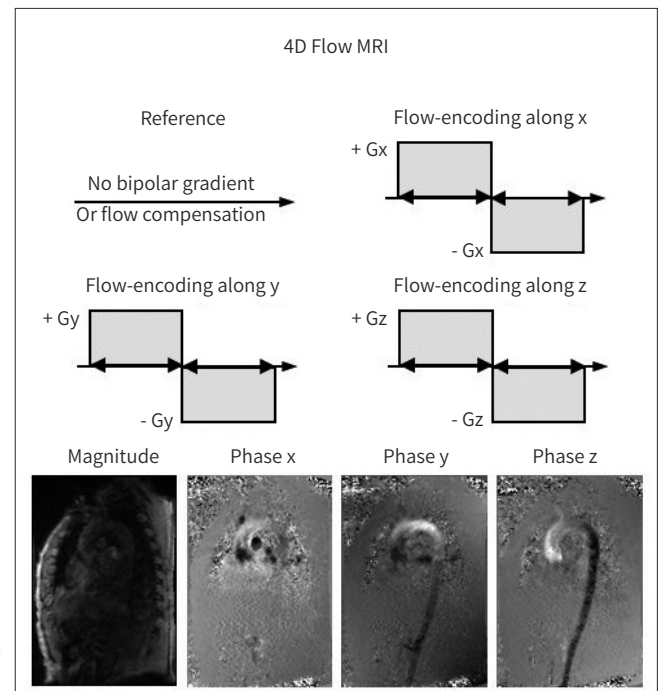
여기서  $\gamma$ 은 자기회전비,  $\vec{r}$ 는 위치벡터,  $B_0$ 는 고정 자기장,  $\Delta B_0$ 는 자기장의 비균질성,  $\vec{G}$ 는 자기장의 구배를 의미한다. 측정 수행하는 동안 혈류의 속도  $\vec{v}$ 가 일정하다면, 위치  $\vec{r}$ 은  $\vec{r}(t) = \vec{r}_0 + \vec{v}(t-t_0)$ 을 통해서 나타낼 수 있다. 또한 자기장의 구배  $\vec{G}$ 가 작용할 때 혈류 속도  $\vec{v}$ 는 MRI 신호에서의 위상 변화를 일으키게 되며 이를 다음과 같이 정리할 수 있다:

$$2) \phi(\vec{r}, \text{Echo Time}) = \phi_0 + \gamma \vec{r}_0 \int_{t_0}^{TE} \vec{G}(t) dt + \gamma \vec{v} \int_{t_0}^{TE} \vec{G}(t) dt + \dots$$

$$= \phi_0 + \gamma \vec{r}_0 M_0 + \gamma \vec{v} M_1 + \dots$$

여기서  $\phi_0$ 는 자기장의 비균질성에서 기인한 위상 성분이며, 식 2)에서 오른쪽 두 번째 및 세 번째 성분은 각각 고정된 부분과 속도  $\vec{v}$ 로 움직이는 부분에 의해 발생하는 위상 성분을 나타낸다.

기존의 2D PC-MRI는 측정하고자 하는 혈류의 방향을 따라서 양극성을 가지는 자기장 구배(bipolar gradient)를 적용한다(Fig. 1). 이 양극성의 자기장 구배는 고정된 부분에서 발생하는 위상을 제거한다. 따라서 결과적으로 획득된 신호에서는  $\phi_0$ 과 속도  $\vec{v}$ 에 의한 위상 변화만 측정이 된다. 4D Flow MRI에서는 일반적으로 위상 오프셋  $\phi_0$ 를 알 수 없으므로 이를 제거하기 위해  $M_1$  값이 다른 두 번의 측정을 수행한다.



**Fig. 1.** Principles of 4D Flow MRI. 4D = four-dimensional Adapted from Ha et al. Korean J Radiol 2016;17:445-462, with premission of The Korean Society of Radiology (10).

두 번의 측정에서 발생하는 위상의 변화  $\Delta\phi$ 는 다음과 같이 혈류의 속도  $\vec{v}$ 와 선형적인 관계를 가진다:

$$3) \Delta\phi = \gamma \vec{v} \Delta M_1$$

위에서 확인할 수 있듯이 측정하고자 하는 속도 성분은  $M_1$ 의 크기에 따라서 달라질 수 있다. MRI 위상 성분은  $-\pi$ 에서  $\pi$ 사이의 값으로 측정이 되므로  $M_1$ 의 크기를 조정하여 측정하고자 원하는 혈류 성분들을 이 범위 안에 포함시킬 필요가 있다. 따라서 위상 신호에서 예상되는 최고 속도를 velocity encoding parameter (이하 VENC)를 이용하여 지정하고 최고 속도값 이하의 값들을  $\pi$ 보다 작은 위상으로 측정한다:

$$4) VENC = \frac{\pi}{\gamma \Delta M_1}$$

$$5) v = VENC \frac{\Delta\phi}{\pi}$$

이때 VENC (cm/s)는  $\pi$ 만큼의 위상 변화를 일으키며, 이 값보다 큰 속도가 발생할 경우 위상이 음수로 해석되므로 부정확한 데이터를 획득하게 된다.

레퍼런스 및 혈류 속도를 측정하는 두 번의 측정을 이용하는 2D PC-MRI와는 달리 4D Flow MRI는 레퍼런스 영상과 x, y, z 방향으로 각각으로 속도를 측정하여야 하므로 최소 네 번의 측정을 사용한다. 이때 자기장의 비균질성에 의한 위상 오프셋  $\phi_0$ 가 모두 동일하다고 가정하면, 레퍼런스 영상과 대비하여 나머지 세 영상에서의 위상 변화로부터 각 속도 정보를 얻을 수 있다. 4D Flow MRI는 일반적으로 혈관의 해부학적 정보를 묘사하기 위해 MRI 신호의 크기 영상(magnitude image)과 위상 영상(phase image) 모두 출력한다(27, 28).

## 4D Flow MRI 측정 및 분석 절차

### 측정 파라미터의 선정

4D Flow MRI를 이용하여 혈류 분석을 원활히 수행하기 위해서는 주어진 검사 시간 내에서 충분한 품질의 데이터를 얻을 수 있는 측정 파라미터 선정이 필요하다. 특히 측정 범위(field of view; 이하 FOV), 공간 해상도, 시간 해상도 및 VENC와 같은 파라미터들은 혈류 분석의 정확성에 직접적으로 영향을 줄 수 있다. FOV는 전체 심혈관 시스템을 포함하는 것이 이상적이지만, FOV가 커질수록 더 많은 양의 데이터가 필요로 하므로 결과적으로 더 긴 측정 시간이 필요하다. 따라서 FOV는 측정이 가능한 시간 안에서 관심 영역을 포함한 가장 큰 영역으로 설정한다.

높은 공간 분해능(spatial resolution)으로 영상에서 복셀사이즈가 작아지면 혈류량을 더 정확히 측정이 가능하며 또한 좀 더 작은 스케일의 유동 현상을 구별할 수 있기 때문에 공간 분해능도 측정 가능한 한 범위에서 최대한 높아야 한다(28). 그러나 복셀 사이즈가 작을수록 같은 범위를 측

정하는 시간이 길어지고 신호 대 잡음비(signal to noise ratio; 이하 SNR)가 낮아진다. 결과적으로 공간 해상도, 측정 시간 그리고 SNR 사이의 최적의 절충안이 필요하다. 일반적으로 심장 및 대동맥 혈류를 측정하기 위해 2.0~3.0 mm 복셀 크기가 사용되고 있다(29-34).

시간 해상도(temporal resolution)는 시간적으로 변화하는 맥동 혈류를 정확하게 분석하기 위해 가능한 짧아야 한다. 그러나 4D Flow MRI에서 데이터의 측정 수는 시간 해상도에 따라서 심장 박동 주기를 몇 단계로 나누어서 측정하는지에 따라서 결정되며, 시간 해상도가 높을수록 측정 시간이 비례적으로 증가한다. 따라서, 시간 해상도는 허용되는 총 측정 시간으로 인해 제한된다. 일반적으로 대동맥 혈류를 측정하기 위해 약 20~40 ms의 시간 해상도가 사용된다(30, 34).

VENC는 측정 가능한 혈류의 최대 속도를 결정한다. 결정된 VENC보다 높은 유속이 위상 앨리어싱(aliasing)을 일으키기 때문에 VENC는 예상되는 최대 속도보다 높아야 한다. 그러나 VENC가 높을수록 측정 속도 대비 노이즈 비율(velocity to noise ratio)이 감소하기 때문에 너무 높게 설정하기 어려우며 예상 최대 속도 흐름보다 약 10% 높은 범위에서 VENC를 설정하도록 권장된다(29).

위에서 언급한 파라미터들 이외에 k-space coverage, 병렬 측정(parallel imaging) 및 k-t undersampling 등을 모든 측정 파라미터들이 측정 시간과 데이터의 SNR에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 기타 측정 파라미터에 대한 자세한 설명은 이전 연구를 참조할 수 있다(11, 29).

