



Title	三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像による高度大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁留置術前後における血流動態の検討
Author(s)	小森山, 弘和
Description	配架番号 : 2607
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14489号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14489
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96780
Type	doctoral thesis
File Information	Hirokazu_Komoriyama.pdf



学 位 論 文

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像による
高度大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的
大動脈弁留置術前後における血流動態の検討

(Blood flow dynamics with four-dimensional flow magnetic
resonance imaging in patients with aortic stenosis before and
after transcatheter aortic valve implantation)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

小森山 弘和

学 位 論 文

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像による
高度大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的
大動脈弁留置術前後における血流動態の検討

(Blood flow dynamics with four-dimensional flow magnetic
resonance imaging in patients with aortic stenosis before and
after transcatheter aortic valve implantation)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

小森山 弘和

目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録.....	1
2. 要旨.....	2
3. 略語表.....	5
4. 緒言.....	6
5. 研究方法.....	9
5.1. 研究デザイン.....	9
5.2. 対象患者.....	9
5.3. TAVI 手技.....	10
5.4. 心エコー検査.....	10
5.5. MRI 撮像.....	11
5.6. MRI データ解析.....	13
5.7. 統計学的分析方法.....	17
6. 研究結果.....	18
6.1. 患者背景.....	18
6.2. 上行大動脈における血流パターン.....	23
6.3. 上行大動脈における壁せん断応力.....	26
6.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失.....	28
7. 考察.....	31
7.1. 本研究の特徴、新知見.....	31
7.2. 上行大動脈における血流パターンについて.....	31
7.3. 上行大動脈における壁せん断応力について.....	32
7.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失について.....	33
7.5. 本研究の限界.....	33
8. 総括及び結論.....	35
9. 謝辞.....	36
10. COI (conflicts of interest) 開示.....	37
11. 引用文献.....	38

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Hirokazu Komoriyama, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Noriko Oyama-Manabe, Satonori Tsuneta, Yuta Kobayashi, Yoshiya Kato, Miwa Sarashina, Kazunori Omote, Takao Konishi, Takuma Sato, Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Yasushige Shingu, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai

Blood Flow Dynamics with Four-dimensional Flow Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients with Aortic Stenosis Before and After Transcatheter Aortic Valve Replacement
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した

Hirokazu Komoriyama, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Noriko Oyama-Manabe, Satonori Tsuneta, Yuta Kobayashi, Yoshiya Kato, Kazunori Omote, Takao Konishi, Takuma Sato, Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Yasushige Shingu, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai

VISUALIZATION OF PERIPROCEDURAL BLOOD FLOW DYNAMICS WITH FOUR-DIMENSIONAL FLOW MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS UNDERGOING TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT

The 69th American College of Cardiology Annual Scientific Session. MAR. 2020. Chicago, USA.

2. 要旨

【背景と目的】 経カテーテル的大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve implantation; TAVI) は、外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement; SAVR) に不耐である重症大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis; AS) 患者や手術リスクが高度から中等度の患者に対する低侵襲治療として普及してきており、若年で手術リスクの低い患者にもその適応が拡大されつつある。AS 患者では、慢性的な左室 (left ventricular; LV) 圧負荷が、心筋細胞の肥大と細胞間質のコラーゲン沈着を特徴とする LV リモデリングを進展させ、最終的に収縮および拡張不全を引き起こす。TAVI 後の AS 患者では LV リバースリモデリングが生じ、拡張障害が改善することが知られているが、一部の患者では十分な LV リバースリモデリングを生じず、LV 後負荷の増大から心不全増悪を繰り返す。上行大動脈 (ascending aorta; AAO) は、LV 駆出に対する直接的な緩衝作用を有し、LV 後負荷の重要な規定因子である。実際、AAO の硬度上昇による血流動態の異常は、LV 酸素需要と心仕事量を増加させ、心不全の増悪につながるとされる。したがって、AAO における血流動態の非侵襲的な評価は、TAVI の効果を評価するうえで有用である可能性がある。

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は、四次元 (four-dimensional; 4D) 血流 MRI (4D flow MRI) として知られており、心血管系血流動態の正確な可視化と定量化を可能にする新しい血流イメージング技術である。先行研究では、健常者、AS 患者、SAVR 後および TAVI 後の AS 患者において様々な血流パターンが報告されている。4D flow MRI で得られる壁せん断応力 (wall shear stress; WSS) やエネルギー損失 (energy loss; EL) は、LV 後負荷の重要な指標であり、拡張障害や LV リモデリングの進行と関連している可能性がある。しかしながら、AS 患者における血流動態障害、そして TAVI 前後における血流動態障害の改善に関して、これまで詳細に検討された報告は極めて少ない。本研究の目的は、4D flow MRI を用いて AS 患者における TAVI 前後の血流動態の変化およびその機能的意義を明らかにすることである。

【対象と方法】 2018 年 5 月から 2019 年 6 月の間、北海道大学病院において重症 AS に対して TAVI が施行された連続 48 症例のうち、植込み型ペースメーカー等、体内金属の存在により MRI 撮像が禁忌であった 9 例、取得した MRI 画像が解析不能であった 5 例、研究参加の同意を得られなかった 2 例を除外し、最終的に 32 例を解析対象とした。また、有意な AS や大動脈弁閉鎖不全症のない対照群 12 例を設定のうえ、AS 群と対照群で 4D flow MRI で得られた血流動態パラメータを比較検討した。AAO における血流パターンに関しては、うず流、らせん流、偏心性を半定量的に評価した。ま

た AAO 全体および局所の WSS と、AAo 内および LV 内の EL を算出した。

【結果】 AS 群の患者背景に関しては、平均年齢 82 ± 5 歳、男性 17 例 (53%) であった。LV 駆出率は中央値 61 (IQR 54–70) % であり、大動脈弁口面積指数は $0.45 \pm 0.11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ であった。AS 群と対照群との間に年齢、性別および LV 駆出率に有意差を認めなかった。

血流の偏心性は、対照群と比較して AS 群の TAVI 前後で有意に大きかった。らせん流の程度は、対照群と比較して TAVI 前は有意に大きかったが、TAVI 後では有意差が消失した。うず流の程度は、TAVI 前後とも対照群との間に有意差を認めなかった。TAVI 前と比較し、TAVI 後はらせん流が有意に減少した一方、うず流と偏心性は TAVI 前後で有意な変化を認めなかった。

AAo 全体の平均 WSS (WSS average) およびピーク WSS (WSS peak) は、対照群と比較して TAVI 前後で有意に高かったが、TAVI 後は WSS average および WSS peak はいずれも有意に低下した。AAo 局所の WSS は AAO 近位部では左・左前壁、AAo 中間部では右後・左壁、AAo 遠位部では右・左後・左前壁で有意に低下した。

AAo における収縮期 EL は、TAVI 前では対照群と比較して有意に高かったが、TAVI 後では対照群との間に有意な差を認めなかった。TAVI 後、AAo における収縮期 EL は有意に低下したが、LV における EL は有意な変化を示さなかった。さらに、TAVI 後では、AAo における収縮期 EL と有効弁口面積指数 (effective orifice area index; EOAI) との間に有意な負の相関が認められた ($r = -0.38$, $P = 0.034$)。

【考察】 今回我々は、TAVI 前の AS 患者では対照群と比較して AAO におけるらせん流の程度、WSS および収縮期 EL が有意に大きいこと、TAVI 後にはこれらが有意に減少することを明らかにした。さらに、TAVI 後の AAO における EL は EOAI と有意な負の相関を示すことから、TAVI 後により大きな EOAI を得ることが、有利な血流動態環境の構築につながる可能性を示した。

これまでの報告から、大動脈におけるうず流、らせん流は血流の効率的な運搬のために重要な生理的役割を果たしていること、動脈硬化や AS の進行に伴う大動脈や大動脈弁の形態的变化が生ずるとこれら血流パターンが障害されることが知られている。本研究では、AS 群は対照群と比較して、うず流の程度に差を認めなかったが、らせん流の程度は有意に増大していた。TAVI 前と比較して TAVI 後のらせん流は有意に減少したが、うず流は有意な変化を示さなかった。TAVI 前に観察された偏心性は TAVI 後も同程度に残存していた。過去の報告でも、4D flow MRI における血流の偏心性はステント付き外科生体弁移植後も強く残存すること、TAVI を受けた患者は健常例と比較して著しい偏心性を示すことが明らかにされている。機序として、大動脈弁輪面に対する角度等移植された弁の特性が TAVI 後の偏心性に関連している可能性が示唆され

ている。

本研究では、TAVI 前後で WSS の全体的かつ局所的な低下が認められたが、対照群における水準までの低下は得られなかった。TAVI 後も WSS が高値であった機序として、経カテーテル人工弁の EOAI が健常例と比較して小さいこと、そして TAVI により LV-大動脈間圧較差が低下した結果として一回拍出量が増加したこと等が推察される。TAVI 後の AAO における WSS の高値持続は、将来的な上行大動脈の変性、LV 後負荷の増大につながる可能性が示唆される。

本研究では、AS 群は対照群と比較して AAO における収縮期 EL が有意に高いこと、そして TAVI 後に収縮期 EL が有意に低下したことを示した。AAO における異常血流は、大動脈壁との摩擦損失によってエネルギーが散逸し、LV 後負荷を増大させることが報告されている。したがって、TAVI は AS 患者の AAO における血流動態の改善をもたらし、LV 後負荷の軽減に寄与していることを示している。さらに、TAVI 後の AAO における収縮期 EL と EOAI との間に有意な負の相関が認められたことから、より大きな EOAI を得ることは、AAO における EL の増大を回避することで LV 後負荷の軽減から予後改善につながる可能性を示唆している。

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究における 4D flow MRI の空間・時間分解能は先行研究と比較して相対的に低かったことが挙げられる。これは、WSS の精度を重視し、最適化されたより小さな面内分解能を採用したため、時間分解能を下げざるを得なかったことに起因している。第二に、本研究における血流パターンの評価には再現性があるものの、広く標準化されたものではなく、評価者間バイアスの影響を完全には排除できない。第三に、留置した人工弁の違い（バルーン拡張型人工弁あるいは自己拡張型人工弁）による血流動態への影響を検討するための十分な症例数を得ることができなかった。最後に、TAVI 後の有害事象が少なかったため、血流動態の異常と臨床転帰（死亡あるいは心不全増悪等）との関連を検討することができなかった。今後は TAVI 前後の血流動態変化と臨床転帰の関連性を評価するために、多数例での検討が必要であると考えられる。

【結論】 重症 AS 患者に対する TAVI 施行後、AAO のらせん流、WSS、収縮期 EL が有意に減少した。また、TAVI 後の AAO における収縮期 EL と EOAI 間に有意な負の相関を認めた。重症 AS 患者において、4D flow MRI は TAVI 前後における血流動態の可視化および客観的定量評価に有用であることが示唆された。

3. 略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである。

4D	four-dimensional
AAo	ascending aorta
AS	aortic stenosis
AVA	aortic valve area
AVAI	aortic valve area index
CS	compressed sensing
E/A	the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity
E/e'	the ratio between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity
EL	energy loss
EOA	effective orifice area
EOAI	effective orifice area index
IQR	interquartile range
LV	left ventricle / left ventricular
LVEF	left ventricular ejection fraction
MR	magnetic resonance
MRI	magnetic resonance imaging
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PPM	prosthesis-patient mismatch
SAVR	surgical aortic valve replacement
STJ	sinotubular junction
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
WSS	wall shear stress

4. 緒言

経カテーテル的大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve implantation; TAVI) は、外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement; SAVR) に不耐である重症大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis; AS) 患者や手術リスクが高度から中等度の患者に対する低侵襲治療として普及してきており、若年で手術リスクの低い患者にもその適応が拡大されつつある (Nishimura et al., 2017; Mack et al., 2019; Popma et al., 2019)。AS 患者では、慢性的な左室 (left ventricular; LV) 圧負荷が、心筋細胞の肥大と細胞間質のコラーゲン沈着を特徴とする LV リモデリングを進展させ、最終的に収縮および拡張不全を引き起こす (Hatani et al., 2016; Barone-Rochette et al., 2014)。

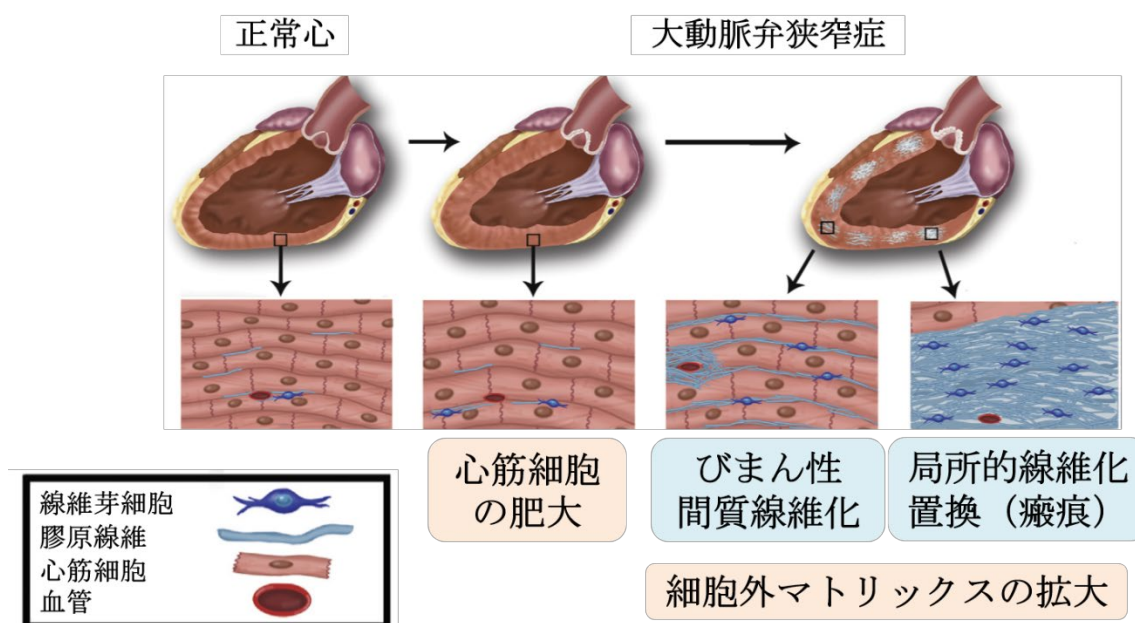


図 1 大動脈弁狭窄症による左室リモデリングの進展 (Barone-Rochette et al., 2014 より引用・改変)

