



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性冠動脈疾患患者に対する負荷心筋血流核磁気共鳴画像法，負荷心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影法，及びドブタミン負荷心エコー図法を用いた機能的冠動脈狭窄診断能の比較検討 [全文の要約]
Author(s)	神谷， 究
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2079 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11207号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55788
Type	doctoral thesis
File Information	Kiwamu_Kamiya_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

慢性冠動脈疾患患者に対する負荷心筋血流核磁気共鳴画像法,
負荷心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影法,
及びドブタミン負荷心エコー図法を用いた
機能的冠動脈狭窄診断能の比較検討

(Cardiac magnetic resonance has better performance for the
detection of functionally significant coronary artery stenosis
compared to single-photon emission computed tomography and
dobutamine stress echocardiography)

2014 年 3 月

北 海 道 大 学

神谷 究

目次

	Page No.
1 緒言	1
2 研究方法	3
3 研究結果	4
4 考察	5
5 総括および結論	8
6 謝辞	9
7 引用文献	10

1. 緒言

慢性冠動脈疾患（Coronary artery disease ; CAD）患者に対する治療は薬剤溶出性ステントの出現など過去20年の間に目覚ましい発展を遂げたが、CADは未だに生命予後の悪化や生活の質の低下をもたらす重要な疾患として挙げられる^{1,2}。経皮的冠動脈インターベンション（Percutaneous Coronary Intervention ; PCI）は、冠動脈狭窄部を拡張することにより冠血流予備能（Coronary flow reserve ; CFR）を改善し、心筋虚血を軽減することを目的としている。従来、PCIは冠動脈造影検査（Coronary angiography ; CAG）による形態的評価に基づいて行われてきたが、形態的評価のみに基づいたPCIは至適薬物療法に対して予後改善効果は確認されていない³。それは冠動脈狭窄によって生じる狭窄前後の圧の低下（圧損失）は、冠動脈の最小内腔面積のみならず、狭窄長、狭窄形態、血液粘度、血流量とさまざまな因子が関与しており、形態的評価と機能的評価が必ずしも一致しないことが大きな要因である^{4,5}。PCIの適応決定のためには冠動脈狭窄の機能的評価を正しく行い、心筋虚血の有無を診断することが非常に重要である。

冠血流予備量比（fractional flow reserve ; FFR）は、冠動脈狭窄の侵襲的な機能的評価方法で、「狭窄のある血管の冠灌流圧（A）と、理論的に狭窄のない同じ血管内の冠灌流圧（B）の比： $FFR=A/B$ 」と定義される。狭窄のない正常血管では1.0となり、0.75以下が機能的有意狭窄とされていたが、近年の大規模臨床試験を反映した治療指針では0.80未満を治療適応閾値としている⁶。多枝病変を対象としたFAME試験⁷では、FFRに基づいたPCI群はCAGに基づいたPCI群に比べ予後の改善と医療費の削減効果が明らかとされた。また、近年報告されたFAME2試験⁸では、FFRに基づいたPCIの至適薬物療法を上回る予後改善効果が示され、FFRの臨床的な有用性が証明されてきている。そのため、FFRは新しい心筋虚血評価のゴールドスタンダードとして広く利用されるようになってきているが、侵襲的検査方法であるため測定時の血管合併症の可能性等の問題点もある。

冠動脈狭窄による心筋虚血の非侵襲的評価方法である、負荷心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影法（Single photon emission computed tomography myocardial perfusion image ; SPECT-MPI）、ドブタミン負荷心エコー図法（Dobutamine stress echocardiography ; DSE）は、以前より広く日常臨床の場で使用されている。また近年、負荷心筋血流核磁気共鳴画像法（Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion image ; CMR-MPI）が、心筋虚血診断、治療適応判断のため日常臨床に用いられて来ている。しかしながら、我々は日常臨床で、これら検査間の心筋虚血の存在の有無および領域の評価における相違を経験することが少なくない。各々の検査の診断能の検討、もしくは各検査間の診断能の比較検討は数多