### 데이터의 전처리(Pre-processing)

앞서 설명한 파라미터를 이용하여 4D Flow MRI 측정을 수행하면 측정된 MRI 신호의 위상영상은 혈류의 속도 정보를 포함하여 향후 정량적 분석에 이용될 수 있다. 그러나, 이론과는 다르게 MRI 시스템의 불완전성으로 인해 위상영상은 다양한 유형의 오차를 포함한다. 따라서 혈류의 정량적 분석에 앞서 데이터의 전처리 과정이 필요하다.

4D Flow MRI 측정 이론과는 다르게 현실에서는 자기장 구배의 비선형성(gradient field non-linearity)과 에디전류(eddy current) 등 다양한 전자기장 오차들이 발생하는데 이러한 자기장의 변화는 결과적으로 위상영상 오차를 발생시킨다(35-37). 따라서 전처리 과정에서 이러한 위상 오차를 보정하는 과정이 필요하다. 4D Flow (Siemens, Munich, Germany), GT-Flow (Gyrotools LLC, Winterthur, Switzerland), CAAS MR 4D Flow (Pie Medical Imaging BV, AJ Maastricht, the Netherlands)와 같은 4D Flow MRI 해석용 분석 소프트웨어는 기본적으로 위상 보정 전처리 기능을 제공한다. 그러나 대부분의 연구자들은 MATLAB (Natick, MA, USA) 또는 기타 프로그래밍 언어를 기반으로 자체적으로 위상 교정 기능을 개발하여 사용하는 실정이다.

측정한 혈류의 속도가 예상한 VENC값보다 높으면 획득한 위상영상에서 위상의 앨리어싱(aliasing)이 발생한다. 혈류 속도 및 혈류량을 계산할 때 이러한 위상 앨리어싱을 고려하지 않으면 위상 변화에 의해 결과를 신뢰할 수 없게 된다. 따라서, 이미 측정된 영상에서 위상 앨리어싱이 발생한 경우는, 위상이 변화된 영역으로부터 정상적으로 정보를 복원하기 위해 위상 복원 알고리즘(phase unwrapping algorithm)이 필요하다. 그러나, 현재까지 위상 복원을 위한 일반화된 알고리즘은 아직 도출되지 않았으며, 각 위상 데이터의 특성에 따라 알고리즘의 성능은 다를 수 있

다. 따라서 현재까지도 다양한 위상 복원 알고리즘의 성능을 비교하기 위한 여러 연구가 수행되었다(38-43).

위상 데이터의 교정이 수행되면 다음 단계는 위상 영상에서 해석하고자 하는 혈류의 영역과 외부 다른 부분을 구별하기 위해 마스크 이미지(mask image)를 생성하는 영상 분할이 필요하다. 일반적으로 4D Flow MRI의 신호 크기 영상(magnitude image)은 혈관과 혈액 간의 영상 대비가 크지 않기 때문에 혈관을 정확히 구별하기 어렵다. 따라서 혈관에서는 혈류의 속도가 빠르며 주변에서는 혈류가 없다는 점을 이용하여 복소수 차 이미지(complex difference image) 등을 생성하여 혈관과 주변 지역을 구분하는데 사용한다(27, 28). 하지만 혈류가 느린 경우나 혈류의 속도 차이가 큰 경우는 혈관과 주변 조직을 구분하기 어려우며 따라서 유속에 근거한 영상 분할이 어려울 수 있다. 이런 경우 가능하다면 3D 혈관 조영술(MR angiography)을 별도로 추가하여 해석에 이용할 수도 있다. 현재는 4D Flow MRI 영상에서 혈관을 분할하기 위해서 기존 해부학 지식을 기반으로 수동 분할뿐만 아니라 자동 분할에 이르기까지 다양한 유형의 영상 분할이 사용할 수 있다(44-46).

## 데이터 분석(Data analysis)

4D Flow MRI를 이용하여 혈류 정량화하고 시각화하며 연구하기 위해서는 두 가지 접근법을 사용할 수 있다. 첫 번째는 4D Flow MRI를 위한 상용 분석 소프트웨어를 사용하는 것이다. 이전 절에서 설명된 상용 도구를 사용하면 측정된 결과를 간단히 시각화하고 정량화할 수 있다. 하지만, 상용 소프트웨어는 여전히 혈류 속도 및 혈류량과 같은 가장 기초적인 혈류 정보만을 제공하며, 새로운 분석 방법을 적용하기 어려운 단점이 있다. 따라서 대부분의 연구자들은 MATLAB 또는 다른 프로그래밍 언어와 같은 자체 플랫폼을 기반으로 다양한 혈류 인자들을 계산한 다음 Tecplot (Tecplot, Bellevue, WA) 및 Ensign (CEI, Apex, NC) 등의 유체역학 분야에서 널리 사용되는 일반적인 후처리 소프트웨어를 데이터를 시각화 하고 분석하는데 사용한다.

4D Flow MRI 결과의 시각화는 일반적으로 벡터필드(vector field), 유선(streamline) 및 경로선(pathline)을 사용한다(Fig. 2). 속도 벡터필드는 공간에서의 각 복셀에서 나타나는 속도 벡터의 모음으로 화살표의 크기와 방향으로 혈류의 속도와 방향을 알려준다. 유선(strealline)은 지정된 시간에 혈류속도 벡터에 접하는 곡선의 모음으로 일반적으로 혈류의 진행 방향으로 말해준다. 경로선(pathline)은 가상의 혈류 입자들이 어느 궤도를 따라 흘러가는지를 보여주는 혈류 궤도의 집합이다(Fig. 2).

## 4D Flow MRI를 이용한 혈류의 정량적 분석

4D Flow MRI는 기본적으로 2D PC-MRI와 동일하게 혈류량 정보를 제공하지만 4D Flow MRI는 3차원으로 데이터를 취득하므로 생체 내 혈류를 더욱 잘 평가할 수 있는 혈류역학적 바이오 마커의 개발이 가능하다. 다음 절에서는 4D Flow MRI를 이용하여 평가할 수 있는 혈류역학적 파라미터들의 기본 원리와 생리적 의미를 소개한다(Table 1). 대부분의 상용 소프트웨어는 이러한 정량화를 모두 포함하지는 않으므로 필요한 정량화를 위해서는 자체적으로 소프트웨어

개발이 필요하다.

**혈류 속도 및 혈류량**

혈류의 속도와 혈류량은 정상 및 비정상적인 혈류를 구별하는데 사용되는 가장 기본적인 유체 인자들이다. 국소적으로 혈류 속도, 혈류량이 감소했다는 것은 해당 영역을 향하여 혈액의 감소를

Fig. 2. Velocity visualization and quantification of the flow rate.

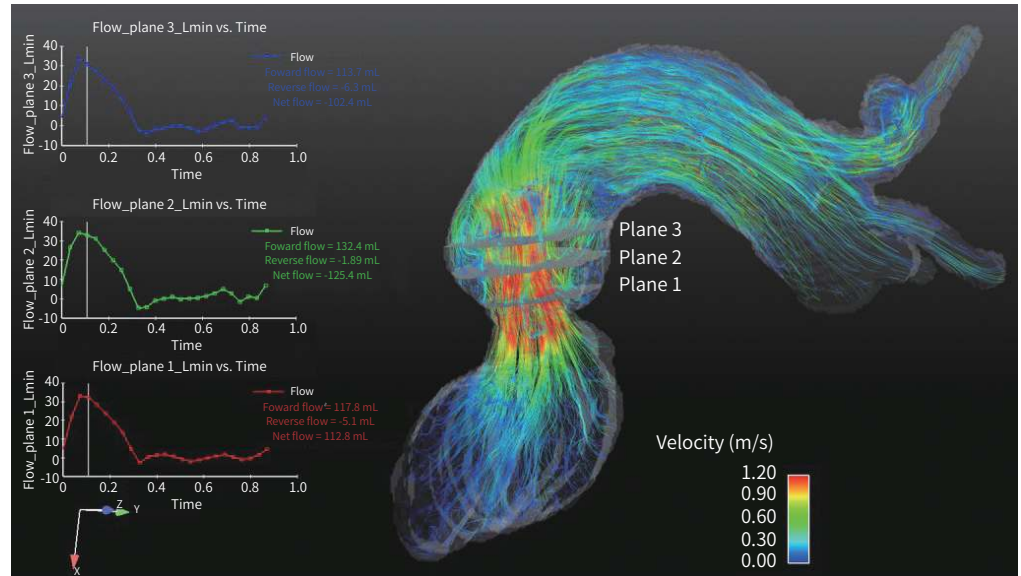


Table 1. Summary of Hemodynamic Parameters and Their Clinical Applications

| Parameter                 | Definition                                 | Physiological Implication  | Application in Previous Studies  | Notes  |
|---------------------------|--|--|--|--|
| Flow velocity & flow rate | Amount of blood transported                | Abnormal increase or decrease in blood flow indicates possible ischemia or local contraction of vessel | 1. WSS increase in patients with BAV<br>2. Low & oscillatory WSS in carotid artery<br>3. WSS increase in intracranial aneurysms          | Sufficient spatial and temporal resolutions are required     |
| WSS                       | Frictional shearing force on vessel        | Abnormal alteration of flow pattern near vessel wall influences vascular dysfunction                   | 1. WSS increase in patients with BAV<br>2. Low & oscillatory WSS in carotid artery<br>3. WSS increase in intracranial aneurysms          | WSS can be influenced by spatial resolution                  |
| Vortex                    | Rotational structure of blood flow         | Abnormal appearance of vortical flow indicates abnormal alteration of flow pattern                     | 1. Development of vortex flow at pulmonary hypertension<br>Vortex identification can be highly influenced by noise                       | Vortex identification can be highly influenced by noise      |
| TKE                       | Turbulent kinetic energy                   | Increased TKE indicates more energy loss of blood flow   | 1. Increased TKE at aortic stenosis<br>2. Increased TKE at cardiomyopathy  | More than two acquisitions are required                      |
| Relative pressure         | Pressure gradient from arbitrary reference | Increased pressure drop indicates decreased blood flow or increased work load of heart                 | 1. Pressure gradient through stenosis in aorta and carotid, iliac, and renal arteries<br>2. Pressure distribution at intracardiac plaque | Influence of turbulence on pressure field cannot be included |

BAV = bicuspid aortic valve, TKE = turbulent kinetic energy, WSS = wall shear stress

Adapted from Ha et al. Korean J Radiol 2016;17:445-462, with permission of The Korean Society of Radiology (10).