TAVI 後の AS 患者では LV リバースリモデリングが生じ、拡張障害が改善することが知られているが、一部の患者では十分な LV リバースリモデリングが生じず、LV 後負荷から心不全増悪を繰り返す (Genereux et al., 2013)。上行大動脈 (ascending aorta; AAo) は、LV 駆出に対する直接的な緩衝作用を有し、LV 後負荷の重要な規定因子である (Chirinos, 2013)。実際、AAo の硬度上昇による血流動態の異常は、LV 酸素需要と心仕事量を増加させ、心不全の増悪につながるとされる (Chen et al., 1998; Redheuil

et al., 2019)。したがって、AAo における血流動態の非侵襲的な評価は、TAVI の効果を評価するうえで有用である可能性がある。

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は、四次元 (four-dimensional; 4D) 血流 MRI (4D flow MRI) として知られており、心血管系血流動態の正確な可視化と定量化を可能にする新しい血流イメージング技術である (Itatani et al., 2017)。4D flow MRI は、血流によって血管内腔表面に接線方向に作用する力である壁せん断応力 (wall shear stress; WSS) や、摩擦力によって血流に失われる運動エネルギーであるエネルギー損失 (energy loss; EL) を算出することが可能である。

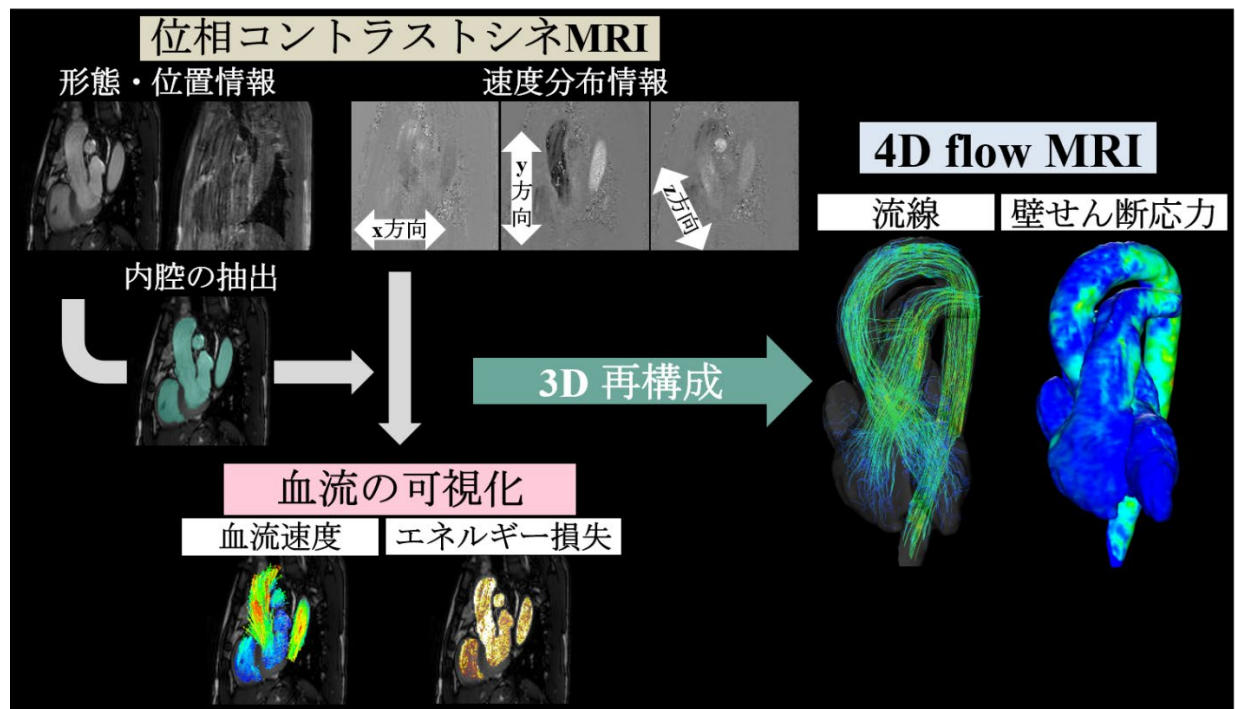


図2 4D flow MRI の原理 (Itatani et al., 2017 を参考に作図)

4D flow MRI を用いた先行研究では、健常者 (Stalder et al., 2008; Kilner et al., 1993)、AS 患者 (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016)、SAVR 後および TAVI 後の AS 患者 (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2014; Trauzeddel et al., 2016; Farag et al., 2019) において様々な血流パターンが報告されている。我々は最近、4D flow MRI を用いて TAVI 前後の AAo における血流および WSS の可視化と評価を行った 1 症例を報告している (Komoriyama et al., 2020) (図 3)。

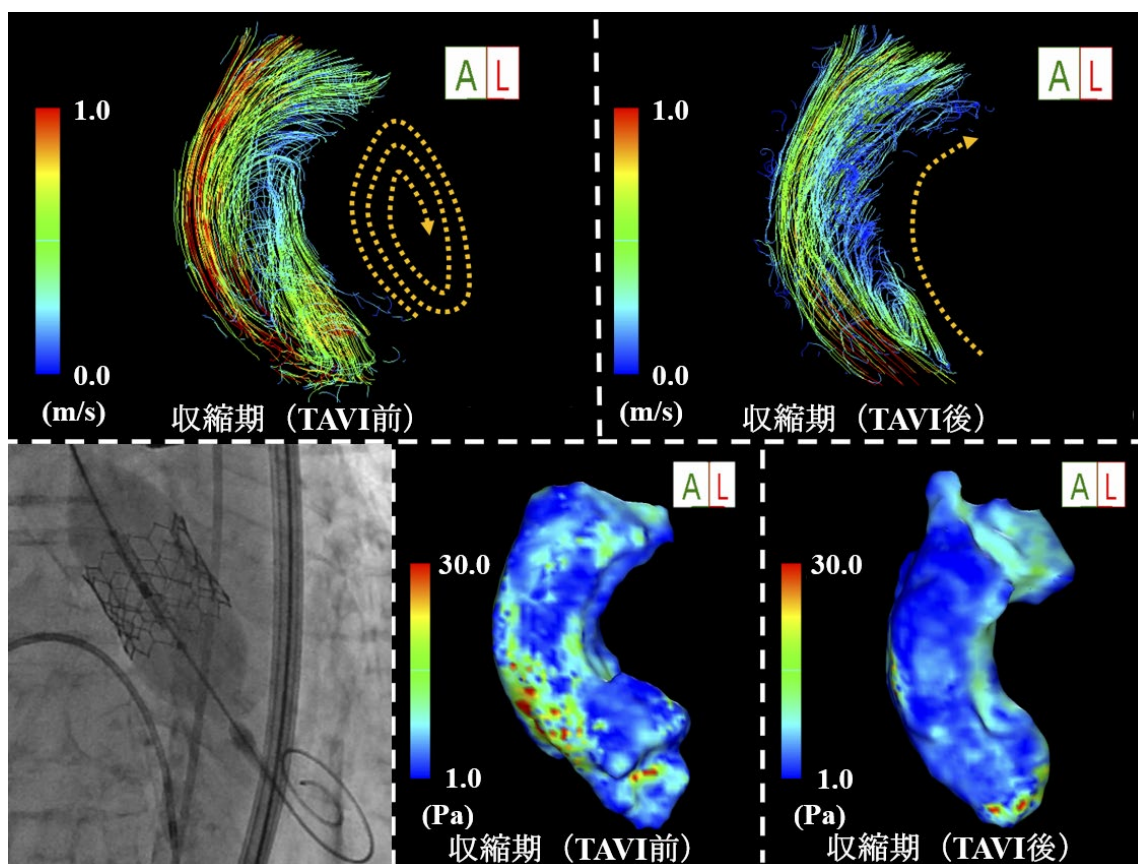


図3 TAVI 前後の上行大動脈における血流および壁せん断応力の変化 (Komoriyama et al., 2020 より引用・改変)

4D flow MRI で得られる WSS や EL は、LV 後負荷の重要な指標であり、拡張障害や LV リモデリングの進行と関連している可能性がある (Barker et al., 2014)。しかしながら、AS 患者における血流動態障害、そして TAVI 前後における血流動態障害の改善に関して、これまで詳細に検討された報告は極めて少ない。本研究の目的は、4D flow MRI を用いて AS 患者における TAVI 前後の血流動態の変化およびその機能的意義を明らかにすることである。

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

本研究は単施設の前向き観察研究であり、重症 AS と診断され北海道大学病院において TAVI が施行された連続症例を対象とした。本研究の研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され（自主臨床試験課題名：Time resolved 3D phase contrast MRI [4D Flow-MRI]を用いた高度大動脈弁狭窄症患者における大動脈弁置換術前後の血流動態評価による術後人工弁関連合併症予測指標に関する研究—非介入・探索的前向き研究—[臨床研究番号：自 018-0223]、経カテーテル的大動脈弁留置術を施行した高度大動脈弁狭窄症患者の臨床的特徴と予後に関する研究 [臨床研究番号：自 019-0090]）、UMIN 臨床試験登録システムに登録した（UNMIN000036810、UMIN000038139）。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、全ての患者に十分な説明の後、患者本人の自由意思に伴う文書による承諾を得た。

5.2. 対象患者

図 4 に示すように、2018 年 5 月から 2019 年 6 月の間、北海道大学病院において重症 AS に対して TAVI が施行された連続 48 症例のうち、植込み型ペースメーカー等、体内金属の存在により MRI 撮像が禁忌であった 9 例、取得した MRI 画像が解析不能であった 5 例、研究参加の同意を得られなかった 2 例を除外し、最終的に 32 例を解析対象とした。すべての患者は、米国心臓協会より 2014 年に刊行された診療ガイドラインに示された基準である、心エコー図法における連続波ドプラ法による大動脈弁最大血流速度 ≥ 4.0 m/s、簡易ベルヌイ式による LV-大動脈間収縮期平均圧較差 ≥ 40 mmHg、大動脈弁口面積 (aortic valve area; AVA) ≤ 1.0 cm²、大動脈弁口面積指数 (aortic valve area index; AVAI) ≤ 0.6 cm²/m² のいずれかを満たし、重症 AS と診断された (Nishimura et al., 2014)。重症 AS のうち、大動脈弁最大血流速度 ≥ 5.0 m/s、LV-大動脈間収縮期平均圧較差 ≥ 60 mmHg、AVA ≤ 0.6 cm²、AVAI ≤ 0.4 cm²/m² のいずれかの基準を満たすものを超重症 AS と定義した (Tribouilloy et al., 2019)。また、有意な AS や大動脈弁閉鎖不全症のない対照群 12 例を設定のうえ、AS 群と対照群とで 4D flow MRI により得られた血流動態パラメータを比較検討した。

