

# 三维斑点追踪技术在肥厚型心肌病中的研究进展

张晓妍

昆明医科大学第一附属医院心脏内一科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

肥厚型心肌病是以心室肌肥厚为主要病理改变的原发性心肌病, 三维斑点追踪技术(3D speckle tracking imaging, 3D-STI)可以从三维的角度观察心肌运动特征, 准确全面地评价心肌病变。本文论述了3D-STI评价肥厚型心肌病中的研究进展。

## 关键词

三维斑点追踪成像技术, 肥厚型心肌病, 心肌功能

# Research Progress of Three-Dimensional Speckle Tracking Technology in Hypertrophic Cardiomyopathy

Xiaoyan Zhang

Cardiology Department, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 24<sup>th</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary cardiomyopathy with ventricular hypertrophy as the main pathological change. 3D speckle tracking imaging (3D-STI) can observe the myocardial motion characteristics from a three-dimensional perspective and evaluate the myocardial lesions accurately and comprehensively. This article reviews the research progress of 3D-STI in the evaluation of hypertrophic cardiomyopathy.

## Keywords

### Three-Dimensional Speckle Tracking Imaging, Hypertrophic Cardiomyopathy, Myocardial Function

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是临床上常见的心血管疾病,主要表现为早期心肌肥大、心腔减小伴不同程度心肌纤维化等病理改变而影响心脏舒张与收缩功能[1]。超声心动图在 HCM 的诊断及随访中发挥着重要作用,传统指标左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)仅能反映左心室整体收缩功能,而 HCM 患者早期多表现为亚临床的心肌功能受损,并且早期可以通过代偿保持左心室舒张末期内径(LVDd)、LVEF 正常,所以 LVEF 不能准确评价心功能变化[2]。三维斑点追踪成像(3D speckle tracking imaging, 3D-STI)是目前新起的一项超声技术,克服了二维斑点追踪显像(2D speckle tracking imaging, 2D-STI)局限于二维平面的弊端,在三维立体空间来对不同心动周期的心肌细胞特征追踪其运动轨迹,获得心肌运动的全方位信息,进而评价心脏整体及局部功能。

## 2. 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种由编码心肌肌节蛋白的基因突变所引起的常染色体显性遗传疾病。其病理生理改变为室壁肥厚,主要以室间隔肥厚为主,导致左室血流充盈受,舒张期顺应性下降[3] [4]。HCM 心肌细胞表现为不同程度的肥大,形态各异,纤维化程度逐渐加重,当心肌负荷增加时,心肌纤维的收缩能力代偿性增强,心肌细胞可发生代偿性肥大[5]。HCM 患者因为早期的代偿功能,LVEF 通常表现为正常或增高,但其部分心肌功能已经发生破坏。

## 3. 3D-STI 原理及显像特点

心肌由三层肌纤维组成,每一层的肌纤维排列和运动方向不同。心外膜层由心脏基底到心尖逆时针的倾斜走行呈左手螺旋、心内膜层呈右手螺旋倾斜排列、中层心肌呈环形走行[6]。心肌的收缩运动是内外两层螺旋形肌束缩短引起心室的旋转和扭转,收缩期左室基底部向顺时针方向旋转运动,而心尖朝向逆时针方向旋转运动,而舒张期呈解旋转运动,促使心室舒张[7]。心肌的整体运动在空间上可分解为纵向、径向、环形及旋转等十分复杂的运动。3D-STI 能较好的反映心肌细胞不同旋转角度和应变特性,更加准确地定量评估心室扭转变形、心肌整体与局部功能的改变,在三维空间内追踪心肌声学斑点的运动轨迹,从多个角度、实时动态地显示心脏解剖结构,直接测量心室容量及心脏局部、整体功能,全面实现了解心肌组织的运动情况[4] [8] [9] [10] [11]。但 3D-STI 也存在一定的局限性:① 3D-STI 技术分析心肌功能时,如果图像质量不佳,则无法准确识别心内膜边界,斑点追踪准确性下降[12]。② 对图像质量有较高的要求,当图像质量欠佳需要手动矫正心内膜边界时对操作者经验要求较高,存在一定的主观性因素[13]。③ 当患者心脏体积超出正常范围时,3D-STI 采集的图像常常不能包绕整个心脏,可能导致对部分图像的丢失[14]。④ 3D-STI 需要足够的时间分辨率,以确保存在可识别的自然声标记,研究表明 3D-STI 在帧率低于 18vps 会低估应变大小,因此在心律不规则患者的使用中受到限制[15] [16] [17]。故 3D-STI 受时间和空间分辨率等多种因素的影响,导致追踪分析的不准确,今后需克服以上不足,以达到