くの先行研究が報告されおり⁹⁻¹²、CMRの高い感度を背景にSPECT、DSEに対する診断能の優位性を示した報告がみられる^{9,10,13,14}。しかしながら、これらの研究は、冠動脈有意狭窄の判断をCAGによる形態的評価を基準にしたものであり、先述のとおり形態学的評価の限界の点からCAGを基準とした検討の問題点が挙げられる^{4,5}。FFRによる機能的重症度評価を基準とした、CMR-MPI、SPECT-MPI及びDSEの診断能の個々の検討はあるが、現在のところ非侵襲的検査であるこの3つの検査間の直接的な比較検討は皆無である。本研究ではCAD患者を対象に、PCIの適応判断のためFFRによる機能的重症度評価を基準とした、CMR-MPI、SPECT-MPI、およびDSEの冠動脈枝領域毎の診断能の比較検討を行うことを目的とした。

2. 方法

本研究は北海道大学病院に入院し、心臓カテーテル検査を施行された CAD 患者のうち、定量的冠動脈造影検査(QCA)で 1 枝以上に 50%以上の狭窄を認めた、25 名(75 冠動脈領域)を対象とした。FFR は主要心外膜冠動脈 3 枝ともに施行し、アデノシン三リン酸 (ATP) 160 μ g/kg/分の持続的静脈内投与によって誘発された最大冠動脈性充血下で測定を行い、FFR が 0.80 未満であった場合を機能的に有意狭窄とした。

CMR 検査方法と解析方法：3T(Tesla)- MRI 装置を使用し、安静時と ATP(160 μ g/kg/分)負荷 Dynamic Perfusion MRI 撮像を行った。QCA および FFR 情報から独立した 2 名の読影者によって評価を行った。冠動脈の支配領域と CMR-MPI の領域の関係については、米国心臓学会 (AHA) が提唱している方法に基づき決定した。CMR-MPI は、冠動脈枝領域毎に心筋虚血の有無を判定した。また同時に半定量的視覚的評価として、各 16 区画における心筋灌流は、0～3 の 4 点スケールでの評価を行った。各血管領域別の各区画スコアの合計を局所灌流スコアとして受信者動作特性曲線(ROC)解析のために使用した。

SPECT検査方法と解析方法：負荷-安静心筋血流SPECTを同日に行う1日法にて施行した。薬剤負荷はATP(160 μ g/kg/分)持続静脈投与で行った。テクネチウム標識心筋血流トレーサー(^{99m}Tc -テトロホスミン)を用いてSPECT画像撮像を行った。CMRと同様にAHAの提唱に基づいて各冠動脈支配領域に区分した。SPECT-MPIは冠動脈枝領域毎に心筋虚血の有無を判断した。半定量的視覚的評価として、各区分の心筋灌流は、0～4の5点スケールでの評価を行った。各区画スコアの負荷時と安静時の差を局所可逆欠損スコアとしてROC解析のために使用した。

DSE 検査方法と解析方法：ドブタミンを 40 γ までの漸増法で点滴静注し、DSE を施行した。心エコー画像は、CMR と同様に各冠動脈支配領域に区分した。DSE による心筋虚血は新規の壁運動異常(WMA)の出現、または悪化を示す領域とし、冠動脈枝領域毎に心筋虚血の有無を判断した。半定量的視覚的評価は WMA を 1～4 の 4 点スケールでの評価を行った。各冠動脈支配領域の区画スコアの合計を区画数で除算したものを局所壁運動スコア指数とした。最大用量負荷時の局所壁運動スコア指数を ROC 解析のために用いた。

3. 研究結果

対象患者は56%が男性で、平均年齢 67.5 ± 7.2 歳であった。労作性狭心症患者は21名(84%)で、カナダ心臓血管協会(Canadian cardiovascular society ; CCS) 狭心症重症度分類Ⅰ群は6名(24%)、CCS 分類Ⅱ群は11名(44%)、CCS 分類Ⅲ群は4名(16%)であった。無症候性患者は4名(16%)であった。併存疾患は高血圧16名(64%)、糖尿病15名(60%)、脂質異常症19名(76%)であった。薬物治療としてアスピリンが20名(80%)、スタチンが19人(76%)、β遮断薬が10名(40%)に投与されていた。