의미하므로 국소적인 허혈을 의미할 수 있다(47). 대동맥 판막 협착이나 대동맥 협착과 같은 부위에서 국소 혈류 속도의 증가는 혈관 협착의 정도를 의미할 수 있다(48, 49). 4D Flow MRI는 측정된 전체 심혈관 시스템의 전체 속도 데이터를 제공하기 때문에 복잡한 혈관 네트워크의 혈류량 분포를 정량화하고 특정 지역 내 최고 속도를 분석하는 데 유용하다.

4D Flow MRI 데이터로부터 계산된 혈류 속도는 일반적으로 컬러매핑(color mapping) 또는 유선을 사용하여 시각화된다(Fig. 2). 임의의 혈관 단면에서 내부의 속도를 모두 적분하면 혈류량의 변화를 측정할 수 있다. 이전의 연구에서 4D Flow MRI의 성능을 기존 2D PC-MRI와 비교하여 평가하였고 두 방법은 서로 잘 일치하는 것으로 보고되었다(50). 4D Flow MRI를 이용하여 혈류량을 정확하게 평가하기 위해서는 혈관 직경에 최소한 3~5개의 복셀 데이터가 포함되어야 한다고 알려져 있다(51). 따라서 측정하고자 하는 혈관의 크기가 알려져 있는 경우, 이를 고려하여 공간해상도를 결정할 필요가 있다. 일반적으로 4D Flow MRI는 2D PC-MRI와 비교하여 공간해상도가 떨어지기 때문에 혈관 영역의 분할에 따라서 몇 개의 복셀 차이로 혈류량의 평가 정확도가 변할 수 있다. 따라서 4D Flow MRI에서 혈류량을 평가할 때에는 혈관의 기하학적 경계를 정확하게 구분하는 것이 중요하다.

### 벽면전단응력(WSS)

벽면전단응력(wall shear stress; 이하 WSS)은 혈관벽에 유체가 작용하는 마찰 전단 응력이다. 최근 대동맥에서 WSS 분포는 혈관 질환, 특히 죽상동맥경화증과 대동맥 박리의 형성에 영향을 주는 것으로 알려져 있다(2-4). 유체역학적인 정의에 따르면, WSS는 다음과 같이 유체의 점도와 속도 구배를 곱하여 얻을 수 있다:

$$6) \tau = \mu \left. \frac{\partial u}{\partial n} \right|_{\text{wall}}$$

여기서  $\tau$ 는 WSS,  $n$ 은 수직 변위 벡터,  $u$ 는 속도 성분,  $\mu$ 는 혈액 점도이다.  $u$ ,  $n$  및  $\mu$ 의 단위가 각각  $m/s$ ,  $m$  및  $N \cdot s/m^2$ 이며 WSS의 단위는 Pascal 또는  $N/m^2$ 이다.

WSS를 측정하기 위한 첫 번째 단계는 앞선 전처리 단계에서 획득한 혈관 영상으로부터 혈관의 표면 형상을 얻는 것이다. 이로부터 혈관벽의 위치와 각 위치에서 법선벡터 정보를 추출할 수 있다(Fig. 3). 그 다음 법선 벡터를 따라 혈관벽 근처의 혈류의 속도를 추출하고 다양한 보간모델을 이용한 혈류의 구배를 계산하게 된다(51). 결과적으로 계산한 속도 구배에 혈액 점도를 곱하여 WSS를 얻을 수 있다(51). 마지막으로, 얻어진 WSS는 일반적으로 낮은 WSS 영역과 높은 WSS 영역을 구별하기 위해 컬러매핑을 이용한 표면 렌더링을 사용하여 시각화하며 혈관의 영역별로 WSS의 값들을 비교 분석하게 된다(Fig. 3).

### 난류운동에너지(TKE)

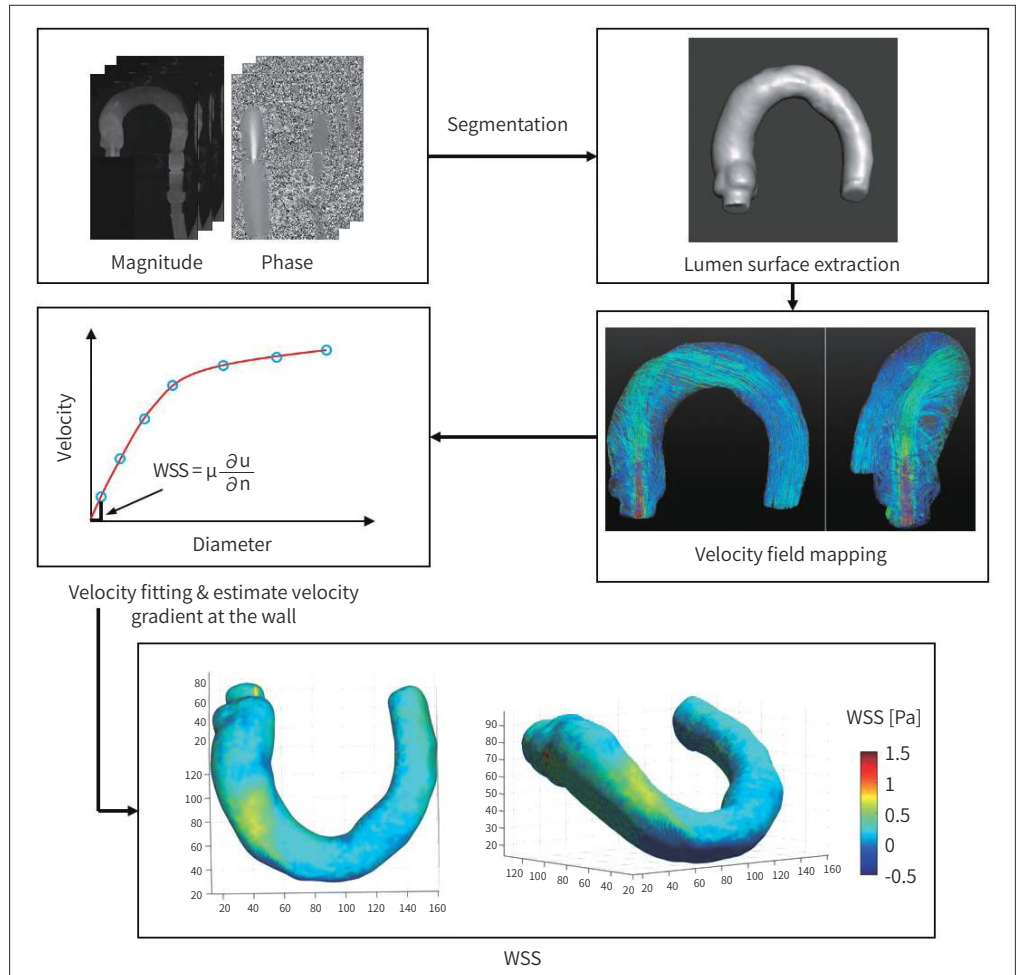
대부분의 혈관에서 혈류는 층류 특성을 가지지만, 대동맥 판막 협착 및 죽상동맥경화증으로 인해 동맥의 협착이 발생한 경우는 국소적으로 난류 혈류를 생성된다(18, 19). 따라서, 유사한 혈류



Fig. 3. WSS estimation using four-dimensional phase contrast-MRI.

WSS = wall shear stress

Adapted from Ha et al. Korean J Radiol 2016;17:445-462, with permission of The Korean Society of Radiology (10).



조건에서 난류가 많이 발생하는 것은 혈관이 더 심한 협착을 형성했음을 나타낸다. 또한 난류의 발생은 유체 에너지의 소산을 증가시켜 혈류를 유지하는데 더 많은 에너지가 필요하게 되며 혈관에서 압력 손실을 증가시킨다.