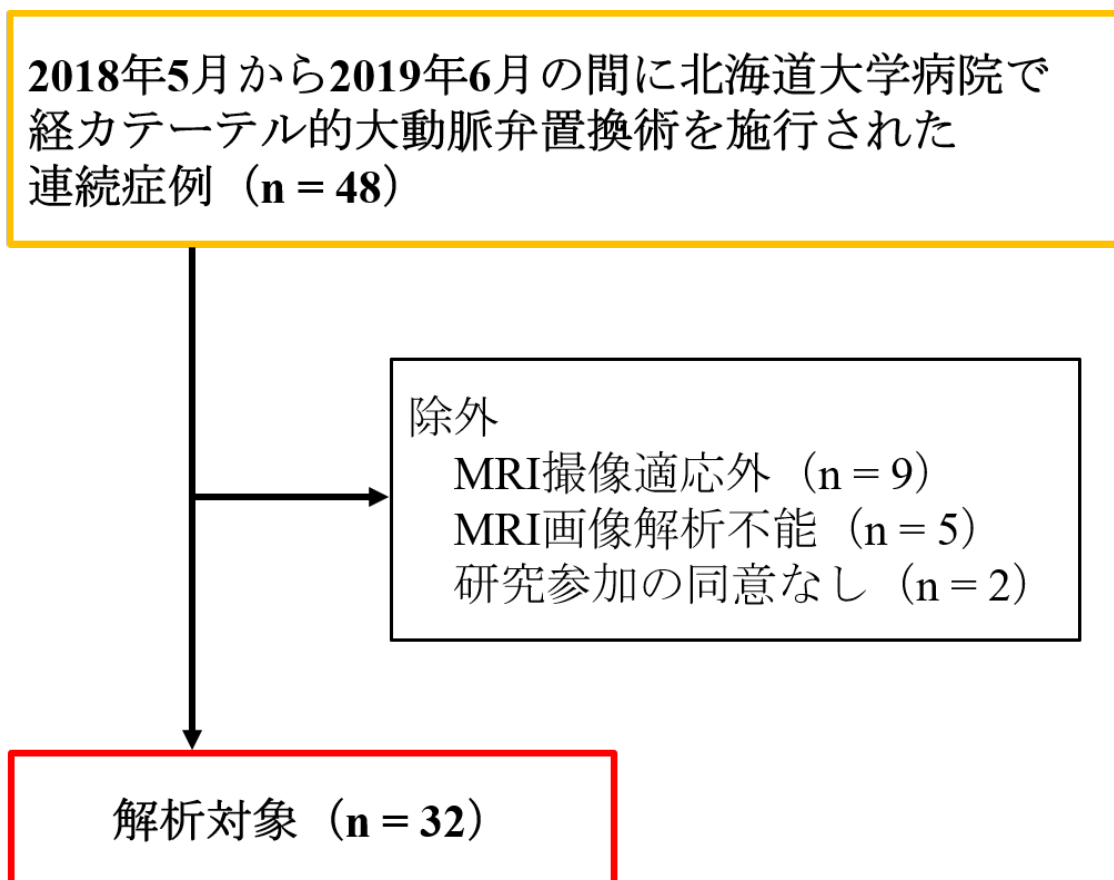


図4 本研究のフローダイアグラム

5.3. TAVI 手技

全ての症例は多職種によるハートチームカンファレンスによって治療適応検討が行われ、米国心臓協会より 2017 年に刊行された診療ガイドラインに基づき (Nishimura et al., 2017)、TAVI が施行された。術前評価等に応じて、経大腿動脈アプローチ、経心尖部アプローチ、または経鎖骨下動脈アプローチが選択された。大多数の症例は全身麻酔下に経食道心エコーガイドで TAVI が行われ、一部の症例では局所麻酔下に経胸壁心エコーガイドで TAVI が行われた。人工弁留置前後のバルーン拡張は、術者の裁量に基づいて行われた。

5.4. 心エコー検査

経胸壁心エコー検査は Vivid E9TM (GE Healthcare、Horton、Norway)、iE33TM (Philips Medical Systems、Andover、USA)、Acuson SC2000 primeTM (Siemens Healthineers、Erlangen、Germany)、Aplo ArtidaTM (Canon Medical Systems、Otagawa、

Japan) のいずれかを用いて、TAVI 施行の前後 2 週間以内に行い、LV 収縮機能、LV 拡張機能、LV リモデリング等について評価した。LV 駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) は心尖部四腔断面画像と心尖部二腔断面画像から、二断面ディスク加算法を用いて測定した。左房容積は、収縮末期の心尖部四腔断面画像と心尖部二腔断面画像から二断面ディスク加算法を用いて測定した。相対的壁厚は LV 後壁厚を 2 倍し LV 拡張末期径で除したものと定義した。TAVI 後、人工弁の有効弁口面積 (effective orifice area; EOA) は LV 流出路径と LV 流出路時間速度積分を用いて算出した (Zoghbi et al., 2009)。有効弁口面積指数 (effective orifice area index; EOAI) は、人工弁の EOA を患者の体表面積で除して算出した。

5.5. MRI 撮像

MRI 撮像には 3.0 テスラ MRI 装置である Achieva TX™ (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) と、32 チャンネルのフェーズドアレイコイル Torso/Cardiac coil を使用した。TAVI 施行の前後に MRI 撮像を行った。TAVI 前の撮像日と TAVI 手技日との間隔は中央値 23.5 (IQR 1–39) 日であり、TAVI 手技日と TAVI 後の撮像日との間隔は中央値 6 (IQR 4–6) 日であった。心電図同期下に、横隔膜に位置させた呼吸ナビゲーターを用いて、非造影撮像を行った。撮像データは、心臓全体と胸部大動脈を含む矢状断面の三次元データとして取得された。

空間・時間分解能の設定において、流量や WSS 等のパラメータの精度と撮像時間との間には一得一失の関係がある (Cibis et al., 2016)。本研究においては、WSS の精度を重視し、最適化されたより小さな面内分解能 ($1.56 \times 1.75 \text{ mm}^2$) を採用した。また、異方性ボクセルの影響を最小化するために、スライス厚 4 mm の場合のスライスオーバーラップを 2 mm に、スライス厚 5 mm の場合のスライスオーバーラップを 2.5 mm に設定した。健常ボランティア 5 例を対象とした予備的研究において、時間分解能を当院における標準設定である 1 心拍当たり 12 フェーズとした場合、撮像時間は 6.64 ± 0.57 分であった。米国心臓血管 MR (magnetic resonance) 学会による合意声明において推奨される時間分解能である 1 心拍当たり 20 フェーズとした場合、撮像時間は 12.26 ± 1.88 分であり、重症の心疾患を持つ高齢者に対して撮像時間の延長は侵襲度が高く、時間分解能を下げざるを得なかった。最終的な MRI 撮像のスキャンパラメータは以下の通りであった。

- Echo time 1.73 ms
- Repetition time 3.2 ms
- Flip angle $\alpha = 10^\circ$
- Field of view 400×400 mm
- Matrix 256×229
- In-plane spatial resolution 1.56×1.75 mm²
- Slice thickness 4 mm and slice overlapping 2 mm
or slice thickness 5 mm and slice overlapping 2.5 mm
- Temporal resolution 12 phases/cardiac cycle
- k-space segmentation factor 6
- Sensitivity encoding factor $R = 3$
- Velocity encoding timing TR-interleaved

個々の症例における AAO 内最大血流速度をもとに、速度エンコーディングを設定した (2.9 ± 0.7 m/s)。データ取得の時間は約 8 分から 20 分であった。マックスウェル補正法、渦電流補正法、勾配非線形性補正法を行った。取得した 3 方向位相コントラストシネ画像、強度画像、steady-state free precession シネ画像のデータから、解析ソフトウェア (iTFlow[®]、Cardio Flow Design、Tokyo、Japan) を用いて心血管の形状と血流を可視化し、WSS と EL を算出した (Miyazaki et al., 2017; Takei et al., 2019)。なお、本論文中に引用した文献において 4D flow MRI の解析に使用されたソフトウェアは以下の通りであった。

文献	ソフトウェア
Barker et al., 2014	VMTK (Orobix, Bergamo, Italy) ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, USA)
Cibis et al. 2016; Potters et al., 2015; Rodríguez-Palomares et al., 2018	MATLAB® (MathWorks, Natick, USA)
Farag et al., 2018	Materialise Mimics® (Materialise, Leuven, Belgium) MATLAB® (MathWorks, Natick, USA)
Farag et al., 2019	CAAS MR 4D Flow™ (Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands)
Frydrychowicz et al., 2012; Ha et al., 2016; Hope et al., 2011; Markl et al., 2004; Stalder et al., 2008; Trauzeddel et al., 2016; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2014; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016	EnSight® (CEI, Apex, USA)
Kilner et al., 1993; Tariq et al., 2013	不明
Ma et al., 2019	Materialise Mimics® (Materialise, Leuven, Belgium) EnSight® (CEI, Apex, USA)
Miyazaki et al., 2017	ParaView® (Sandia National Labs, Albuquerque, USA ; Kitware, Clifton Park, USA ; Los Alamos National Labs, Los Alamos, USA)
Morbiducci et al., 2011	Tecplot® (Tecplot, Bellevue, USA)
Stonebridge et al., 2004	UXNMR (Bruker, Billerica, USA)
Takei et al., 2019	iTFlow® (Cardio Flow Design, Tokyo, Japan)

5.6. MRI データ解析

血流動態の評価にあたり、バルサルバ洞 AAO 接合部 (sinotubular junction; STJ) レベル (スライス 1)、AAo 中間部レベル (スライス 2)、および腕頭動脈分岐近位部レベル (スライス 3) の AAO において動脈壁に垂直な面を 3 つの解析面と定めた (図 5)。

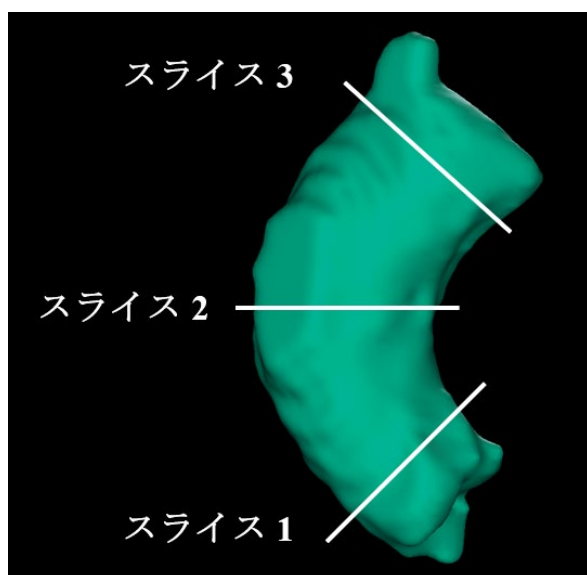


図5 上行大動脈における解析面の位置

AAoにおける血流パターンは、流線を用いて動的に観察した。流線は、ある時点での多数の流体粒子の速度ベクトルをつないだ線として描出された。循環器内科医1名と放射線診断科医1名が同時に患者の左前部から血流を観察し、収縮期の血流パターンをうず流およびらせん流に関して3段階で評価した。評価が不一致であった症例は3人目の評価者（心血管イメージングについて熟練した放射線診断科医）が評価した。うず流は、1心拍中に生理学的な血流方向から 90° 以上逸脱する、長軸方向の回転流と定義した（von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2014）。らせん流は、血管の長軸方向に沿ったコルク抜きのような、短軸方向の回転流と定義した（von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2014）。うず流とらせん流の強さの程度を以下の3つに分類した。1 = なし（なし、またはほぼなし）、2 = 中等度（1と3の間）、3 = 著明（主流）。分類2と3の区別は以下の通りに行った。腕頭動脈分岐近位部からSTJまでに及ぶうず流を3と判定し、それより小さなうず流を2と判定した。層流を伴わないらせん流を3と判定し、層流を伴うらせん流を2と判定した。うず流およびらせん流の分類例を図6に示した。

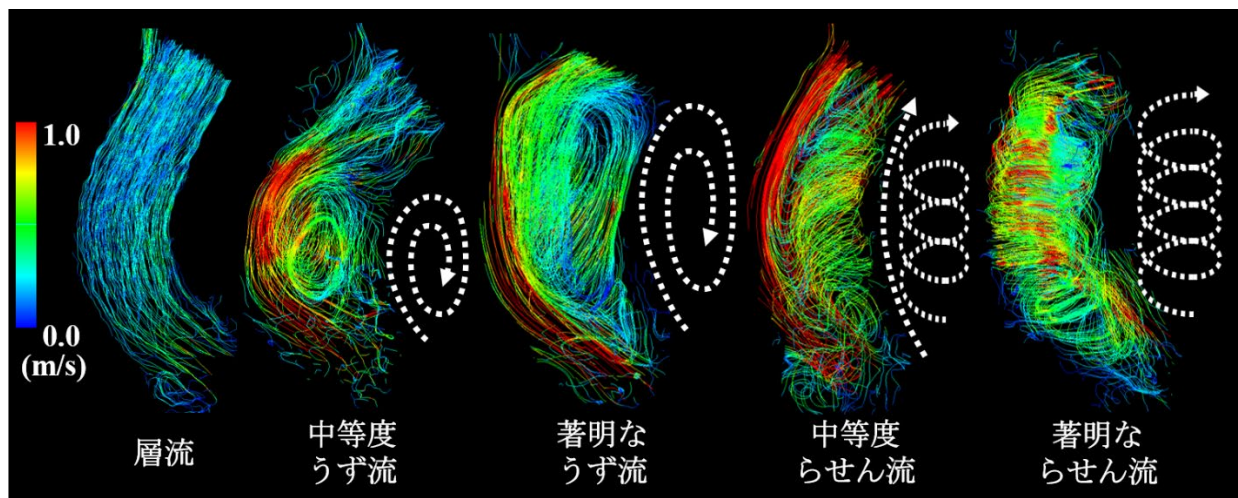


図6 層流、うず流、らせん流の分類例

スライス2におけるAAoの収縮期高速血流の偏心性の程度を以下の3つに分類した。1 = なし（収縮期高速血流が血管内腔の大部分を占め、中央に集中している場合）、2 = 軽度（収縮期高速血流が血管内腔の1/3から2/3の間を占める場合）、3 = 著明（収縮期高速血流が血管内腔の1/3以下を占める場合）（図7）。