最好的效果。

## 4. 3D-STI 临床应用

### 4.1. 3D-STI 评价 HCM 心功能的改变

HCM 因早期无任何临床表现或者临床症状轻微,常在体检时被发现。肥厚的心肌由于长期处于缺血状态,导致心肌变性、纤维化及萎缩,随后致心功能逐步失代偿,是青少年和运动员心源性猝死的最常见原因[18][19][20]。陈文琴[21]等人应用 3D-STI 来比较 HCM 临床患者组和正常对照组纵向、径向、面积、圆周整体应变值并且研究了各值与室间隔舒张末期厚度(IVSd)的相关性,发现 HCM 组的应变值均降低,且 HCM 组的整体纵向应变(Global longitudinal strain, GLS)与 IVSd 的相关性最好,说明左室 GLS 最能够反映心肌受损程度。黎梦[12]等人通过应用 3D-STI 在 HCM 患者中变现为 GLS 明显降低。Domsik [22]等应用 3D-STI 对 HCM 患者左室心肌功能评价发现,与正常人相比,HCM 患者左室纵向应变(longitudinal strain, LS)、径向应变(radial strain, RS)明显降低。LS 普遍在 HCM 患者中降低的原因可能是因为 GLS 主要由心内膜下心肌收缩产生,并且心内膜下心肌对心肌缺血最为敏感,HCM 患者心内膜下心肌层心肌细胞排列紊乱及冠状动脉微循环障碍影响了心肌的纵向收缩功能。因此,HCM 患者心内膜下心肌功能受损出现更早且更为严重。以上研究说明 3D-STI 对于 HCM 患者是一种准确评估心功能的方法,且重复性好,能从三维空间上对患者的多节段、多方式运动进行检查、显像,为临床早期诊治提供有价值的参考。

### 4.2. 鉴别生理性与病理性左心室肥厚

左心室生理性肥厚与病理性易于混淆,传统二维超声心动图难以鉴别,且排除病理性肥厚的敏感性或特异性不高。HCM 患者心肌细胞肥大、结构紊乱和心肌纤维化导致室壁的增厚,这种室壁增厚是自心外膜至心内膜的程度逐渐增大,且研究发现心室心内膜下的纵向心肌最易受微血管功能障碍、心肌纤维化等改变[3][23][24][25]。Julien Ternacle [26]等人通过对比左心室肥厚运动员与 HCM 患者的 LS 功能,结果发现 HCM 患者 LS 减低,与上述研究相对应,可以进一步说明异常纵向功能是 HCM 患者特有的。在高血压所致的左心室肥厚(LVH)的研究中通过牛眼图发现高血压 LVH 组在对比正常人和高血压左心室正常构型组时可以明显看到左心室 GLS 和面积应变逐步降低,并且受损程度随着 LVH 的加重而出现加剧[27]。并且有研究[28]在对比 HCM、高血压性心脏病(HHD)的左心室特性时发现由于 HCM 主要以局灶性的心肌病变为主,肥厚位置和程度变异大,较少累及整个心肌,所以表现出纵向收缩功能受损严重,而 HHD 是心肌对血压升高的代偿性改变,虽然心肌收缩力增强以维持足够的心排量,但仍有一定心内膜下心肌缺血,所以表现出纵向收缩功能受损较轻,故左室纵向收缩功能和同步性在 HCM 和 HHD 两种疾病中多呈现阶梯性改变,这就说明了纵向应变可以作为可靠依据来定量分析心肌功能及评估心肌的病变,充分证明 3D-STI 可以特异性的鉴别生理性与病理性的左心室肥厚。

### 4.3. 鉴别心脏淀粉样变与 HCM

心脏淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)指不可溶的淀粉样物质沉积于心肌细胞外间质,引起心脏结构改变、功能受损的一种浸润型心肌病。CA 病情复杂多样、诊断困难,可进展为充血性心力衰竭和死亡,预后较差、病死率较高[29][30]。由于 CA 与 HCM 在超声心动图中的典型表现为左心室室壁增厚,因此,早期鉴别心脏淀粉样变性(CA)和 HCM 具有重要临床价值,可以减少漏诊、误诊,有助于疾病的诊治。射血分数在区分两种疾病时没有表现显著差异。有研究[31][32]显示在健康人中左室心肌的运动从心尖到心底存在一种梯度变化:三维应变在峰值基底段最大,心尖段最小。Hannibal Baccouche [33]等人研究发现基底尖 RS 梯度是区分 CA 与 HCM 的良好诊断依据。健康人可观察到基底尖 RS 不断降低的“生理梯