Dyverfeldt 등(17)은 4D Flow MRI에서 복셀 내부에서 발생하는 난류 속도와 측정된 MR 영상의 관계를 기반으로 난류운동에너지(turbulence kinetic energy; 이하 TKE) 측정법을 제시하였다(Fig. 4). 이 측정은 난류의 발생으로 복셀 내부에 Gaussian 속도 분포가 발생했다고 가정한다. 난류의 세 가지 방향 속도 변동 성분은 다음과 같이 MRI 신호크기영상으로부터 얻을 수 있다(52):

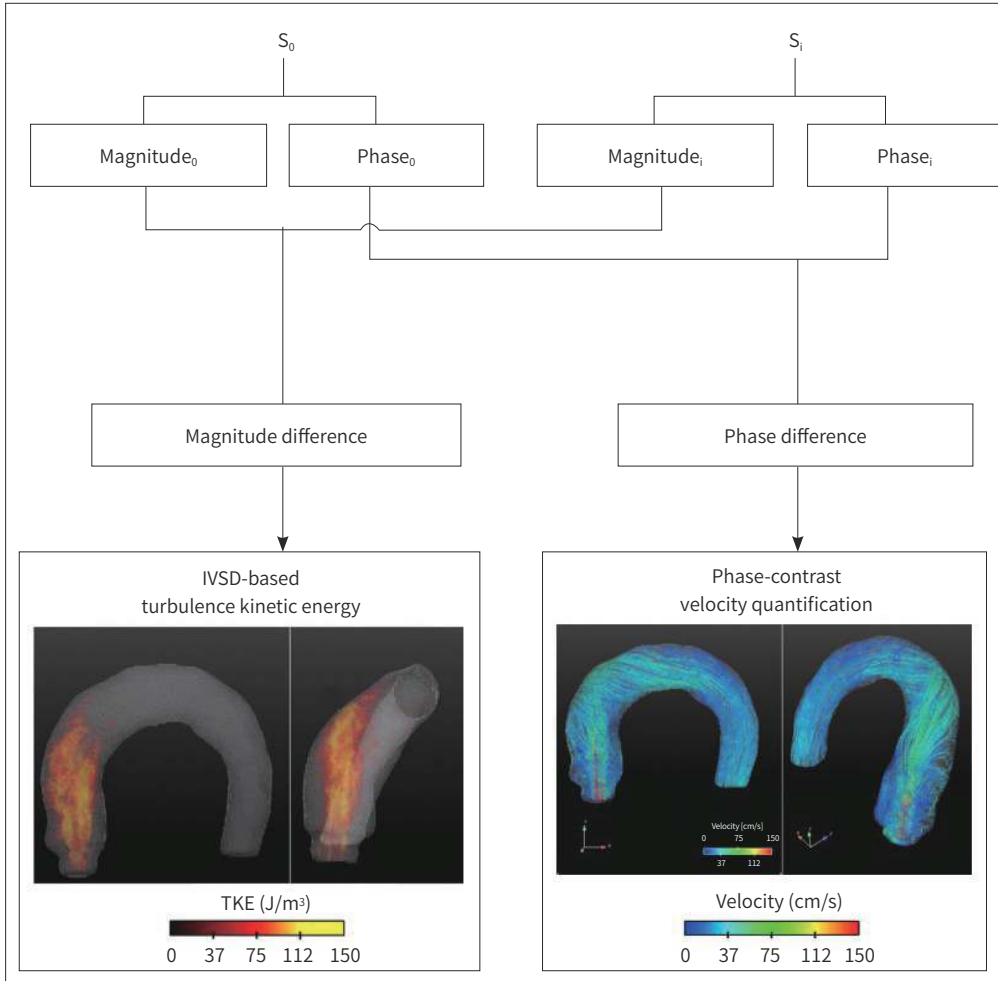
$$\sigma_i = \frac{1}{k_v} \sqrt{2 \ln \left[ \frac{|S_0|}{|S_i|} \right]}$$

여기서  $\sigma_i$ 는 i 방향의 표준 편차를 나타내고,  $k_v$ 는 혈류측정감도 ( $k_v = \pi/VENC$ )를 나타내며,  $|S_0|$  및  $|S_i|$ 는 각각  $k_v = 0$ 인 경우에서 얻은 MRI 신호의 크기를 나타낸다. 단위 부피당 TKE는 다음과 같이  $\sigma$ 에서 추정할 수 있다:

Fig. 4. Principle of TKE estimation.

IVSD = intravoxel velocity standard deviation, TKE = turbulent kinetic energy

Adapted from Ha et al. Korean J Radiol 2016;17:445-462, with permission of The Korean Society of Radiology (10).



$$8) TKE = \frac{1}{2} \rho \sum_{i=1}^3 \sigma_i^2 [J/m^3]$$

ρ는 유체 밀도, σ<sub>i</sub>는 i 방향의 속도변동성분을 나타낸다.

MRI 영상에서 TKE 측정의 민감도는 VENC (또는 k<sub>v</sub>)의 영향을 받는다. TKE 측정의 민감도는 신호 크기 비 |S<sub>1</sub>|/|S<sub>0</sub>|가 약 0.6이 될 때 가장 최적화 된다. 그러나 |S<sub>1</sub>|/|S<sub>0</sub>|를 얻기 위한 VENC 값은 일반적으로 혈류의 최대 속도보다 작다. 따라서, TKE 측정을 위해서는 일반적으로 위상 영상에서 에일리어싱을 일으킨다. 따라서 혈류 속도와 TKE를 동시에 분석하기 위해서는 VENC 값이 다른 두 개 이상의 측정이 필요하다.

### 볼텍스 유동(Vortex flow)

좌심실 또는 동맥혈관을 포함하는 심혈관 시스템에서는 종종 선회류 패턴이 발생한다(예를 들어, 국소 회전 또는 나선형 흐름)(53-55). 이러한 볼텍스 유동과 병리학 사이의 인과관계는 아직 완전히 이해되지 않았지만, 볼텍스 유동의 존재 유무와 강도는 동맥류, 폐동맥, 좌심실의 병리적 상

태와 상관관계가 있음이 종종 확인된다(53-55). 따라서, 볼텍스와 혈관 질환 사이의 관계를 밝히고 볼텍스에 기초한 혈류역학적 진단 지표를 개발하기 위해서는 먼저 볼텍스의 정확한 정량화가 중요하다.

혈류의 회전 운동을 설명하는데 대표적으로 기술되는 유체역학적 인자는 혈류의 와도(vorticity)이다. 와도는 아래와 같이 속도 벡터의 컬(curl)로 정의되며 각 속도 성분의 미분으로 이루어져 있으므로 4D Flow MRI에서 획득한 속도 벡터를 기본으로 미분 연산을 추가하여 계산할 수 있다:

$$9) \vec{\omega} = \nabla \times \vec{v} = \left( \frac{\partial v_z}{\partial y} - \frac{\partial v_y}{\partial z}, \frac{\partial v_x}{\partial z} - \frac{\partial v_z}{\partial x}, \frac{\partial v_y}{\partial x} - \frac{\partial v_x}{\partial y} \right)$$

여기서 각 와도 성분은 해당 x, y, z축을 따라 유체 요소가 얼마나 소용돌이치는지에 대한 강도를 나타낸다.

### 압력 손실(Pressure loss/Pressure gradient)

혈류의 압력 손실은 심장에서 생성된 에너지의 손실을 의미한다. 에너지 손실이 증가하면 혈류량이 감소하거나 또는 동일한 혈류량을 유지하기 위해 심장이 해야 하는 일이 증가한다. 따라서 압력 손실은 대동맥 판막 협착이나 대동맥 축착증으로 인한 혈관 협착의 위험성을 알려주는 중요한 지표가 된다(56, 57).

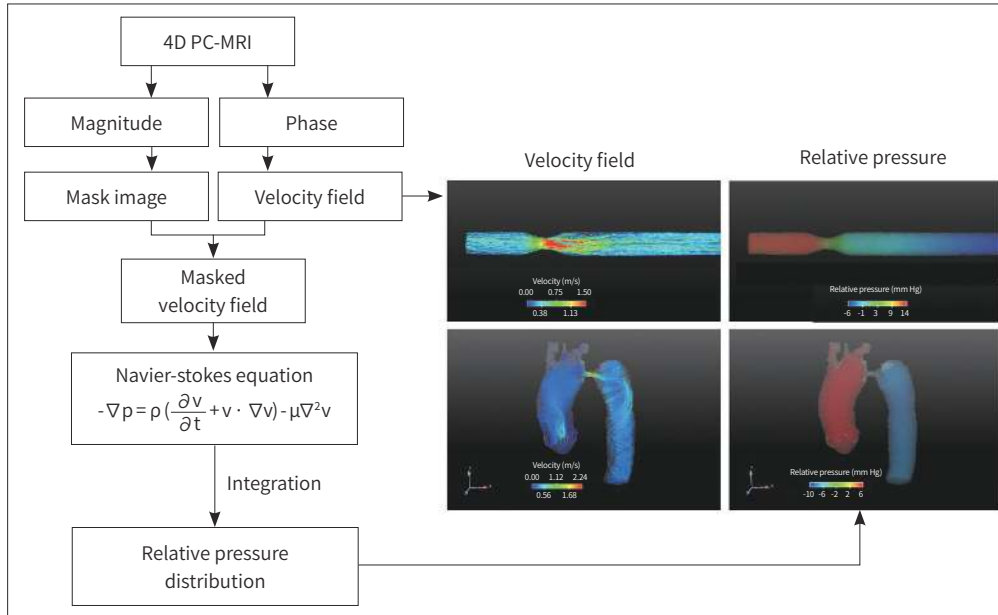
지금까지 압력을 측정하는 표준기법은 압력 카테터를 직접 생체에 삽입하여 압력을 측정하는 방법이었다. 하지만 최근에는 카테터의 침습성으로 인해 가능한 선호되지 않고 있다. 그 대안으로, 협착부를 지나는 혈류의 최대 속도를 초음파와 같은 비침습적인 방법으로 측정하고 단순화된 베르누이 방정식을 적용하여 압력의 손실을 추정하는 방법이 일반적으로 사용되고 있다(58). 그러나 단순화된 베르누이 방정식은 압력의 공간적 및 시간적 변화를 고려하지 않는다. 또한 베르누이 방정식은 혈류에서 난류가 없는 층류라고 가정하고 점성 에너지 소산도 무시하기 때문에 결과의 정확도는 유동 조건에 따라 달라질 수 있다(59).