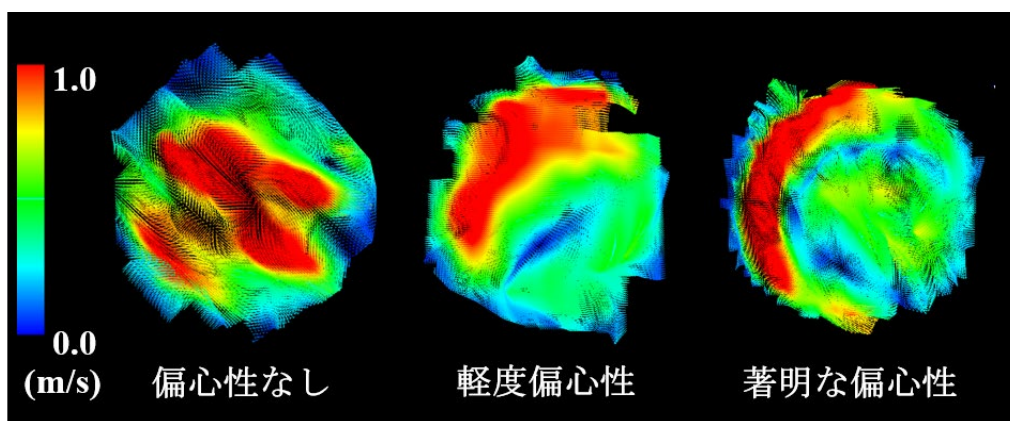


図7 上行大動脈中間部における収縮期高速血流偏心性の分類例

AAoにおけるWSSを、前述の解析ソフトウェアを用いて算出した。Pottersらによって確立されたアルゴリズムに基づき、大動脈壁と血管内腔の境界面は無数の連結した三角形で表され、各三角形に対する血流速度ベクトルの平行成分からWSSが算出された（Potters et al., 2015）。STJから腕頭動脈分岐近位部との間の大動脈をAAoの

関心領域と設定した。TAVI 後では、金属アーチファクトの影響を受けていた部位を関心領域から除いた。三次元で表示された AAO 上に WSS が算出値に応じて色分けされ表示された。ピーク WSS (WSS peak) は、収縮期において AAO 全体で最も高い WSS 値を採用した。また、WSS の平均値 (WSS average) として、WSS peak が記録されたフェーズにおいて AAO 全体での WSS 値の平均値を採用した (図 8-A)。さらに、スライス 1 からスライス 3 までの解析面ごとに大動脈周囲に沿った 12 分画における局所 WSS を算出した。任意に径を設定できる球体を三次元の大動脈上に位置させ、球体と接触している任意の面の WSS 算出が可能である。AAo 局所における WSS の算出位置を図 8-B, C に示した。

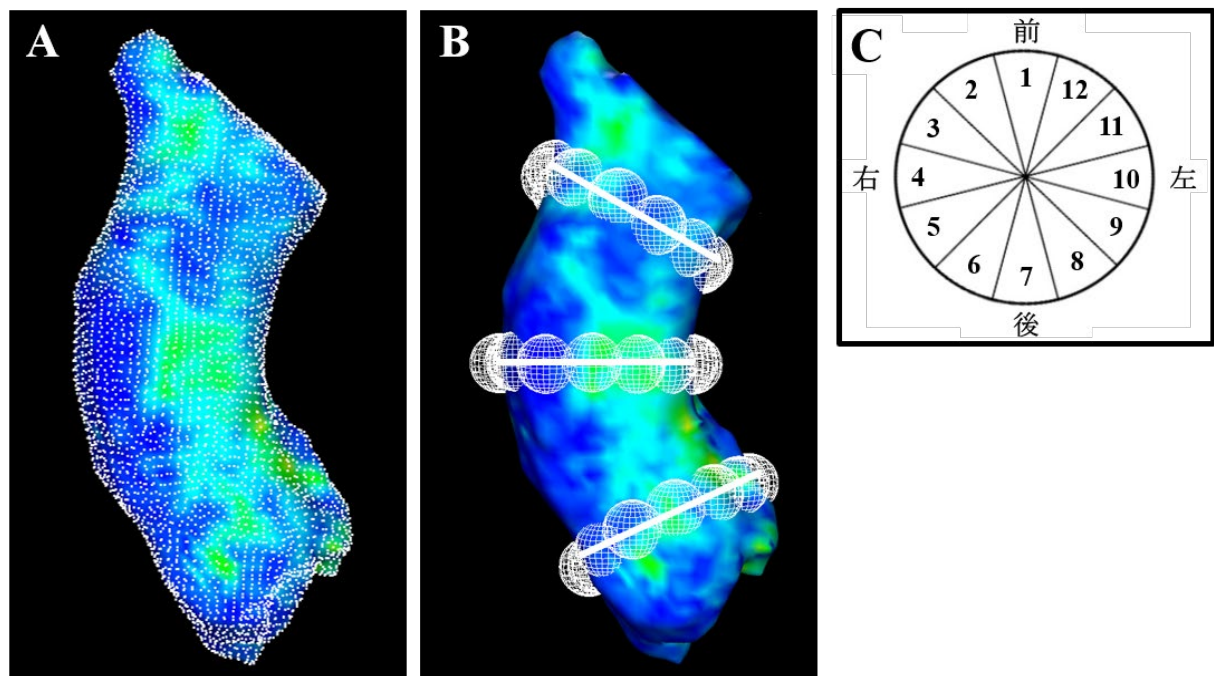


図 8 (A) 上行大動脈全体における壁せん断応力の算出、(B) 上行大動脈局所における壁せん断応力の算出、(C) 各解析面における局所壁せん断応力の算出位置

EL は、式 1 に従って、血流の空間速度勾配と血液粘性係数から算出した (Miyazaki et al., 2017; Stugaard et al., 2015)。

$$\text{エネルギー損失} = \int (\mu) \sum_{ij} \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)^2 dV$$

μ : 血液粘性係数 ($\mu = 0.004 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)

x : 位相画像の横方向

u : 血流速度ベクトルの x 方向成分

式1 エネルギー損失の計算式

設定した関心領域（AAo または LV）における EL は、1 心周期を 12 等分した各フェーズで計算され、全収縮期および全拡張期のフェーズにおける平均値をそれぞれ収縮期 EL、拡張期 EL と定義した。LV の関心領域は僧帽弁から大動脈弁までの心腔内と定義した。

5.7. 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値（IQR）で表記した。AS 群と対照群との比較は、連続変数については Mann-Whitney U-検定を、二分変数についてはカイ二乗検定を行った。TAVI 前後における血流動態パラメータの変化を Wilcoxon の符号順位検定で評価した。血流パターンの評価者間の再現性は、重み付き κ 係数を用いて評価した。AAo における WSS average、WSS peak と、TAVI 前の AVAI（または TAVI 後の EOAI）との関係の検討に線形回帰分析を行った。AAo における EL と TAVI 前の AVAI（または TAVI 後の EOAI）との関係の検討に線形回帰分析を行った。すべての検定において、 P 値 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析は Stata[®] MP64 version 15 (StataCorp、College Station、USA) を使用して行った。

6. 研究結果

6.1. 患者背景

AS 群の患者背景は表 1 に示すように、平均年齢 82 ± 5 歳、男性 17 例 (53%) であった。LV-大動脈間収縮期平均圧較差は 53 ± 21 mmHg、AVAI は 0.45 ± 0.11 cm²/m² であった。LVEF は中央値 61 (IQR 54–70) %であり、一回拍出量係数は 46.5 ± 12.4 であった。28 人 (88%) の患者が経大腿動脈アプローチで TAVI が施行され、26 人 (81%) の患者でバルーン拡張型の人工弁が留置された。

表 1. AS 群の患者背景 (n = 32)

変数	
年齢, 歳	82 ± 5
男性, n (%)	17 (53)
Body mass index, kg/m ²	21.3 ± 3.8
STS-PROM score, %	5.1 (4.1 – 7.1)
<u>既往歴, n (%)</u>	
高血圧症	23 (72)
脂質異常症	20 (63)
糖尿病	11 (34)
心房細動	4 (13)
冠動脈疾患	12 (38)
脳卒中	5 (16)
<u>血液生化学検査</u>	
ヘモグロビン, g/dL	11.5 ± 1.4
クレアチニン, mg/dL	0.83 (0.71 – 1.14)
NT-proBNP, pg/mL	1322 (568 – 3145)
<u>心エコー所見</u>	
左室拡張末期径, mm	46.7 (43.0 – 50.0)

左室駆出率, %	61 (54 – 70)
一回拍出量係数, mL/m ²	46.5 ± 12.4
心室中隔壁厚, mm	12.0 ± 2.0
左室重量係数, g/m ²	117.5 (102 – 141)
左房容積係数, mL/m ²	45.5 (39.7 – 63.0)
E/A	0.70 (0.56 – 0.97)
E/e'	13.1 ± 4.8
大動脈弁口面積指数, cm ² /m ²	0.45 ± 0.11
左室－大動脈間収縮期平均圧較差, mmHg	53 ± 21

CT 所見

大動脈弁輪面積, mm ²	444.2 (388.2 – 480.0)
大動脈弁輪周囲長, mm	75.7 (70.7 – 80.5)
二尖弁, n (%)	2 (6)
上行大動脈径, mm	33.2 ± 3.7

TAVI アクセス経路, n (%)

経大腿動脈	28 (88)
経心尖部	2 (6)
経鎖骨下動脈	2 (6)

人工弁種類, n (%)

SAPIEN 3	26 (81)
Evolut R	3 (9)
Evolut PRO	3 (9)

人工弁サイズ, n (%)

23mm	11 (34)
26mm	13 (41)

29mm

8 (25)

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した。

CT = computed tomography, E/A = the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity, E/e' = the ratio between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, TAVI = transcatheter aortic valve implantation

AS 患者 32 人中 18 人は超重症 AS に分類された。重症 AS 群と超重症 AS 群において、TAVI 後の血流動態に有意な群間差を認めなかった (表 2)。

表 2. 超重症 AS 群と重症 AS 群との TAVI 後 4D flow MRI 所見の比較

	超重症 AS n = 18	重症 AS n = 14	<i>P</i> 値
うず流	1.8 ± 0.8	1.9 ± 0.7	0.70
らせん流	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.5	0.32
偏心性	2.6 ± 0.6	2.8 ± 0.4	0.42
WSS average	6.0 (5.6 – 6.7)	6.1 (5.0 – 7.1)	0.88
WSS peak	51.2 (38.8 – 53.7)	46.7 (38.0 – 49.8)	0.40
拡張期 LV EL	5.1 (3.7 – 8.9)	8.4 (7.1 – 17.8)	0.139
収縮期 LV EL	4.8 (2.6 – 7.1)	8.1 (2.8 – 9.6)	0.34
拡張期 AAO EL	7.4 (3.6 – 14.8)	9.0 (5.6 – 12.5)	0.72
収縮期 AAO EL	13.5 (10.8 – 30.3)	17.5 (11.8 – 22.9)	0.82

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。

4D = four-dimensional, AAo = ascending aorta, AS = aortic stenosis, EL = energy loss, LV = left ventricle, MRI = magnetic resonance imaging, TAVI = transcatheter aortic valve implantation, WSS = wall shear stress

表 3 に TAVI 前後の経胸壁心エコーのパラメータを示す。TAVI 後、EOAI は有意に増加し、LV－大動脈間収縮期最大圧較差、LV－大動脈間収縮期平均圧較差は有意に低下した。TAVI 後の予後不良と関連する、EOAI < 0.65 cm²/m² で定義される重症の人工弁－患者不適合 (prosthesis-patient mismatch; PPM) や 3 度以上の弁周囲漏出を示すものはなかった。

表 3. TAVI 前後における心エコー所見の変化 (n = 32)

変数	TAVI 前	TAVI 後	P 値
大動脈弁最大血流速度, m/s	4.6 ± 0.8	2.3 ± 0.4	< 0.001
左室－大動脈間収縮期平均圧較差, m/s	53 ± 21	12 ± 4	< 0.001
大動脈弁口面積指数 / 有効弁口面積指数, cm ² /m ²	0.45 ± 0.11	1.12 ± 0.23	< 0.001
弁周囲漏出重症度 I / II / III / IV, n (%)	-	24 (75) / 4 (13) / 0 / 0	-
左室拡張末期径, mm	46.7 (43.0 – 50.0)	46.0 (42.5 – 49.0)	0.99
左室収縮末期径, mm	28.0 (24.5 – 34.5)	28.5 (25.0 – 32.0)	0.71
左室駆出率, %	61 (54 – 70)	64 (56 – 70)	0.010
E/A	0.70 (0.56 – 0.97)	0.70 (0.62 – 0.91)	0.058
E/e'	13.1 ± 4.8	14.0 ± 4.2	0.25
左房容積係数, mL/m ²	45.5 (39.7 – 63.0)	44.8 (36.1 – 58.5)	0.78
左室重量係数, g/m ²	118 (102 – 141)	115 (98 – 145)	0.65
相対的壁厚	0.44 (0.39 – 0.49)	0.44 (0.38 – 0.47)	0.63

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した。

E/A = the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity, E/e' = the ratio between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity, TAVI = transcatheter aortic valve implantation

AS 群と対照群との患者背景の比較を表 4 に示す。年齢と性別は AS 群と対照群とで有意な差を認めなかった。LV 径、LVEF は両群間で同程度であった。AS 群は対照群と比較し LV 重量係数がより大きかった。対照群 12 例の基礎心疾患の内訳は、虚血性心疾患が 9 例、僧帽弁閉鎖不全症が 1 例、発作性心房細動が 1 例、心アミロイドーシスが 1 例であった。