FFR は71冠動脈枝で測定を行った。全冠動脈枝の平均狭窄率は $53 \pm 21\%$ で、平均 FFR は 0.84 ± 0.15 であった。形態的狭窄率と FFR の間には強い負の相関があった($r = -0.78$, P 値 < 0.001)。

冠動脈領域毎の感度、特異度、正診率はそれぞれ CMR-MPI で 93%, 79%, 85%, SPECT-MPI で 69%, 79%, 75%, DSE で 50%, 90%, 74% であった。CMR-MPI の感度は、SPECT-MPI, DSE に比べ有意に高かった(それぞれ P 値 $= 0.02$ と P 値 $= 0.001$)。多枝病変(MVD)においては、SPECT-MPI の感度は53%と一枝病変(SVD)の86%に比べ低く、MVD において SPECT-MPI の感度は CMR-MPI に比べて有意に低かった(93%対53%, P 値 $= 0.03$)。

CMR-MPI, SPECT-MPI, DSE の ROC 解析において、ROC 曲線下面積(AUC) はそれぞれ、CMR-MPI 0.92, SPECT-MPI 0.73, DSE 0.69 で CMR-MPI は他2つに対し有意に大きかった(それぞれ P 値 $= 0.006$ と P 値 < 0.001)。

4. 考察

本研究は機能的冠動脈有意狭窄の診断のための、非侵襲的な診断方法である CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE を直接比較した。本研究では、冠動脈枝領域毎の診断能の検討において CMR-MPI は高い診断能を有し、感度は他 2 つの検査法に比べ有意に高かった。

CMR-MPI の先行研究との比較

FFR<0.75 を機能的冠動脈有意狭窄の基準とした、最近のメタ解析では、CMR-MPI の患者毎の診断感度 89.1%、特異性 84.9%、冠動脈枝領域毎の感度 87.7%、および特異性 88.6%と高い診断能が報告されている¹⁵。本研究でも 3T 装置を使用し、CMR-MPI は冠動脈枝領域毎の評価において感度 93%と 3 つの検査の中で有意に高い感度を示したが、特異度 79%と以前の報告に比べやや低いものであった。このことは、本研究の対象に高い割合の糖尿病患者 (60%) および高血圧患者 (64%) を含んでいたことが影響していると考えられる。糖尿病や高血圧症例などでは、冠微小循環障害を認めることがあり、冠微小循環障害が存在すると心外膜側冠動脈狭窄と微小循環を含めた心筋虚血の指標である CFR は低値となるが、心外膜側冠動脈狭窄度の指標である FFR は高値となる乖離現象を認めることがある¹⁶。CMR-MPI は病変領域では健常領域と比較し造影剤注入が遅延するため、造影剤の初回循環動態を観察し、造影剤注入量の差を検出することで心筋虚血の有無の判断を行っているが、これは心外膜側冠動脈のみではなく冠微小循環の影響も受けるため微小循環障害が存在する場合には、FFR との虚血の判断に乖離を認め、偽陽性を生じたことが考えられた。

SPECT-MPI と CMR-MPI の比較

SPECT-MPI と FFR の対比に関しても多くの先行研究があり、SVD においては SPECT-MPI と FFR による心筋虚血評価の一致率は高いことが報告されている¹⁷。しかし、MVD などの患者条件においては、SPECT-MPI と FFR の心筋虚血評価の不一致例が多く、PCI の適応判断が困難なことがある^{18,19}。FFR は対象冠動脈の CFR の低下を絶対値で示しているのに対し、SPECT-MPI は心筋へのトレーサの集積低下を他の部位と比較し、相対的な CFR の低下を画像化して評価しているため、MVD のような左室全体の虚血が生じるような状況では、虚血の存在を過小評価してしまう可能性があり、FFR と不一致を認める要因として挙げられる。本研究でも、SVD 患者においては SPECT-MPI の感度は 86%と高かったが、MVD 患者においては 53%と低いことが確認された。それに対して CMR-MPI の感度は MVD 患者

においても 93%と SPECT-MPI に比べ有意に高いことが確認された。CMR-MPI は SPECT-MPI に比べ優れた空間分解能を有しているため心内膜下虚血や小領域の虚血を評価することが可能で、SPECT-MPI では診断に限界があった MVD 患者においても高い診断能を有している²⁰。