이러한 기존 기법들은 문제를 보완하기 위해서 최근 4D Flow MRI를 이용한 압력 손실 측정이 개발되었으며 이를 활용하여 대동맥 협착에서 압력손실 측정이 제시되었다(24, 59, 60). 이 방법은 Navier-Stokes 방정식에서 각 복셀에서 압력 변화를 계산하고 관심 있는 전체 혈관에서 압력 값을 재구성하는 것을 목표로 한다(Fig. 5). 혈액이 점성의 비압축성 유체라고 가정하면 Navier-Stokes 방정식은 다음과 같이 배열될 수 있다:

$$10) -\nabla p = \rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) - \mu \nabla^2 v$$

여기서 p는 압력,  $\mu$ 는 점도,  $\rho$ 는 밀도, v는 속도이다. 3차원 속도의 시간 변화는 4D Flow MRI에서 얻을 수 있기 때문에, 압력의 변화는 식 10)을 사용하여 쉽게 얻을 수 있다. 일단 전체 영역에서 압력 변화가 얻어지면, 레퍼런스가 될 수 있는 지점으로부터 압력의 변화는 Poisson 방정식을 풀어서 얻을 수 있다. 하지만, 식 10)은 절대적인 압력 기준이 없는 상대 압력을 나타낸다. 따라서 특

Fig. 5. Procedures for the estimation of the relative pressure field. Adapted from Ha et al. Korean J Radiol 2016;17:445-462, with permission of The Korean Society of Radiology (10).



정 위치에서 알려진 레퍼런스 압력이 없다면 본 방법으로부터는 상대적인 압력 손실만 추정할 수 있고 절대적인 압력 값을 얻을 수 없다.

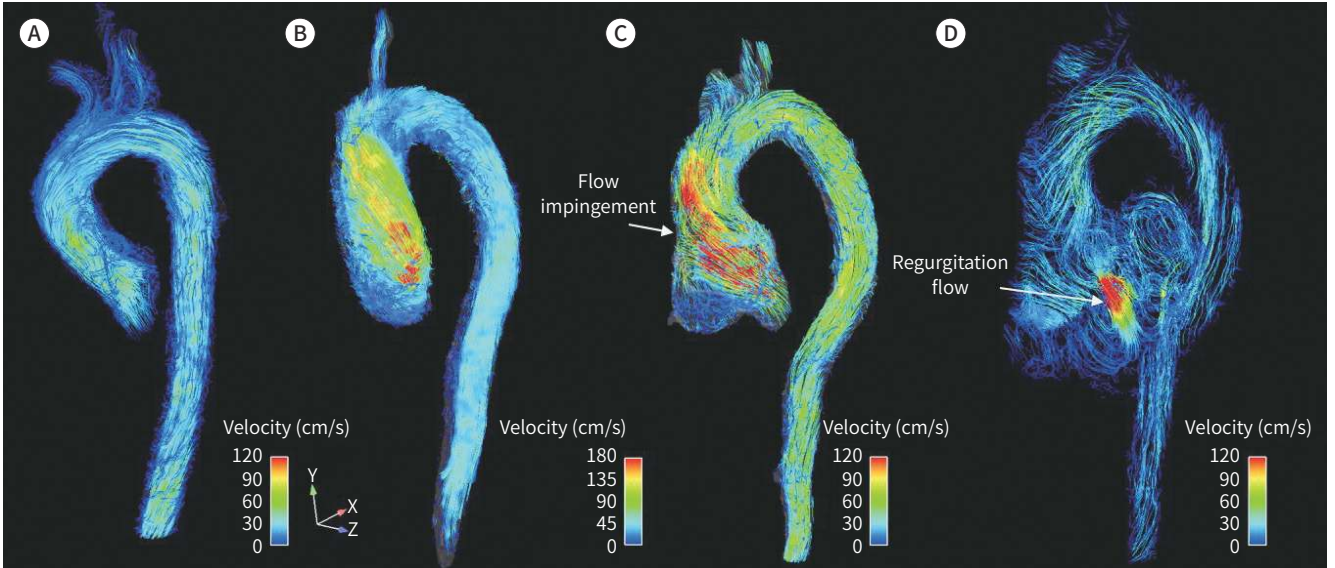
## 4D Flow MRI의 임상적 적용

4D Flow MRI를 이용하여 혈류를 분석하는 방법은 기존의 2D PC-MRI에 비해 측정 시간이 오래 걸리지만 3차원적 데이터를 획득해 임의의 단면에 대한 혈류를 후향적으로 분석할 수 있다는 장점이 있다. 따라서 4D Flow MRI는 여러 혈관에서 혈류량 분석이 필요할 때 유용할 수 있다. 이전 연구 결과에서는 4D Flow MRI를 이용하여 다양한 심혈관에서 분지하는 각각의 혈류를 분석하는데 효과적이었으며, 결과는 기존의 2D PC-MRI를 혈관별로 모두 측정하여 분석한 결과와 유사하다고 알려져 있다(31, 50, 61).

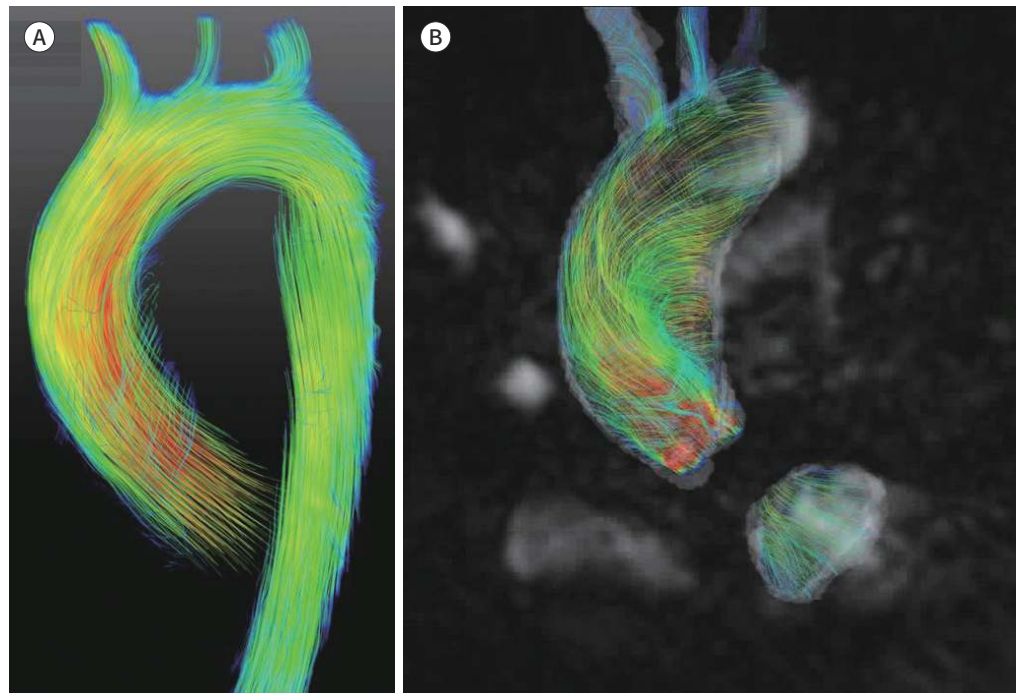
기존 2D PC-MRI를 사용하여 분지 혈관에서는 혈류량 변화 또는 역하는 혈류의 측정은 측정 각도에 따라서 부정확할 수 있지만 4D Flow MRI는 원하는 모든 각도에서 혈류를 분석할 수 있으며 심장 밸브와 같이 움직이는 영역의 경우, 관심 영역인 밸브의 움직임을 따라가며 혈류를 측정할 수 있다. 따라서 4D Flow MRI는 심장 판막의 혈류량 측정과 심장 판막을 통한 혈류 역류를 측정하기 위한 임상 도구로 사용될 수 있다(15, 62).

또한 4D Flow MRI를 사용하여 3차원 혈류를 시각화하면 기존 정상적인 혈류의 특성과 비교하여 심혈관 질환이 어떻게 혈류의 구조적 변화를 일으키는 지 분석할 수 있다. 이전 연구에서는 혈액의 순환 시간 또는 체류 시간 그리고 유동 구조를 분석을 통해 심혈관에서 나타나는 복잡한 혈류를 직관적으로 시각화할 수 있으며 이를 통해 좌심실(54, 63, 64), 대동맥(Figs. 2, 6-9)(4, 65) 및 폐 고혈압(55) 등 다양한 질환이 발생하였을 때 어떤 혈류 변화가 발생하는지 연구하는데 효과적이었다.