表 4. AS 群と対照群との患者背景の比較

変数	AS 群 n = 32	対照群 n = 12	P 値
年齢, 歳	82 ± 5	82 ± 6	0.83
男性, n (%)	17 (53)	9 (75)	0.189
Body mass index, kg/m ²	21.3 ± 3.8	22.6 ± 4.1	0.38
左室拡張末期径, mm	46.7 (43.0 – 50.0)	48.5 (41.3 – 52.0)	0.66
左室収縮末期径, mm	28.0 (24.5 – 34.5)	33.5 (27.6 – 42.0)	0.129
左室駆出率, %	61 (54 – 70)	59 (48 – 64)	0.190
E/A	0.70 (0.56 – 0.97)	0.82 (0.70 – 1.03)	0.087
E/e'	13.1 ± 4.8	12.7 ± 4.8	0.73
左房容積係数, mL/m ²	45.5 (39.7 – 63.0)	44.9 (34.6 – 51.7)	0.41
左室重量係数, g/m ²	117.5 (102 – 141)	105.2 (90.4 – 112.3)	0.031
上行大動脈径, mm	33.2 ± 3.7	35.1 ± 2.1	0.058

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した。

AS = aortic stenosis, E/A = the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity, E/e' = the ratio between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity

6.2. 上行大動脈における血流パターン

TAVI 後に AAO におけるうず流、またはらせん流の著明な改善を示した 2 つの代表例を、図 9 に示す。

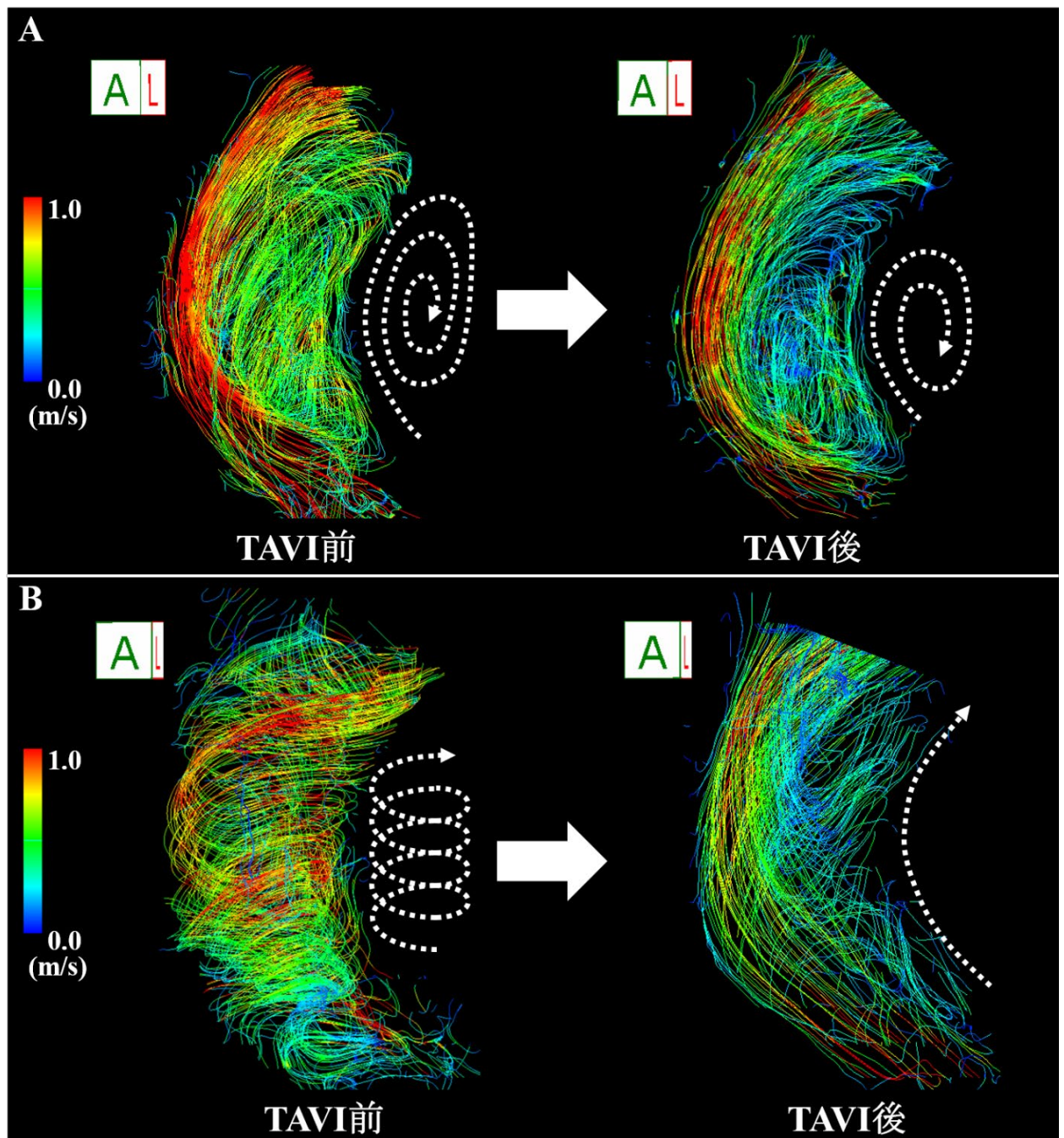


図 9 (A)うず流の改善症例、(B)らせん流の改善症例

64 の血流パターン評価のうち、不一致例はうず流が 16、らせん流が 11、偏心性が 12 であった。重み付け κ 係数は、うず流で $\kappa = 0.6540$ 、標準誤差 = 0.0972、らせん流で $\kappa = 0.7509$ 、標準誤差 = 0.0981、偏心性で $\kappa = 0.6268$ 、標準誤差 = 0.1111 であった。したがって、血流パターン評価の再現性は十分であった。

血流の偏心性は、対照群と比較して AS 群の TAVI 前後で有意に大きかった。らせん流の程度は、対照群と比較して TAVI 前は有意に大きかったが、TAVI 後では有意差が消失した。うず流の程度は、TAVI 前後とも対照群との間に有意差を認めなかった（表 5）。

表 5. 対照群と TAVI 前後における AS 群との 4D flow MRI 所見の比較

	対照群 n = 12	TAVI 前 n = 32	P 値 vs. 対照群	TAVI 後 n = 32	P 値 vs. 対照群
うず流	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.8	0.89	1.9 ± 0.8	0.42
らせん流	1.1 ± 0.3	1.9 ± 0.8	0.002	1.4 ± 0.6	0.061
偏心性	2.0 ± 1.0	2.6 ± 0.5	0.050	2.7 ± 0.5	0.017
WSS average	4.2 (3.2 – 5.3)	6.7 (6.1 – 8.4)	< 0.001	6.0 (5.4 – 7.0)	0.002
WSS peak	35.9 (27.8 – 42.9)	52.0 (45.6 – 62.2)	< 0.001	47.5 (38.4 – 53.1)	0.003
拡張期 LV EL	4.0 (2.1 – 11.6)	5.4 (3.2 – 10.5)	0.34	6.7 (3.7 – 14.9)	0.21
収縮期 LV EL	3.6 (2.3 – 7.9)	4.4 (2.6 – 7.9)	0.72	5.2 (2.6 – 9.6)	0.48
拡張期 AAo EL	4.1 (2.2 – 8.3)	7.4 (5.1 – 10.5)	0.078	8.0 (4.9 – 14.8)	0.062
収縮期 AAo EL	6.4 (5.5 – 18.8)	25.8 (18.6 – 36.2)	< 0.001	15.6 (10.8 – 25.1)	0.066

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（IQR）で表記した。

4D = four-dimensional, AAo = ascending aorta, EL = energy loss, LV = left ventricle, MRI = magnetic resonance imaging, TAVI = transcatheter aortic valve implantation, WSS = wall shear stress

TAVI 前と比較し、TAVI 後はらせん流が有意に減少した一方、うず流と偏心性は TAVI 前後で有意な変化を認めなかった（図 10）。

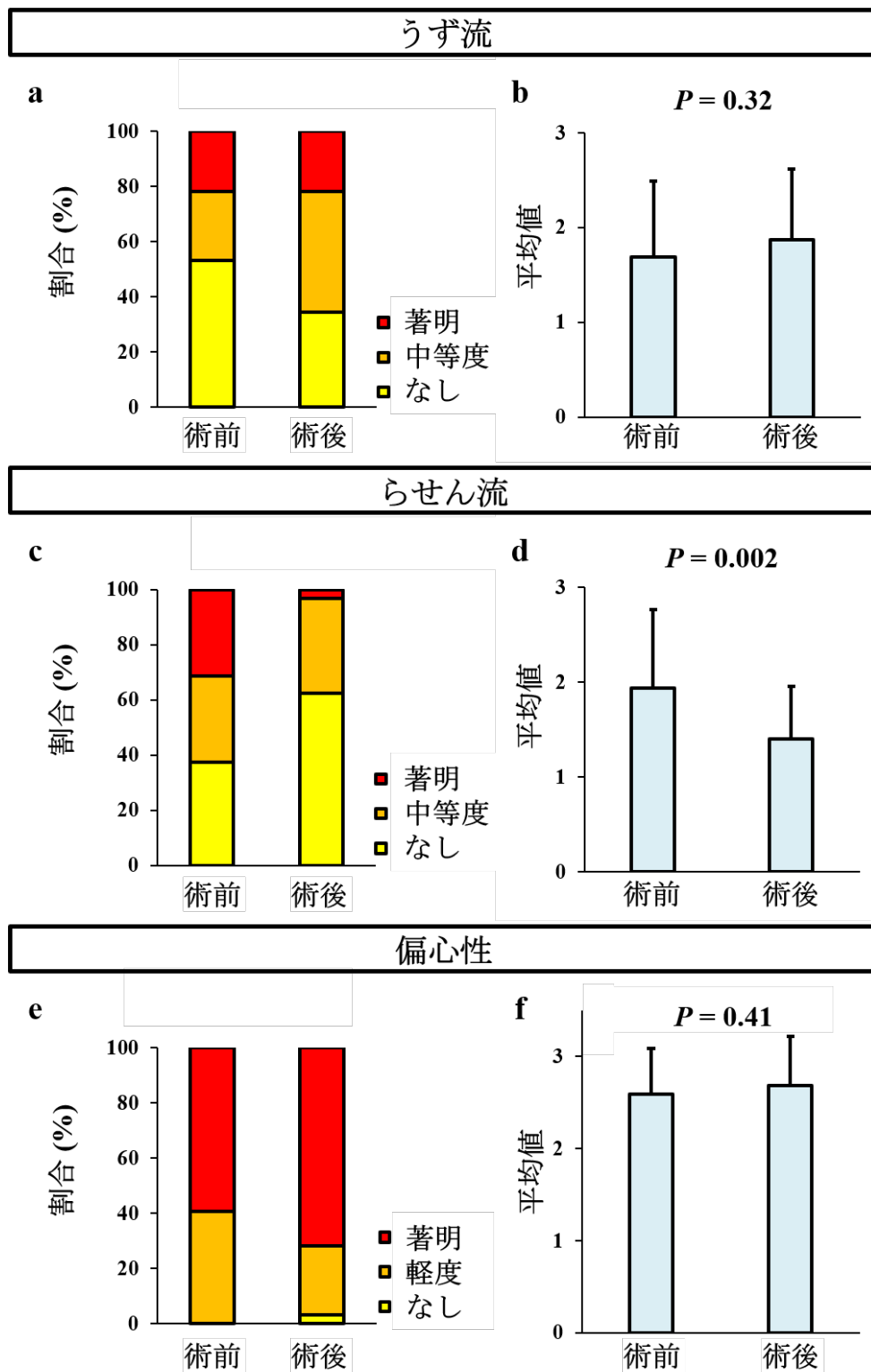


図 10 TAVI 前後の血流パターンの割合および平均値の変化

6.3. 上行大動脈における壁せん断応力

AAo 全体の WSS average および WSS peak は、対照群と比較して TAVI 前後で有意に高値であった（表 5）。

図 11 に TAVI 前後の AAo 全体の WSS average と WSS peak の変化を示す。WSS average および WSS peak は、それぞれ 6.7 (IQR 6.1 – 8.4) Pa から 6.0 (IQR 5.4 – 7.0) Pa ($P=0.009$)、52.0 (IQR 45.6 – 62.2) Pa から 47.5 (IQR 38.4 – 53.1) Pa ($P=0.023$) と有意に低下した。