DSE と CMR-MPI の比較

本研究では、DSE の感度が CMR-MPI に比べ有意に低いことを確認された。冠動脈狭窄による心筋虚血は、CFR 低下による心筋の酸素需要量と供給量の均衡の破綻により生じるが、それは CMR-MPI 等で評価される心筋灌流異常より始まり、その後、DSE によって検出される心筋拡張能障害や収縮能障害の WMA が観察されることが知られている（虚血の滝）²¹。つまり、DSE における異常は、心筋灌流障害のより進行した状況において生じる場合が多いとされている。さらに、超音波造影剤を血流トレーサーとして心筋灌流異常を WMA と同時に評価することが出来るドブタミン負荷心筋コントラストエコー法を用いた以前の研究では、心筋虚血時に認められる心筋灌流異常の範囲は、WMA を示す範囲より広範囲であることが報告されている²²。この心筋灌流異常と WMA との間の時間的空間的相違が本研究の結果につながったと考える。

本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に本研究は PCI 適応検討のため既知の CAD 患者 (DS>50%) のみを対象とし、FFR による機能的有意冠動脈狭窄の各画像検査の診断能の検討を冠動脈枝領域毎に行っている。ゆえに、本研究の結果を一般的な CAD 患者の同定のために適応することは出来ない。既知の CAD 患者という限られた対象の機能的有意冠動脈狭窄の判定にのみ適応可能である。第 2 に本研究は冠動脈領域毎の診断能の検討を行ったが、心筋の各区域を適切な冠動脈灌流領域に完全に割り当てることが出来ないことである。第 3 に本研究では、CMR、SPECT は心筋血流イメージング視覚的評価により虚血の判定を行った。心筋血流イメージング評価に加えて、CMR は壁運動異常、遅延造影の評価を一度に行うことが可能で、CMR-MPI 評価に遅延造影評価を加えることにより冠動脈疾患の診断能の向上が報告されている^{23,24}。また、SPECT においても、心筋血流イメージングの視覚的評価による集積異常に、心電図同期イメージングによる左室機能解析²⁵、一過性の左室拡大所見²⁶等の評価を加えることにより、特に MVD 患者において診断能の向上が報告されている。本研究でもこれらの評価を同時に行うことにより各検査の診断能が改善する可能性があった。第 4 に本研究では、定性的な視覚評価において心筋虚血の判定を行っている。近年、各検査において心筋血流量や WMA の定量的な評価が可能

となってきた²⁷⁻³¹。これらの評価を行うことで客観的で再現性の高い心筋虚血の判断が可能となる。しかし、現在のところすべてが広く臨床利用されているとは言えず、今回の検討には用いなかった。最後に本研究は、単施設の検討で症例数が少ないことが限界として挙げられる。

5. 総括と結論

本研究において機能的冠動脈有意狭窄の診断ための、非侵襲的な診断方法である CMR-MPI, SPECT-MPI, および DSE を直接比較した。冠動脈枝領域毎の検討において CMR-MPI は FFR で規定される機能的冠動脈有意狭窄の高い検出能を示した。この知見は、形態的評価で冠動脈狭窄が確認された患者の PCI の適応の判断に役立つことが期待される。今回の検討は、少症例の探索的な検討であるため、より多症例の研究で今回の結果を裏付ける必要がある。冠動脈枝領域毎の検討のみを行っているため、今後は患者毎の検討も行い、その診断能の検討、患者背景が与える影響について明らかにする必要がある。また、CMR-MPI 結果に基づいた PCI の予後について、CAG や FFR, 他画像検査に基づいた予後との比較も必要とされる。

6. 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科内科学講座循環病態内科学分野 筒井裕之教授に深謝申し上げます。併せて本研究全般にわたり直接御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野 榊原守助教に深く感謝の意を表します。