**Fig. 6.** Streamline visualization of the aortic flow. Visualization of the aortic flow in a normal subject (A), patient with aortic stenosis (B), and patient with aortic regurgitation and aortic root dilatation at systole (C) and diastole (D). Note that aortic flow in aortic stenosis causes helical flow patterns; aortic flow in aortic dilatation causes impinging flow pattern during systole, and a substantial amount of regurgitation flow is observed. Adapted from Ha et al. Korean J Radiol 2016;17:445-462, with permission of The Korean Society of Radiology (10).



**Fig. 7.** Streamline visualization of a normal control and a patient. Comparison of patients with (A) normal and (B) replaced tissue-valve. Note that only the aortic blood flow with the replaced tissue-valve generates complex helical blood flow.



최근에는 유체 역학에 기반한 다양한 혈류역학적 인자를 개발하고 임상적 의미를 연구들이 소개되었다. WSS의 변화는 혈류 특성의 변화를 보여주는 가장 보편적인 인자 중 하나이다. 4D Flow MRI를 이용한 최근의 연구에서는, 정상에 비해 상행 대동맥에서 높은 WSS가 발생하는 경우 혈관

Fig. 8. Flow visualization of stenotic flow. Visualization of flow velocity (A) and TKE (B) in a patient with severe aortic stenosis.

TKE = turbulent kinetic energy

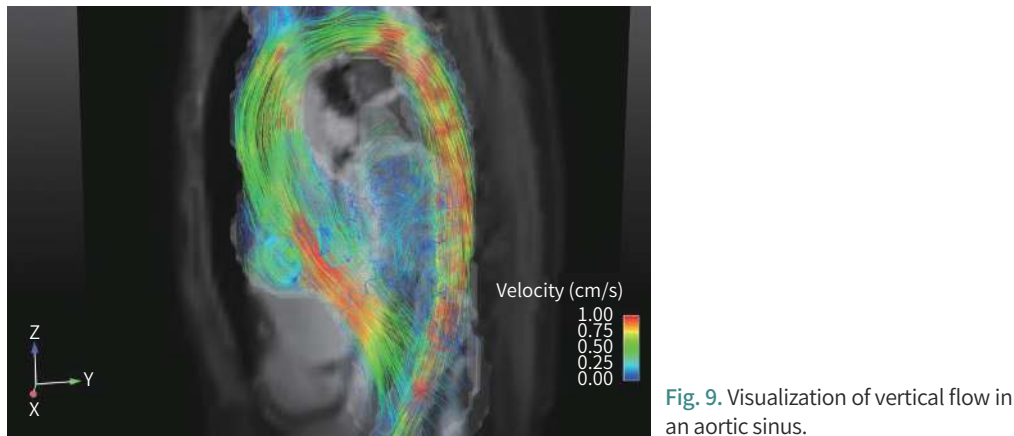
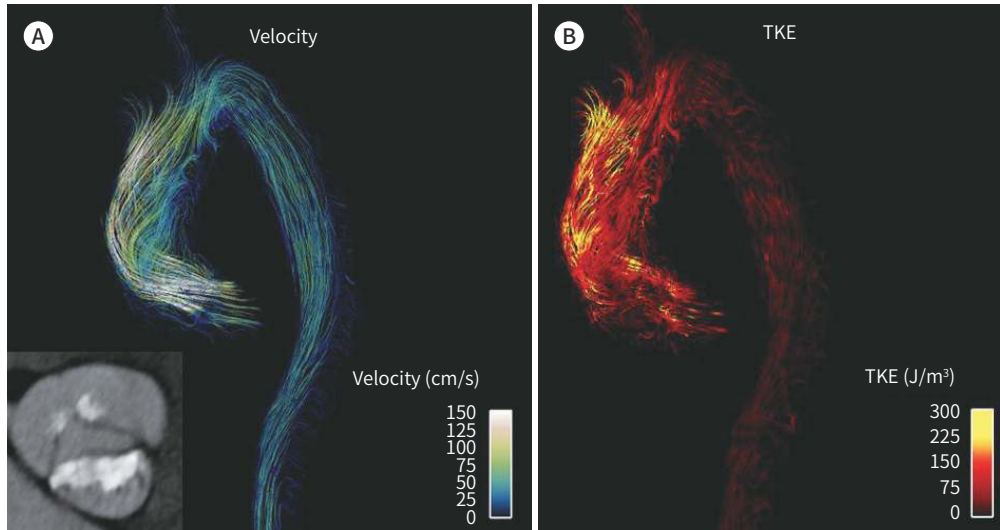


Fig. 9. Visualization of vertical flow in an aortic sinus.

내피세포와 탄성 섬유의 기능 저하를 일으키는 것을 보여주었다(66). 이를 통해 비정상적인 WSS가 향후 대동맥 질환의 발병에 중요한 역할을 할 수 있음을 확인하였으며, 4D Flow MRI를 이용한 WSS 측정으로 향후 대동맥 질환의 발생을 알려주는 중요한 바이오 마커가 될 수 있다고 알려졌다(3, 4, 66).

4D Flow MRI를 사용하는 TKE 측정 및 정량화는 혈류의 에너지 효율과 관련한 바이오 마커로서 연구된다. 한 연구에서는 대동맥 판막 협착 및 대동맥 축착증으로 인한 심혈관 혈류 변화를 검사하기 위한 방법으로 TKE를 평가하였다(19). 최근의 임상 연구에서 심근비대증 환자에서는 건강한 비교군보다 TKE가 높게 나타남을 확인하였다(67). 또한 대동맥 협착의 정도 및 위험성을 판단하기 위한 비침습적 도구로 TKE가 사용되었으며, 상행 대동맥에서 나타나는 TKE값이 해당부위의 압력 손실과 상관관계가 있음이 알려졌다(18).

4D Flow MRI를 이용한 압력 손실의 비침습적 측정은 대부분 대동맥에서 카테터를 통한 압력 값과 비교하여 검증되었다. 압력 변화를 계산하기 위해서는 속도 데이터의 미분을 활용하므로 현

재 4D Flow MRI의 공간 분해능을 기준으로 대동맥과 같은 큰 혈관에서만 활용 가능한 것으로 나타난다(24, 59, 60, 68, 69). 4D Flow MRI는 절대 압력 값을 제공하지 않지만 시간 변화에 따른 상대적인 압력 손실을 알려 주므로 이를 활용하여 협착성 질병의 위험성을 평가할 수 있다(Fig. 8) (59). 기존 연구에서는 경동맥 및 신장 동맥의 협착 정도를 평가하기 위해 4D Flow MRI를 활용한 비침습적 압력 손실 측정이 보고되었다(70, 71). 동맥류 내부의 압력장(pressure field) 또한 침습적인 카테터 압력 측정과 비교하여 검증되었다. 절대적인 압력값을 보여 주지 못하였지만, 동맥류 부위의 혈류 패턴과 그에 따른 압력장 변화를 통해 향후 동맥류의 위험성을 판단할 수 있음을 보여 주었다.

위에서 언급한 정량적 지표 이외에 4D Flow-MRI를 이용하여 맥파전달속도(PWV)를 측정하고 이를 죽상동맥경화와 관련한 혈관의 탄성도를 평가하는데 사용될 수 있다 (25, 72). 4D Flow MRI를 이용한 PWV 측정은 전체 대동맥의 속도 데이터를 모두 측정하고 상행 및 하행 대동맥 사이에서 혈류 펄스가 전단 되는 시간 지연을 측정함으로써 계산할 수 있다. PWV 특성은 카테터를 통한 PWV 추산과 대비해 검증되었으며 정상 대조군 및 동맥경화증 환자를 명확히 구분한다고 알려져 있다(25, 72). 또한 최근 심장 판막 치환술 이후에 발생하는 다양한 판막 문제를 분석하기 위해서, 판막 치환술 이전과 이후에 대동맥에서 발생하는 볼텍스 유동 구조 변화를 분석하고자 많은 시도가 이루어지고 있다(Fig. 9).

지금까지 4D Flow MRI를 이용한 정량적 측정법을 설명하는 데 초점을 맞추었지만, 많은 임상 연구에서는 4D Flow MRI를 활용하여 정상과 비정상 혈류 사이의 정성적인 차이를 발견했다(73, 74). 정상군과 비교하여 이엽성 대동맥판(bicuspid aortic valve)과 대동맥 판막 협착을 가지는 환자는 상행 대동맥에서 나선형 혈류를 나타낸다(4, 74). 또한, 대동맥 혈류가 한쪽으로 치우치는 현상은 대동맥 판막의 이상을 나타낸다고 알려져 있다(73).