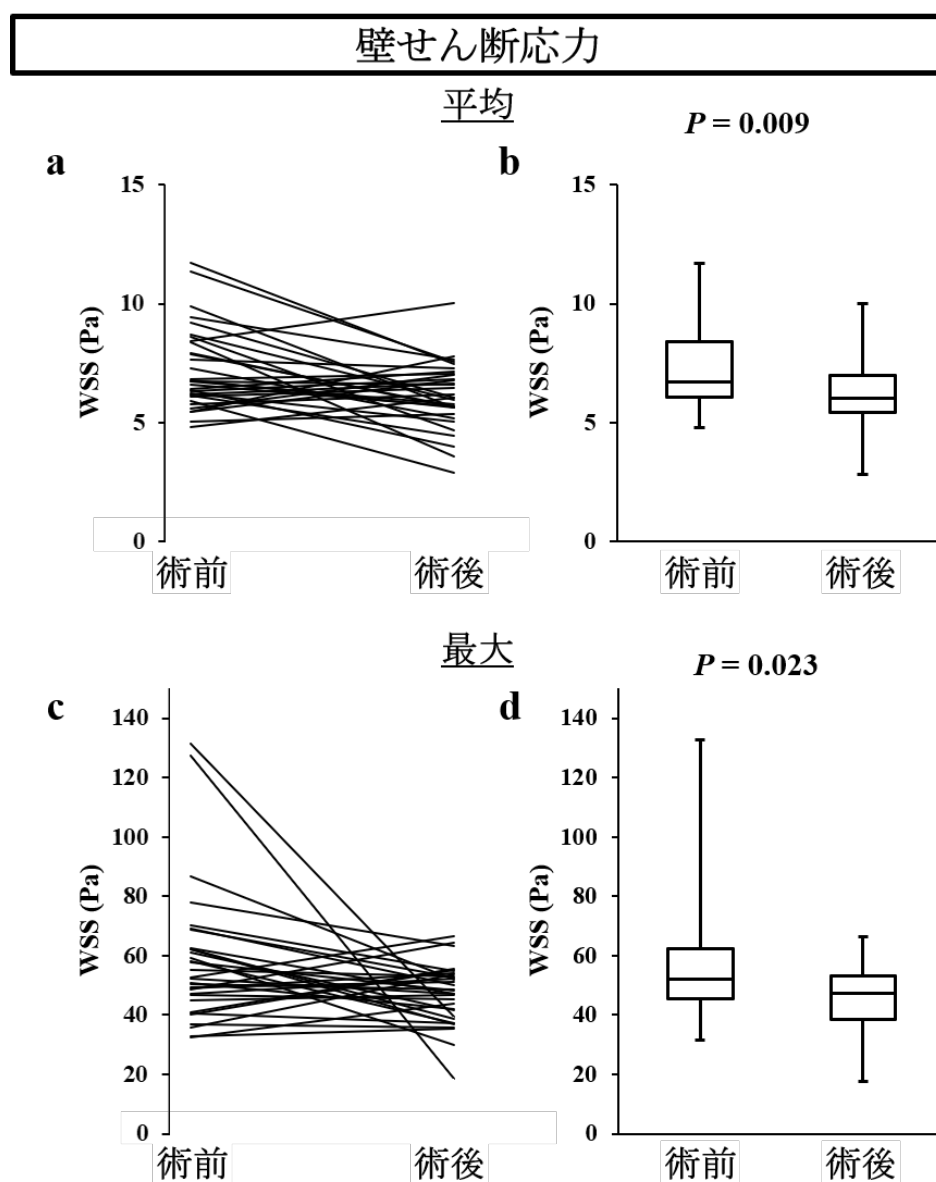


図 11 TAVI 前後の上行大動脈全体における壁せん断応力の変化

TAVI 前後の WSS と、AVAI または EOAI との相関関係を表 6 に示す。TAVI 前の WSS と AVAI との間、また、TAVI 後の WSS と EOAI との間にいずれも有意な相関は認められなかった。

表 6. TAVI 前大動脈弁口面積指数および TAVI 後有効弁口面積指数と 4D flow MRI 所見との相関

		R ²	回帰係数 (95%信頼区間)	P 値
TAVI 前				
大動脈弁 口面積指 数	WSS average	0.074	5.21 (-0.50 – 10.92)	0.072
	WSS peak	-0.032	-9.08 (-88.69 – 70.54)	0.82
	拡張期 AAO EL	-0.034	0.95 (-29.19 – 31.08)	0.95
	収縮期 AAO EL	0.038	69.11 (-26.79 – 165.02)	0.151
TAVI 後				
有効弁口 面積指数	WSS average	0.084	-2.06 (-4.20 – 0.09)	0.059
	WSS peak	0.067	-14.07 (-30.10 – 1.95)	0.083
	拡張期 AAO EL	0.041	-11.13 (-26.19 – 3.94)	0.142
	収縮期 AAO EL	0.116	-30.52 (-58.59 – -2.45)	0.034

4D = four-dimensional, AAO = ascending aorta, EL = energy loss, MRI = magnetic resonance imaging, TAVI = transcatheter aortic valve implantation, WSS = wall shear stress

図 12 は、TAVI 前後のスライス 1 からスライス 3 における大動脈周囲に沿った 12 分画の局所 WSS を示す。WSS は AAO 近位部（スライス 1）では左・左前壁、AAO 中間部（スライス 2）では右後・左壁、AAO 遠位部（スライス 3）では右・左後・左前壁で有意に低下した。

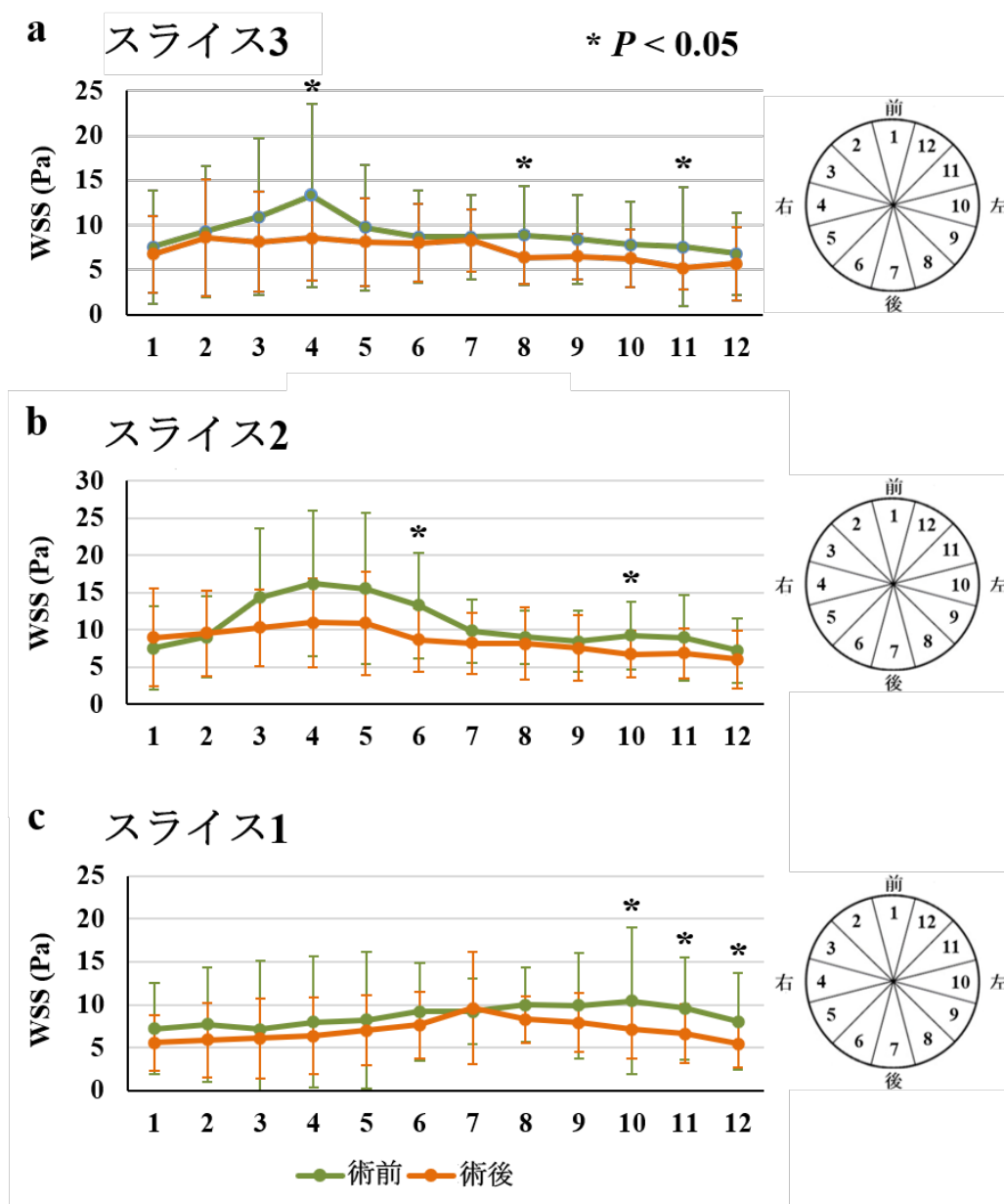


図 12 TAVI 前後の上行大動脈局所における壁せん断応力の変化

6.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失

AAo における収縮期 EL は、TAVI 前では対照群と比較して有意に高かったが、TAVI 後では対照群との間に有意な差を認めなかった (表 5)。

TAVI 前後の AAo および LV における EL の変化を図 13 に示す。TAVI 後、AAo における収縮期 EL は有意に低下した (25.79 [IQR 18.57 – 36.20] vs. 15.62 [IQR 10.83 – 25.10] mW, $P=0.012$) が、LV における EL は有意な変化を示さなかった。