また、DSE の評価に御協力いただきました北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野 山田聡講師、米国ミシシッピ大学メディカルセンター循環器科 岩野弘幸先生、北海道医療センター循環器内科 小松博史先生、CMR の評価に御協力いただきました北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座放射線医学講座 真鍋徳子講師、菊池穂香先生、SPECT の評価に御協力いただきました北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野 真鍋治助教、北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野 納谷昌直助教、愛全会愛全病院循環器内科 千葉知先生、統計解析にあたり御指導いただきました北海道大学病院高度先進医療支援センター 大庭幸治講師に厚く御礼を申し上げます。

7. 引用文献

- 1 Roger, V. L. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125, e2-e220 (2012).
- 2 Kubo, M. *et al.* Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 34, 2349-2354 (2003).
- 3 Boden, W. E. *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 356, 1503-1516 (2007).
- 4 Tonino, P. A. *et al.* Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 2816-2821 (2010).
- 5 Christou, M. A., Siontis, G. C., Katritsis, D. G. & Ioannidis, J. P. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 99, 450-456 (2007).
- 6 Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of, C. *et al.* Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 38 Suppl, S1-S52 (2010).
- 7 Tonino, P. A. *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 360, 213-224 (2009).
- 8 De Bruyne, B. *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 367, 991-1001 (2012).
- 9 Greenwood, J. P. *et al.* Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 379, 453-460 (2012).
- 10 Schwitter, J. *et al.* MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur. Heart J.* 34, 775-781 (2013).
- 11 de Jong, M. C. *et al.* Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 22, 1881-1895 (2012).
- 12 Jaarsma, C. *et al.* Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic

- resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 1719-1728 (2012).
- 13 Schwitter, J. *et al.* MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur. Heart J.* 29, 480-489 (2008).
 - 14 Nagel, E. *et al.* Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 99, 763-770 (1999).
 - 15 Desai, R. R. & Jha, S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 201, W245-252 (2013).
 - 16 Murtagh, B. *et al.* Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment. *Am. Heart J.* 146, 99-105 (2003).
 - 17 Caymaz, O. *et al.* Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J. Invasive Cardiol.* 12, 345-350 (2000).
 - 18 Christou, M. A., Siontis, G. C., Katritsis, D. G. & Ioannidis, J. P. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 99, 450-456 (2007).
 - 19 Chamuleau, S. A. *et al.* Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am. J. Cardiol.* 89, 377-380 (2002).
 - 20 Motwani, M. *et al.* High-resolution versus standard-resolution cardiovascular MR myocardial perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation. Cardiovascular imaging.* 5, 306-313 (2012).
 - 21 Nesto, R. W. & Kowalchuk, G. J. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am. J. Cardiol.* 59, 23C-30C (1987).
 - 22 Leong-Poi, H. *et al.* Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation.* 105, 987-992 (2002).
 - 23 Klem, I. *et al.* Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1630-1638 (2006).

- 24 Bernhardt, P. *et al.* Combined assessment of myocardial perfusion and late gadolinium enhancement in patients after percutaneous coronary intervention or bypass grafts: a multicenter study of an integrated cardiovascular magnetic resonance protocol. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2, 1292-1300 (2009).
- 25 Taillefer, R. *et al.* Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 69-77 (1997).
- 26 Hida, S. *et al.* Postischemic myocardial stunning is superior to transient ischemic dilation for detecting multivessel coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 76, 430-438 (2012).
- 27 Ishida, M. *et al.* Quantification of myocardial blood flow using model based analysis of first-pass perfusion MRI: extraction fraction of Gd-DTPA varies with myocardial blood flow in human myocardium. *Magn. Reson. Med.* 66, 1391-1399 (2011).
- 28 Berman, D. S. *et al.* Quantitative assessment of myocardial perfusion abnormality on SPECT myocardial perfusion imaging is more reproducible than expert visual analysis. *J. Nucl. Cardiol.* 16, 45-53 (2009).
- 29 Petretta, M., Soricelli, A., Storto, G. & Cuocolo, A. Assessment of coronary flow reserve using single photon emission computed tomography with technetium 99m-labeled tracers. *J. Nucl. Cardiol.* 15, 456-465 (2008).
- 30 Marwick, T. H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1313-1327 (2006).
- 31 Steeds, R. P. Echocardiography: frontier imaging in cardiology. *Br. J. Radiol.* 84 Spec No 3, S237-245 (2011).