## 한계와 가능성

4D Flow MRI는 3차원 영역을 측정하므로 상대적으로 긴 측정 시간이 단점이다. 측정 시간은 FOV, 공간 해상도, 시간 해상도 및 병렬 이미징과 같은 다양한 측정 조건에 따라서 달라질 수 있지만, 4D Flow MRI 시퀀스를 사용하여 머리, 흉부 및 복부의 주요 혈관을 측정하는 데는 약 20분 이상이 소요된다(10). 여기에 측정 변수들을 조정하여 측정 시간을 줄이면 데이터의 SNR이 줄어들어 정확한 혈류 분석에 직접적으로 영향을 준다. 따라서 검사시간과 SNR 사이의 적절한 절충은 연구 및 검사의 목적을 고려하여 조정되어야 한다. 최근 k-t undersampling, radial sampling, stack of star와 같이 측정을 가속화하기 위한 다양한 새로운 방법들이 개발되었으며, 향후에는 4D Flow MRI 측정 시간이 획기적으로 줄어들 것이라고 예상 가능하다. 4D Flow MRI는 PC-MRI의 원리에 기초하여 모든 복셀은 복셀 내에서 발생하는 신호의 공간적 및 시간적 평균값을 알려준다. 난류와 같은 복잡한 혈류는 수 마이크로미터에서 수 센티미터에 이르는 광범위한 범위에서 구조적 특성을 가지며 시간 스펙트럼은 수 마이크로초에서 수 초에 이르기까지 시간적 특성을 가진다. 따라서 임상가와 연구자들은 4D Flow MRI가 모든 범위의 혈류를 모두 측정할 수 없으며 관심

있는 혈류의 시공간적 특성을 고려하여 공간 및 시간 해상도를 최적화해야 한다. 4D Flow MRI에서 발생하는 노이즈도 한계 중 하나이다. VENC의 크기는 영상에서 노이즈 레벨이 결정되며 이는 전체 공간에 동일하게 분포한다. 따라서 상대적으로 속도가 낮은 영역에서는 노이즈로 인해 분석 신뢰성이 떨어진다. 혈류량 측정과 같이 속도의 적분을 이용하는 분석에서는 속도장의 노이즈에 덜 민감하지만, 속도장의 미분을 필요로 하는 WSS와 압력 측정과 같은 인자들은 측정 신호의 소음 수준에 크게 영향을 받을 수 있다. 모든 측정 인자들을 정량화하기에 앞서 배경 잡음의 영향이 어느 정도인지 확인하여 결과의 부정확성을 파악할 필요가 있다.

## 한계와 가능성

4D Flow MRI는 측정법, 전처리 및 후처리 기술 등의 급속한 발전으로 그 활용성이 증가되고 있다. 혈류 속도 및 혈류량 측정은 임상에서 유용한 분석을 가능하게 한다. 최근에는 속도뿐만 아니라 유체 역학에 기반한 잠재적인 바이오 마커들이 개발되고 있으며 이러한 바이오 마커는 다양한 임상 연구에서 검증되고 있다. 특히 현재 노이즈 문제와 관련하여 발생하는 다양한 측정 문제들이 신호 수집 및 처리 기술의 발달로 점차 한계를 극복하고 유망한 기술로 발전할 것이며 향후 임상적 활용성이 확인되면 곧 다양한 임상 환경에 사용할 수 있을 것이다.

## Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

## Acknowledgments

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), funded by the Ministry of Education (2018R1D1A1A02043249).

## REFERENCES

1. Fisher AB, Chien S, Barakat AI, Nerem RM. Endothelial cellular response to altered shear stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L529-L533
2. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293-302
3. 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. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:457-466
4. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, Glaze SJ, Loudon M, Pitcher A, et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:499-507
5. Uretsky S, Gillam LD. Nature versus nurture in bicuspid aortic valve aortopathy: more evidence that altered hemodynamics may play a role. *Circulation* 2014;129:622-624
6. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJ, Thury A, Van der Wal AC, Schaar JA, et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:456-464
7. Groen HC, Gijzen FJ, Van der Lugt A, Ferguson MS, Hatsukami TS, Van der Steen AF, et al. Plaque rupture in the carotid artery is localized at the high shear stress region: a case report. *Stroke* 2007;38:2379-2381
8. Markl M, Kilner PJ, Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:7



9. Harloff A, Nussbaumer A, Bauer S, Stalder AF, Frydrychowicz A, Weiller C, et al. In vivo assessment of wall shear stress in the atherosclerotic aorta using flow-sensitive 4D MRI. *Magn Reson Med* 2010;63:1529-1536
10. Ha H, Kim GB, Kweon J, Lee SJ, Kim YH, Lee DH, et al. Hemodynamic measurement using four-dimensional phase-contrast MRI: quantification of hemodynamic parameters and clinical applications. *Korean J Radiol* 2016;17:445-462
11. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:1015-1036
12. Morbiducci U, Ponzini R, Rizzo G, Cadioli M, Esposito A, De Cobelli F, et al. In vivo quantification of helical blood flow in human aorta by time-resolved three-dimensional cine phase contrast magnetic resonance imaging. *Ann Biomed Eng* 2009;37:516-531
13. Harloff A, Albrecht F, Spreer J, Stalder AF, Bock J, Frydrychowicz A, et al. 3D blood flow characteristics in the carotid artery bifurcation assessed by flow-sensitive 4D MRI at 3T. *Magn Reson Med* 2009;61:65-74
14. Bammer R, Hope TA, Aksoy M, Alley MT. Time-resolved 3D quantitative flow MRI of the major intracranial vessels: initial experience and comparative evaluation at 1.5T and 3.0T in combination with parallel imaging. *Magn Reson Med* 2007;57:127-140
15. Hsiao A, Tariq U, Alley MT, Lustig M, Vasanawala SS. Inlet and outlet valve flow and regurgitant volume may be directly and reliably quantified with accelerated, volumetric phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:376-385
16. Petersson S, Sigfridsson A, Dyverfeldt P, Carlhäll CJ, Ebberts T. Retrospectively gated intracardiac 4D flow MRI using spiral trajectories. *Magn Reson Med* 2016;75:196-206
17. Dyverfeldt P, Gårdhagen R, Sigfridsson A, Karlsson M, Ebberts T. On MRI turbulence quantification. *Magn Reson Imaging* 2009;27:913-922
18. Dyverfeldt P, Hope MD, Tseng EE, Saloner D. Magnetic resonance measurement of turbulent kinetic energy for the estimation of irreversible pressure loss in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:64-71
19. Dyverfeldt P, Kvitting JP, Sigfridsson A, Engvall J, Bolger AF, Ebberts T. Assessment of fluctuating velocities in disturbed cardiovascular blood flow: in vivo feasibility of generalized phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:655-663
20. Kim GB, Ha H, Kweon J, Lee SJ, Kim YH, Yang DH, et al. Post-stenotic plug-like jet with a vortex ring demonstrated by 4D flow MRI. *Magn Reson Imaging* 2016;34:371-375
21. Von Spiczak J, Crelier G, Giese D, Kozerke S, Maintz D, Bunck AC. Quantitative analysis of vortical blood flow in the thoracic aorta using 4D phase contrast MRI. *PLoS One* 2015;10:e0139025
22. Donati F, Figueroa CA, Smith NP, Lamata P, Nordsletten DA. Non-invasive pressure difference estimation from PC-MRI using the work-energy equation. *Med Image Anal* 2015;26:159-172
23. Ebberts T, Wigström L, Bolger AF, Engvall J, Karlsson M. Estimation of relative cardiovascular pressures using time-resolved three-dimensional phase contrast MRI. *Magn Reson Med* 2001;45:872-879
24. Krittian SB, Lamata P, Michler C, Nordsletten DA, Bock J, Bradley CP, et al. A finite-element approach to the direct computation of relative cardiovascular pressure from time-resolved MR velocity data. *Med Image Anal* 2012;16:1029-1037
25. Markl M, Wallis W, Brendecke S, Simon J, Frydrychowicz A, Harloff A. Estimation of global aortic pulse wave velocity by flow-sensitive 4D MRI. *Magn Reson Med* 2010;63:1575-1582
26. Markl M, Wallis W, Strecker C, Gladstone BP, Vach W, Harloff A. Analysis of pulse wave velocity in the thoracic aorta by flow-sensitive four-dimensional MRI: reproducibility and correlation with characteristics in patients with aortic atherosclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1162-1168
27. Bernstein MA, Ikezaki Y. Comparison of phase-difference and complex-difference processing in phase-contrast MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 1991;1:725-729
28. Dumoulin CL, Souza SP, Walker MF, Wagle W. Three-dimensional phase contrast angiography. *Magn Reson Med* 1989;9:139-149
29. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll CJ, Ebberts T, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:72
30. Frydrychowicz A, Berger A, Munoz Del Rio A, Russe MF, Bock J, Harloff A, et al. Interdependencies of aortic arch secondary flow patterns, geometry, and age analysed by 4-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2012;22:1122-1130
31. Meckel S, Leitner L, Bonati LH, Santini F, Schubert T, Stalder AF, et al. Intracranial artery velocity measurement using 4D PC MRI at 3 T: comparison with transcranial ultrasound techniques and 2D PC MRI. *Neurora-*