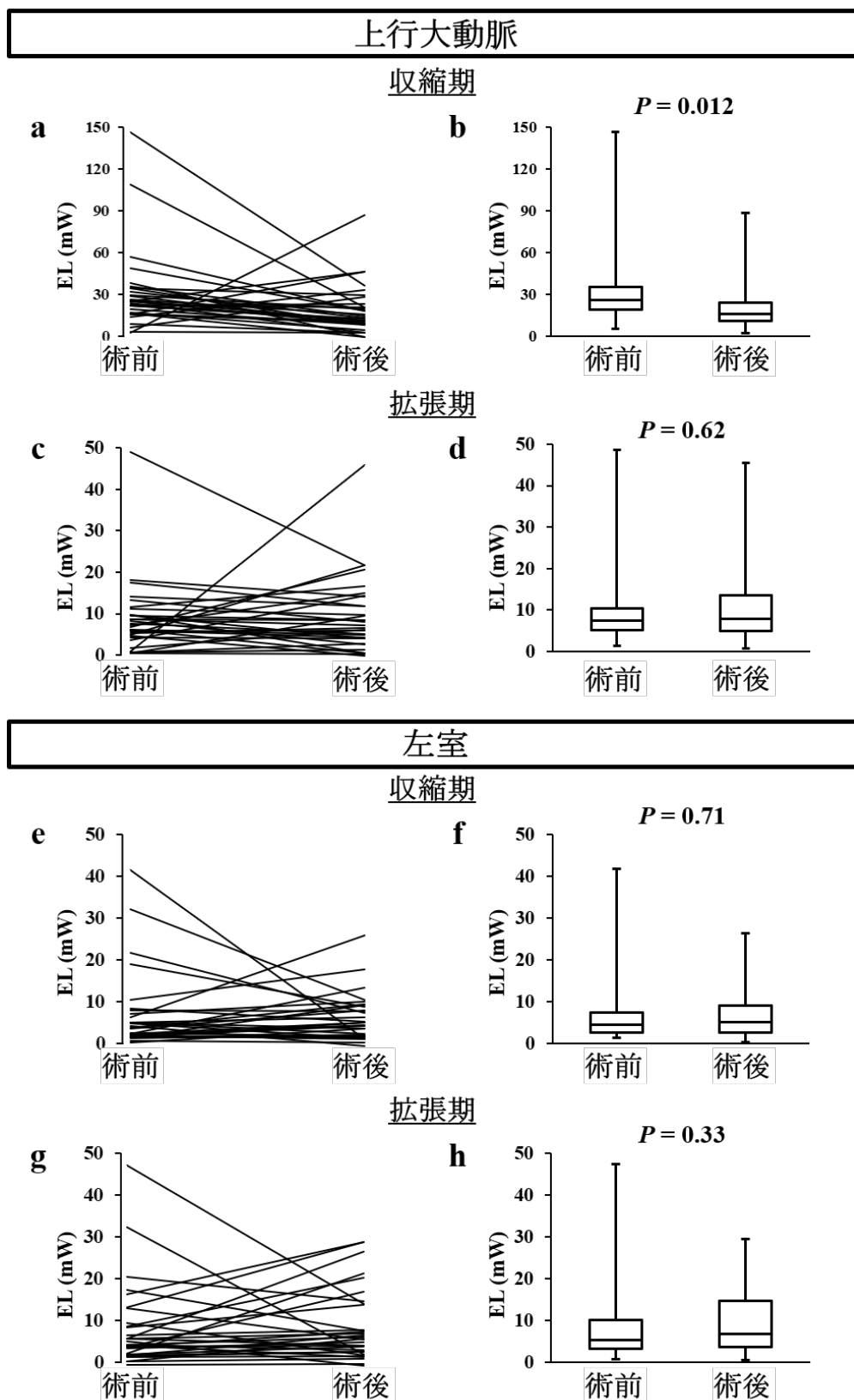


図 13 上行大動脈および左室における TAVI 前後のエネルギー損失の変化

さらに、TAVI 後においては、AAo における収縮期 EL と EOAI との間に有意な負の相関が認められた (図 14)。

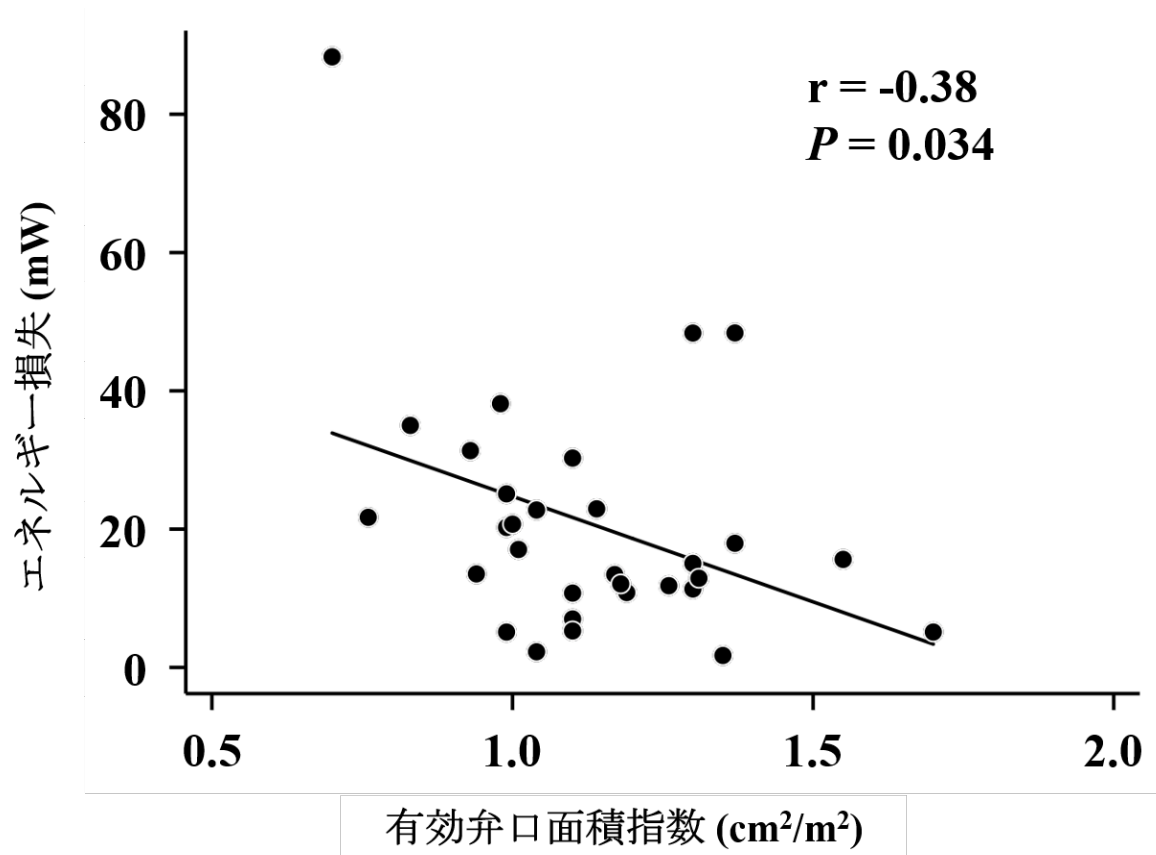


図 14 TAVI 後の上行大動脈における収縮期エネルギー損失と有効弁口面積指数との関係

一方で、TAVI 前では、AAo における収縮期 EL と AVAI との間に有意な相関は認められなかった (表 6)。

7. 考察

7.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、4D flow MRI を用いて TAVI 前後の血流動態変化を世界で初めて評価した報告であり、①TAVI 前の AS 患者では対照群と比較して AAO におけるらせん流の程度、WSS、収縮期 EL が有意に大きく、TAVI 後にはこれらが有意に減少すること、②TAVI 後の AAO における収縮期 EL は EOAI と有意な負の相関を示すことが明らかとなった。本知見から、TAVI 後により大きな EOAI を得ることが、有利な血流動態環境の構築につながる可能性が示唆された。

7.2. 上行大動脈における血流パターンについて

Segadal らは AAO 中間部における大弯側壁に沿った順行性血流と、小弯側壁に沿った逆行性血流を観察し (Segadal and Matre, 1987)、Kilner らは健常例におけるらせん流が AAO で発生し大動脈弓に進展する様子を観察した (Kilner et al., 1993)。AAO から大動脈弓部におけるらせん流に関して、まとまりのあるらせん流は、動脈内血流の不安定性を制限しエネルギーの過剰な散逸を防いでいる可能性がある (Morbiducci et al., 2011; Stonebridge et al., 2004)。これらの報告から、大動脈におけるうず流、らせん流は血流の効率的な運搬のために重要な生理的役割を果たしていることが示唆され、動脈硬化や AS の進行に伴う大動脈や大動脈弁の形態的变化が生ずると、これら血流パターンが障害されることが報告されている (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016; Markl et al., 2004)。AS 患者では、らせん流、うず流、血流の偏心性は、AS の重症度が進行するにつれて強くなったことが報告され (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016)、また、らせん流の速度が大きいほど、AAO における EL および WSS が高くなることが示唆されている (Ha et al., 2016)。

本研究では、AS 群は対照群と比較して、うず流の程度に差を認めなかったが、らせん流の程度は有意に増大していた。さらに、TAVI 前と比較して TAVI 後のらせん流は有意に減少したが、うず流は有意な変化を示さなかった。非 AS 例においても AAO の拡大や加齢に伴いうず流が増大することが報告されており (Frydrychowicz et al., 2012)、動脈壁の弾力性低下と AAO の拡張による AAO 大弯側と小弯側における血流速度差の増大により、うず流の増大が引き起こされると考えられている。本研究で AS 群と対照群との間でうず流に有意差が生じなかった理由として、対照群の AAO 径が AS 群と比較して大きかったことが挙げられる。一方で、らせん流は拡張のない AAO でも生じ (Barker et al., 2014)、その程度は大動脈弁の癒合や可動性低下に起因する AS の重症度と有意に関連することが報告されており (Garcia et al., 2019)、TAVI 後にらせん流の

みが有意に減少した理由の一つと考えられる。

本研究では、TAVI 前に観察された偏心性血流は TAVI 後も同程度に残存していた。von Knobelsdorff-Brenkenhoff らは、4D flow MRI を用いた検討で、ステント付き外科生体弁移植後も血流の偏心性が強く残存することを報告している (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2014)。したがって、正常大動脈弁に対して人工弁の硬い開口機構と非対称な弁口による血流への影響が血流の偏心性の残存に影響をもたらしている可能性がある。また、人工弁—大動脈弁輪面角度の影響により人工弁留置後に強い偏心性血流が残存することが示唆されている (Yoganathan et al., 2004)。実際、Trauzeddel らは、TAVI 後の AS 患者は健常例と比較して著しい偏心性血流を示すことを報告している (Trauzeddel et al., 2016)。大動脈弁輪面に対する人工弁の角度や高さは、経カテーテル人工弁の種類によって異なることが知られており、留置された人工弁の特性が TAVI 後の偏心性血流に関連する可能性が示唆されている。

7.3. 上行大動脈における壁せん断応力について

異常な弁開放によるうず流やらせん流等血流動態の障害は、AAo 全体および局所的な WSS を著明に増大させる (Hope et al., 2011)。また、AAo における WSS の増大は、大動脈二尖弁および AS 患者における血管内皮機能および血管リモデリングの変化に寄与することも報告されている (Hope et al., 2011; Farag et al., 2018)。

本研究では、TAVI 前後で WSS の全体的かつ局所的な改善が認められたが、対照群における水準までの低下は得られなかった。TAVI により、AAo 中間部の右後壁と AAo 遠位部前壁の WSS が局所的に低下した。この結果は、von Knobelsdorff-Brenkenhoff らによる報告 (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016) と一致している。彼らは、TAVI 後にらせん流と血流の偏心性が減少することで WSS の局在が変化し、AAo 全体の WSS が低下することを報告しており、TAVI は大動脈の WSS を低下させ、大動脈解離や動脈瘤等将来の大動脈疾患のリスクを減少させる可能性がある。一方で、Farag らは TAVI 後の患者は、年齢と性別をマッチさせた対照群と比較して、AAo における WSS が高値であったと報告している (Farag et al., 2019)。TAVI 後も WSS が高値であった機序として、経カテーテル人工弁は石灰化した大動脈弁輪内に移植されるため、経カテーテル人工弁は健常例と比較して EOAI が小さくなることが考えられた。実際本研究においても、TAVI 後の EOAI は $1.12 \pm 0.23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ であり、正常の EOAI である $1.8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ よりも小さかった。さらに、AS 患者では、LV リモデリングが進行し LV 拡張末期圧が上昇するが、TAVI により LV—大動脈間圧較差が低下する結果として一回拍出量が増加することから (Farag et al., 2019)、1 回拍出量の増大を反映して WSS も高い値を維持した可能性が考えられた。

7.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失について

本研究では、AS 群は対照群と比較して AAO における収縮期 EL が有意に高く、TAVI 後に収縮期 EL が有意に低下し、対照群との間の有意差が消失した。AAo における異常血流は、大動脈壁との摩擦損失によってエネルギーが散逸し、LV 後負荷を増大させることが報告されている (Barker et al., 2014; Garcia et al., 2019)。AAo における EL は、LV 機能を悪化させる LV 後負荷の重要な指標である (Barker et al., 2014)。実際に、AS 患者の EL は健常者と比較して高く、AAo における異常血流による LV 後負荷増大を反映していることが示されている (Barker et al., 2014; Garcia et al., 2019)。したがって、TAVI は AS 患者の AAO における血流動態の改善から EL を低下させ、LV 後負荷の軽減に寄与していることが示唆される。

TAVI 後の AAO における収縮期 EL と EOAI との間に有意な負の相関が認められた一方で、TAVI 前の AAO における収縮期 EL と AVAI との間に有意な相関は認められなかった。これは、TAVI 前 AS 患者の大半は AVAI が $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ 未満であり、VAI 値の範囲が狭かったことが理由として挙げられる。患者が必要とする心拍出量を移植された人工弁によって十分に得られていない状態は PPM と呼ばれ、EOAI によって定義される。TAVI 後患者の約 37% が中等度または重度の PPM を有すると報告されており (Herrmann et al., 2018)、TAVI 後の重篤な PPM は、死亡や心不全増悪等の有害事象をもたらす (Herrmann et al., 2018)。これらの有害事象は、TAVI 後の小さな EOAI と、異常血流の結果である EL の増大と関連している可能性がある。より大きな EOAI を得ることは、AAo における EL の増大を回避することで LV 後負荷の軽減から予後改善につながる可能性を示唆している。Bahlmann らは、中等症から重症の AS 患者において、EL は EOA よりも死亡や心不全増悪等、有害事象の予測に優れていることを報告している (Bahlmann et al., 2013)。TAVI に使用される人工弁は、SAVR に使用される人工弁と比較して、より大きな EOAI を得られることが報告されている (Hahn et al., 2013)。さらに、自己拡張型弁はバルーン拡張型弁と比較して、より大きな EOAI を得られる可能性がある (Popma et al., 2019)。弁輪面積が小さい AS 患者に対して、TAVI あるいは SAVR を選択するか、また、いずれかの種類の弁を使用するか慎重に検討する必要があるが、本研究で得られた知見はそのための判断材料の一つとなりうると考えられる。

7.5. 本研究の限界

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究における 4D flow MRI の空間・時間分解能は先行研究と比較して相対的に低かったことが挙げられる。空間・時間分解能

の設定において、流量や WSS 等のパラメータの精度と撮像時間との間には一得一失の関係がある (Cibis et al., 2016)。撮像時間短縮のために空間分解能と時間分解能を下げると、流量の定量化と可視化の精度に影響し (Dyverfeldt et al., 2015)、WSS の過小評価につながる (Stalder et al., 2008; Cibis et al., 2016; Dyverfeldt et al., 2015)。また、空間分解能が下がると、WSS の算出精度が低下する (Petersson et al., 2012)。本研究においては、WSS の算出精度を重視し、最適化されたより小さな面内分解能 ($1.56 \times 1.75 \text{ mm}^2$) を採用した。重症の心疾患を持つ高齢者に対して撮像時間の延長は侵襲度が高く、時間分解能を下げざるを得なかった。時間分解能が低いことは、各フェーズに含まれる情報が失われている可能性を示唆する (Rodríguez-Palomares et al., 2018)。しかしながら、本研究ではすべての撮像は同様のパラメータで行われ、TAVI 前後で同様の方法で解析を行った。本研究は TAVI 前後のパラメータの変化に特に焦点を当てているため、WSS の過小評価が補正される可能性がある。MRI データ固有の圧縮性を利用した圧縮センシング (compressed sensing; CS) は、パラレルイメージングと組み合わせることで、より高い加速率を実現し、4D flow MRI の撮像時間を臨床的に実現可能なものにする (Tariq et al., 2013; Rich et al., 2019)。Ma らは胸部大動脈の 4D flow MRI に CS を適用し、2 分間の撮像時間を達成した (Ma et al., 2019)。一方で、CS 4D flow MRI は血流速度を過小評価することが報告されており、CS ベースのプロトコルを用いた更なる検討が必要である。第二に、血流パターンは、放射線科医 2 名と循環器内科医 1 名により、基準を十分に確認した上で評価したが、その評価が評価者間で異なっていた可能性がある。これは視覚的半定量評価の限界と考えられる。本研究における血流パターンの評価には再現性があるものの、広く標準化されたものではなく、評価者間バイアスの影響を完全には排除できない。第三に、留置した人工弁の違い (バルーン拡張型人工弁あるいは自己拡張型人工弁) による血流動態への影響を検討するための十分な症例数を得ることができなかった。最後に、TAVI 後の有害事象発生が少なかったため、血流動態の異常と臨床転帰 (死亡あるいは心不全増悪等) との関連を検討することができなかった。今後は TAVI 前後の血流動態変化と臨床転帰の関連性を評価するため、多数例での検討が必要であると考えられる。

8. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- 4D flow MRI を用いて TAVI 前後の血流動態変化を世界で初めて評価した。
- 対照群と比較し、TAVI 前 AS 患者の AAO において有意な増大が認められたらせん流の程度、WSS および収縮期 EL が TAVI 後に有意に減少した。
- TAVI 後の AAO における収縮期 EL と EOAI 間に有意な負の相関が認められた。

新知見の意義

AS の有病率は社会の高齢化に伴い増加の一途を辿っており、その予後は決して良好とは言えない。根治術の一つである TAVI は高齢の AS 患者に対する新たな低侵襲治療として急速に普及している一方、TAVI 後の予後予測因子については、十分に検討されていない。

本研究では、TAVI を施行する重症 AS 患者において、4D flow MRI は血流パターン、WSS、EL 等血流動態変化の可視化および客観的定量評価に有用であった。TAVI 後の血流動態評価は、死亡や心不全増悪等の LV 後負荷増大による有害事象のリスク推定に寄与できる可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究では TAVI 後の追跡期間が短く、イベント発生数が少なかったことから、TAVI 前後における血流パターン、WSS および EL を含む血流動態変化と、LV 機能やリモデリングそして臨床転帰との関連に関して十分な検討を行うことが出来なかった。また、登録症例数が少なく、バルーン拡張型人工弁と自己拡張型人工弁に代表される、留置弁の違いによる血流動態への影響に関しても十分な検討が行えなかった。

そのため、多数例での長期予後を含めた検討のため、現在症例登録を継続している。また、MRI 撮像時間の延長を伴うことなく空間・時間分解能を可能な限り高くするために、CS 併用プロトコルを用いた検討が必要である。

将来的には、TAVI 施行前の 4D Flow MRI 所見から、TAVI の効果・予後予測、ひいては TAVI の適応判断の根拠となる所見を見出すことが本研究の究極の目的である。

9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授、北海道大学 病院 循環器内科 神谷究 助教に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、4D flow MRI の撮像から解析にあたり御指導をいただきました自治医科大学 総合医学第1講座 放射線科 真鍋徳子 教授、北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 放射線科学分野 画像診断学教室 工藤與亮 教授、常田慧徳 先生、循環器外科医の視点から御助言をいただきました北海道大学 大学院医学研究院 外科系部門 外科学分野 循環器・呼吸器外科学教室 若狭哲 教授、新宮康栄 講師、心エコー検査にご協力いただきました北海道大学病院 循環器内科 岩野弘幸 助教、北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 心不全医薬連携開発学分野 辻永真吾 特任助教に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

10. COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業等はない。

11. 引用文献

Bahlmann, E., Gerds, E., Cramariuc, D., Gohlke-Baerwolf, C., Nienaber, C. A., Wachtell, K., Seifert, R., Chambers, J. B., Kuck, K. H. and Ray, S. (2013). Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 127, 1149-1156.

Barker, A. J., Van Ooij, P., Bandi, K., Garcia, J., Albaghdadi, M., McCarthy, P., Bonow, R. O., Carr, J., Collins, J., Malaisrie, S. C., et al. (2014). Viscous energy loss in the presence of abnormal aortic flow. *Magn. Reson. Med.* 72, 620-628.

Barone-Rochette, G., Pierard, S., De Meester De Ravenstein, C., Seldrum, S., Melchior, J., Maes, F., Pouleur, A. C., Vancraeynest, D., Pasquet, A., Vanoverschelde, J. L., et al. (2014). Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 144-154.

Chen, C. H., Nakayama, M., Nevo, E., Fetters, B. J., Maughan, W. L. and Kass, D. A. (1998). Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32, 1221-1227.

Chirinos, J. A. (2013). Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery Res.* 7, 2-14.

Cibis, M., Potters, W. V., Gijzen, F. J., Marquering, H., Van Ooij, P., Vanbavel, E., Wentzel, J. J. and Nederveen, A. J. (2016). The Effect of Spatial and Temporal Resolution of Cine Phase Contrast MRI on Wall Shear Stress and Oscillatory Shear Index Assessment. *PLoS One* 11, e0163316.

Dyverfeldt, P., Bissell, M., Barker, A. J., Bolger, A. F., Carlhall, C. J., Ebbers, T., Francios, C. J., Frydrychowicz, A., Geiger, J., Giese, D., et al. (2015). 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 17, 72.

Farag, E. S., Van Ooij, P., Planken, R. N., Dukker, K. C. P., De Heer, F., Bouma, B. J., Robbers-Visser, D., Groenink, M., Nederveen, A. J., De Mol, B., et al. (2018). Aortic valve stenosis and aortic diameters determine the extent of increased wall shear stress in bicuspid aortic valve disease. *J. Magn. Reson. Imaging* 48, 522-530.

Farag, E. S., Vendrik, J., Van Ooij, P., Poortvliet, Q. L., Van Kesteren, F., Wollersheim, L. W., Kaya, A., Driessen, A. H. G., Piek, J. J., Koch, K. T., et al. (2019). Transcatheter aortic valve replacement alters ascending aortic blood flow and wall shear stress patterns: A 4D flow MRI comparison with age-matched, elderly controls. *Eur. Radiol.* 29, 1444-1451.

Frydrychowicz, A., Berger, A., Munoz Del Rio, A., Russe, M. F., Bock, J., Harloff, A. and Markl, M. (2012). Interdependencies of aortic arch secondary flow patterns, geometry, and age analysed by 4-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Eur. Radiol.* 22, 1122-1130.

Garcia, J., Barker, A. J. and Markl, M. (2019). The Role of Imaging of Flow Patterns by 4D Flow MRI in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 12, 252-266.

Genereux, P., Head, S. J., Hahn, R., Daneault, B., Kodali, S., Williams, M. R., Van Mieghem, N. M., Alu, M. C., Serruys, P. W., Kappetein, A. P., et al. (2013). Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61, 1125-1136.

Ha, H., Kim, G. B., Kweon, J., Lee, S. J., Kim, Y. H., Kim, N. and Yang, D. H. (2016). The influence of the aortic valve angle on the hemodynamic features of the thoracic aorta. *Sci. Rep.* 6, 32316.

Hahn, R. T., Pibarot, P., Stewart, W. J., Weissman, N. J., Gopalakrishnan, D., Keane, M. G., Anwaruddin, S., Wang, Z., Bilsker, M., Lindman, B. R., et al. (2013). Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J. Am. Coll. Cardiol.* 61, 2514-2521.

Hatani, T., Kitai, T., Murai, R., Kim, K., Ehara, N., Kobori, A., Kinoshita, M., Kaji, S., Tani, T., Sasaki, Y., et al. (2016). Associations of residual left ventricular and left atrial remodeling with clinical outcomes in patients after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J. Cardiol.* 68, 241-247.

Herrmann, H. C., Daneshvar, S. A., Fonarow, G. C., Stebbins, A., Vemulapalli, S., Desai, N. D.,

Malenka, D. J., Thourani, V. H., Rymer, J. and Kosinski, A. S. (2018). Prosthesis-Patient Mismatch in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: From the STS/ACC TVT Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 2701-2711.

Hope, M. D., Hope, T. A., Crook, S. E., Ordovas, K. G., Urbania, T. H., Alley, M. T. and Higgins, C. B. (2011). 4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc. Imaging* 4, 781-787.

Itatani, K., Miyazaki, S., Furusawa, T., Numata, S., Yamazaki, S., Morimoto, K., Makino, R., Morichi, H., Nishino, T. and Yaku, H. (2017). New imaging tools in cardiovascular medicine: computational fluid dynamics and 4D flow MRI. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 65, 611-621.

Kilner, P. J., Yang, G. Z., Mohiaddin, R. H., Firmin, D. N. and Longmore, D. B. (1993). Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation* 88, 2235-2247.

Komoriyama, H., Tsuneta, S., Oyama-Manabe, N., Kamiya, K. and Nagai, T. (2020). Four-dimensional flow magnetic resonance imaging visualizes significant changes in flow pattern and wall shear stress in the ascending aorta after transcatheter aortic valve implantation in a patient with severe aortic stenosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 21, 21.

Ma, L. E., Markl, M., Chow, K., Huh, H., Forman, C., Vali, A., Greiser, A., Carr, J., Schnell, S., Barker, A. J., et al. (2019). Aortic 4D flow MRI in 2 minutes using compressed sensing, respiratory controlled adaptive k-space reordering, and inline reconstruction. *Magn. Reson. Med.* 81, 3675-3690.

Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., Kapadia, S. R., Malaisrie, S. C., Cohen, D. J., Pibarot, P., et al. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 380, 1695-1705.

Markl, M., Draney, M. T., Hope, M. D., Levin, J. M., Chan, F. P., Alley, M. T., Pelc, N. J. and Herfkens, R. J. (2004). Time-resolved 3-dimensional velocity mapping in the thoracic aorta: visualization of 3-directional blood flow patterns in healthy volunteers and patients. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 28, 459-468.

Miyazaki, S., Itatani, K., Furusawa, T., Nishino, T., Sugiyama, M., Takehara, Y. and Yasukochi, S. (2017). Validation of numerical simulation methods in aortic arch using 4D Flow MRI. *Heart Vessels* 32, 1032-1044.

Morbiducci, U., Ponzini, R., Rizzo, G., Cadioli, M., Esposito, A., Montevecchi, F. M. and Redaelli, A. (2011). Mechanistic insight into the physiological relevance of helical blood flow in the human aorta: an in vivo study. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 10, 339-355.

Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Fleisher, L. A., Jneid, H., Mack, M. J., Mcleod, C. J., O'gara, P. T., et al. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135, e1159-e1195.

Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., O'gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., et al. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 148, e1-e132.

Petersson, S., Dyverfeldt, P. and Ebbers, T. (2012). Assessment of the accuracy of MRI wall shear stress estimation using numerical simulations. *J. Magn. Reson. Imaging* 36, 128-138.

Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Mumtaz, M., Gada, H., O'hair, D., Bajwa, T., Heiser, J. C., Merhi, W., Kleiman, N. S., et al. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 380, 1706-1715.

Potters, W. V., Van Ooij, P., Marquering, H., Vanbavel, E. and Nederveen, A. J. (2015). Volumetric arterial wall shear stress calculation based on cine phase contrast MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 41, 505-516.

Redheuil, A., Kachenoura, N., Bollache, E., Yu, W. C., Opdahl, A., Decesare, A., Mousseaux, E., Bluemke, D. and Lima, J. a. C. (2019). Left ventricular and proximal aorta coupling in magnetic resonance imaging: aging together? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 317, H300-H307.

Rich, A., Potter, L. C., Jin, N., Liu, Y., Simonetti, O. P. and Ahmad, R. (2019). A Bayesian approach for 4D flow imaging of aortic valve in a single breath-hold. *Magn. Reson. Med.* *81*, 811-824.

Rodríguez-Palomares, J. F., Dux-Santoy, L., Guala, A., Kale, R., Maldonado, G., Teixidó-Turà, G., Galian, L., Huguet, M., Valente, F., Gutiérrez, L., et al. (2018). Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* *20*, 28.

Segadal, L. and Matre, K. (1987). Blood velocity distribution in the human ascending aorta. *Circulation* *76*, 90-100.

Stalder, A. F., Russe, M. F., Frydrychowicz, A., Bock, J., Hennig, J. and Markl, M. (2008). Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magn. Reson. Med.* *60*, 1218-1231.

Stonebridge, P. A., Buckley, C., Thompson, A., Dick, J., Hunter, G., Chudek, J. A., Houston, J. G. and Belch, J. J. (2004). Non spiral and spiral (helical) flow patterns in stenoses. In vitro observations using spin and gradient echo magnetic resonance imaging (MRI) and computational fluid dynamic modeling. *Int. Angiol.* *23*, 276-283.

Stugaard, M., Koriyama, H., Katsuki, K., Masuda, K., Asanuma, T., Takeda, Y., Sakata, Y., Itatani, K. and Nakatani, S. (2015). Energy loss in the left ventricle obtained by vector flow mapping as a new quantitative measure of severity of aortic regurgitation: a combined experimental and clinical study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* *16*, 723-730.

Takei, Y., Itatani, K., Miyazaki, S., Shibasaki, I. and Fukuda, H. (2019). Four-dimensional flow magnetic resonance imaging analysis before and after thoracic endovascular aortic repair of chronic type B aortic dissection. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* *28*, 413-420.

Tariq, U., Hsiao, A., Alley, M., Zhang, T., Lustig, M. and Vasanawala, S. S. (2013). Venous and arterial flow quantification are equally accurate and precise with parallel imaging compressed sensing 4D phase contrast MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* *37*, 1419-1426.

Trauzeddel, R. F., Lobe, U., Barker, A. J., Gelsinger, C., Butter, C., Markl, M., Schulz-Menger, J.

and von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F. (2016). Blood flow characteristics in the ascending aorta after TAVI compared to surgical aortic valve replacement. *Int J Cardiovasc Imaging* 32, 461-467.

Tribouilloy, C., Rusinaru, D., Bohbot, Y., Maréchaux, S., Vanoverschelde, J. L. and Enriquez-Sarano, M. (2019). How Should Very Severe Aortic Stenosis Be Defined in Asymptomatic Individuals? *J. Am. Heart Assoc.* 8, e011724.

von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Trauzeddel, R. F., Barker, A. J., Gruettner, H., Markl, M. and Schulz-Menger, J. (2014). Blood flow characteristics in the ascending aorta after aortic valve replacement--a pilot study using 4D-flow MRI. *Int. J. Cardiol.* 170, 426-433.

von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Karunaharamoorthy, A., Trauzeddel, R. F., Barker, A. J., Blaszczyk, E., Markl, M. and Schulz-Menger, J. (2016). Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 9, e004038.

Yoganathan, A. P., He, Z. and Casey Jones, S. (2004). Fluid mechanics of heart valves. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 6, 331-362.

Zoghbi, W. A., Chambers, J. B., Dumesnil, J. G., Foster, E., Gottdiener, J. S., Grayburn, P. A., Khandheria, B. K., Levine, R. A., Marx, G. R., Miller, F. A., Jr., et al. (2009). Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 22, 975-1014.