*diology* 2013;55:389-398

32. Rivera-Rivera LA, Turski P, Johnson KM, Hoffman C, Berman SE, Kilgas P, et al. 4D flow MRI for intracranial hemodynamics assessment in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1718-1730
33. Schrauben E, Wählin A, Ambarki K, Spaak E, Malm J, Wieben O, et al. Fast 4D flow MRI intracranial segmentation and quantification in tortuous arteries. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1458-1464
34. Strecker C, Harloff A, Wallis W, Markl M. Flow-sensitive 4D MRI of the thoracic aorta: comparison of image quality, quantitative flow, and wall parameters at 1.5 T and 3 T. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:1097-1103
35. Bernstein MA, Zhou XJ, Polzin JA, King KF, Ganin A, Pelc NJ, et al. Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. *Magn Reson Med* 1998;39:300-308
36. Markl M, Bammer R, Alley M, Elkins C, Draney M, Barnett A, et al. Generalized reconstruction of phase contrast MRI: analysis and correction of the effect of gradient field distortions. *Magn Reson Med* 2003;50:791-801
37. 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. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:521-530
38. Abdul-Rahman HS, Gdeisat MA, Burton DR, Lalor MJ, Lillie F, Moore CJ. Fast and robust three-dimensional best path phase unwrapping algorithm. *Appl Opt* 2007;46:6623-6635
39. Chavez S, Xiang QS, An L. Understanding phase maps in MRI: a new cutline phase unwrapping method. *IEEE Trans Med Imaging* 2002;21:966-977
40. Jenkinson M. Fast, automated, N-dimensional phase-unwrapping algorithm. *Magn Reson Med* 2003;49:193-197
41. Salfity MF, Huntley JM, Graves MJ, Marklund O, Cusack R, Beauregard DA. Extending the dynamic range of phase contrast magnetic resonance velocity imaging using advanced higher-dimensional phase unwrapping algorithms. *J R Soc Interface* 2006;3:415-427
42. Salfity MF, Ruiz PD, Huntley JM, Graves MJ, Cusack R, Beauregard DA. Branch cut surface placement for unwrapping of undersampled three-dimensional phase data: application to magnetic resonance imaging arterial flow mapping. *Appl Opt* 2006;45:2711-2722
43. Szumowski J, Coshov WR, Li F, Quinn SF. Phase unwrapping in the three-point Dixon method for fat suppression MR imaging. *Radiology* 1994;192:555-561
44. Bustamante M, Petersson S, Eriksson J, Alehagen U, Dyverfeldt P, Carlhäll CJ, et al. Atlas-based analysis of 4D flow CMR: automated vessel segmentation and flow quantification. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:87
45. Van Pelt R, Oliván Bescós J, Breeuwer M, Clough RE, Gröller ME, Ter Haar Romenij B, et al. Exploration of 4D MRI blood flow using stylistic visualization. *IEEE Trans Vis Comput Graph* 2010;16:1339-1347
46. Van Pelt R, Nguyen H, Ter Haar Romenij B, Vilanova A. Automated segmentation of blood-flow regions in large thoracic arteries using 3D-cine PC-MRI measurements. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2012;7:217-224
47. Bagan P, Vidal R, Martinod E, Destable MD, Tremblay B, Dumas JL, et al. Cerebral ischemia during carotid artery cross-clamping: predictive value of phase-contrast magnetic resonance imaging. *Ann Vasc Surg* 2006;20:747-752
48. Hope TA, Hope MD, Purcell DD, Von Morze C, Vigneron DB, Alley MT, et al. Evaluation of intracranial stenoses and aneurysms with accelerated 4D flow. *Magn Reson Imaging* 2010;28:41-46
49. Garcia J, Barker AJ, Van Ooij P, Schnell S, Puthumana J, Bonow RO, et al. Assessment of altered three-dimensional blood characteristics in aortic disease by velocity distribution analysis. *Magn Reson Med* 2015;74:817-825
50. Markl M, Chan FP, Alley MT, Wedding KL, Draney MT, Elkins CJ, et al. Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:499-506
51. Hofman MB, Visser FC, Van Rossum AC, Vink QM, Sprenger M, Westerhof N. In vivo validation of magnetic resonance blood volume flow measurements with limited spatial resolution in small vessels. *Magn Reson Med* 1995;33:778-784
52. Dyverfeldt P, Sigfridsson A, Kvitting JP, Ebbens T. Quantification of intravoxel velocity standard deviation and turbulence intensity by generalizing phase-contrast MRI. *Magn Reson Med* 2006;56:850-858
53. Wong KK, Kelso RM, Worthley SG, Sanders P, Mazumdar J, Abbott D. Cardiac flow analysis applied to phase contrast magnetic resonance imaging of the heart. *Ann Biomed Eng* 2009;37:1495-1515
54. Elbaz MS, Calkoen EE, Westenbergh JJ, Lelieveldt BP, Roest AA, Van der Geest RJ. Vortex flow during early and

- late left ventricular filling in normal subjects: quantitative characterization using retrospectively-gated 4D flow cardiovascular magnetic resonance and three-dimensional vortex core analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:78
55. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, Olschewski H, Fuchsjäger M. Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology* 2014;275:71-79
  56. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71:1162-1169
  57. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease functional markers. *Circulation* 2004;109:IV31-IV46
  58. Stamm RB, Martin RP. Quantification of pressure gradients across stenotic valves by Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:707-718
  59. 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. *Magn Reson Med* 2011;66:1079-1088
  60. Ebbers T, Farnebäck G. Improving computation of cardiovascular relative pressure fields from velocity MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:54-61
  61. Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Saloner D, Reddy GP, et al. Clinical evaluation of aortic coarctation with 4D flow MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:711-718
  62. Roes SD, Hammer S, Van der Geest RJ, Marsan NA, Bax JJ, Lamb HJ, et al. Flow assessment through four heart valves simultaneously using 3-dimensional 3-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging with retrospective valve tracking in healthy volunteers and patients with valvular regurgitation. *Invest Radiol* 2009;44:669-675
  63. Eriksson J, Bolger AF, Ebbers T, Carlhäll CJ. Four-dimensional blood flow-specific markers of LV dysfunction in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:417-424
  64. Calkoen EE, Roest AA, Kroft LJ, Van der Geest RJ, Jongbloed MR, Van den Boogaard PJ, et al. Characterization and improved quantification of left ventricular inflow using streamline visualization with 4DFlow MRI in healthy controls and patients after atrioventricular septal defect correction. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1512-1520
  65. Hope MD, Hope TA, Crook SE, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, et al. 4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:781-787
  66. 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. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:892-900
  67. Zajac J, Eriksson J, Dyverfeldt P, Bolger AF, Ebbers T, Carlhäll CJ. Turbulent kinetic energy in normal and myopathic left ventricles. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1021-1029
  68. Tyszka JM, Laidlaw DH, Asa JW, Silverman JM. Three-dimensional, time-resolved (4D) relative pressure mapping using magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:321-329
  69. Yang GZ, Kilner PJ, Wood NB, Underwood SR, Firmin DN. Computation of flow pressure fields from magnetic resonance velocity mapping. *Magn Reson Med* 1996;36:520-526
  70. Bley TA, Johnson KM, François CJ, Reeder SB, Schiebler ML, R Landgraf B, et al. Noninvasive assessment of transstenotic pressure gradients in porcine renal artery stenoses by using vastly undersampled phase-contrast MR angiography. *Radiology* 2011;261:266-273
  71. Lum DP, Johnson KM, Paul RK, Turk AS, Consigny DW, Grinde JR, et al. Transstenotic pressure gradients: measurement in swine--retrospectively ECG-gated 3D phase-contrast MR angiography versus endovascular pressure-sensing guidewires. *Radiology* 2007;245:751-760
  72. Wentland AL, Wieben O, François CJ, Boncyk C, Munoz Del Rio A, Johnson KM, et al. Aortic pulse wave velocity measurements with undersampled 4D flow-sensitive MRI: comparison with 2D and algorithm determination. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:853-859
  73. Sigovan M, Hope MD, Dyverfeldt P, Saloner D. Comparison of four - dimensional flow parameters for quantification of flow eccentricity in the ascending aorta. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:1226-1230
  74. Manka R, Busch J, Crelier G, Lüscher TF, Kozerke S. Pre-and post-operative assessment of valvular and aortic flow using 4D flow magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2013;34:1423

## 4D Flow MRI를 활용한 혈류역학적 인자의 측정법

하호진<sup>1\*</sup> · 허형규<sup>2</sup> · 양동현<sup>3</sup> · 김남국<sup>3,4</sup>

자기공명영상(이하 MRI) 기술은 비침습적 및 비이온화 방법으로 심혈관 시스템의 해부학적 정보를 제공한다. MRI는 태생적으로 혈류의 유동에 민감성을 가지기 때문에, 이를 기반으로 MRI는 한 번의 측정으로 해부학 데이터뿐만 아니라 환자의 혈류의 유체역학적인 특징을 동시에 취득할 수 있다. 특히, 시간분해능을 가지며 3차원 혈관에서 일어나는 혈류를 측정 가능한 4D Flow MRI는 최근 몇 년 동안 상당한 발전을 이루었다. 이번 종설에서는 4D Flow MRI의 원리와 측정 방법들을 소개하고자 한다. 특히 벽면전단응력(wall shear stress), 난류 운동에너지(turbulent kinetic energy) 및 상대 압력(relative pressure)을 포함한 임상적으로 활용이 가능한 다양한 유체역학적 바이오 마커의 원리와 측정법을 소개하고자 한다. 마지막으로, 다양한 심장 혈관계에서 4D Flow MRI를 활용하여 임상적으로 적용한 예를 소개하고자 한다.

<sup>1</sup>강원대학교 기계의용공학과, <sup>2</sup>대구경북첨단의료산업진흥재단 대구첨단복지센터, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>3</sup>영상의학과, <sup>4</sup>융합의학과