度”、HCM 患者虽然出现了 RS 降低但依然保留了该梯度、而 CA 患者的基底尖 RS 梯度明显出现了从基底段最小值逐渐增大到根尖最大值的“反向模式”，并且纵向收缩功能受损严重。虽然该研究也存在样本量小及疾病本身的影响等局限性，但相信 3D-STI 在今后有望成为临床超声中鉴别 CA 与 HCM 的一种手段。

## 5. 3D-STI 展望

2D-STI 需采集多个二维图像，包括在 3 个短轴切面测量全局圆周应变(GCS)、全局径向应变(GRS)以及在 3 个心尖切面测量全局纵向应变(GLS)进行采集，导致数据采集时间较长，且其对图像质量要求高。然而，3D-STI 克服了 2D-STI 的缺点，只需要单个顶点采集，缩短了采集时间，且有机会测量单个心脏周期的所有 3D 应变成分[34] [35] [36] [37]。心脏磁共振(CMR)是一种评估心血管系统的功能与结构的一种非侵入式医学成像技术，3D-STI 相较于 CMR 检查耗时长、费用高，且图像后处理过程复杂等限制性因素和二维斑点追踪技术跨平面失追踪的局限性，它摆脱了声束角度的限制，可探测靶扫描区域内心脏各切面或节段的任何区域，有满意的图像和时间分辨率[38] [39]，具有简捷、准确、全面地评价心肌运动和应变能力的优点。3D-STI 是一种评估心肌形变的先进成像技术，有望提高超声心动图分析左室功能的准确性和可重复性。具备一定的临床应用价值，在心血管疾病的诊断治疗中十分重要，广泛应用将有助于早期、敏感地发现心血管疾病，提供早期心肌受损的相关信息和探索心肌病变的范围，将会对各项疾病状态下心脏功能的评估有着更广泛的临床应用价值，从而指导临床预防、诊治、预后。

## 参考文献

- [1] 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2023, 23(1): 5115-5149.
- [2] 何嘉辉, 郑智超, 姜惠悦, 等. 三维斑点追踪在评价肥厚型心肌病患者左室整体收缩功能中的应用[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(7): 1108-1112.
- [3] 余芬, 邓又斌, 申屠伟慧, 熊莉, 张芸, 杨好意, 黄润青. 超声二维应变成像评价肥厚型心肌病患者左心室收缩功能[J]. 中华超声影像学杂志, 2007, 16(9): 742-745.
- [4] Millat, G., Bouvagnet, P., Chevalier, P., Dauphin, C., Jouk, P.S., Costa, A.D., Prieur, F., Bresson, J.L., Faivre, L. and Eicher, J.C. (2010) Prevalence and Spectrum of Mutations in a Cohort of 192 Unrelated Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *European Journal of Medical Genetics*, **53**, 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.07.007>
- [5] 林蕤, 李春梅, 尹立雪, 邓燕, 李文华, 张丽娟, 方杰. 三维斑点追踪超声心动图对肥厚型心肌病患者左心室肌力学研究[J]. 西部医学, 2014, 26(4): 458-463.
- [6] 范一宁, 姜克新. 三维斑点追踪成像技术评价肥厚型心肌病心肌功能的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(64): 113-114.
- [7] Chen, J., Liu, W., Zhang, H., Lacy, L., Yang, X., Song, S.K., Wickline, S.A. and Yu, X. (2005) Regional Ventricular Wall Thickening Reflects Changes in Cardiac Fiber and Sheet Structure during Contraction: Quantification with Diffusion Tensor MRI. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **289**, H1898. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00041.2005>
- [8] 彭源, 杨军, 孙丹丹, 王赞, 闫虹. 三维斑点追踪成像评价肥厚型心肌病患者左心室整体和局部收缩功能[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(11): 1645-1649.
- [9] Tsai, W.-C., Liu, Y.-W., Huang, Y.-Y., Lin, C.-C., Lee, C.-H. and Tsai, L.-M. (2010) Diagnostic Value of Segmental Longitudinal Strain by Automated Function Imaging in Coronary Artery Disease without Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **23**, 1183-1189. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.08.011>
- [10] Langeland, S. (2005) Experimental Validation of a New Ultrasound Method for the Simultaneous Assessment of Radial and Longitudinal Myocardial Deformation Independent of Insonation Angle. *Circulation*, **112**, 2157-2162. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.554006>
- [11] 覃小娟, 谢明星, 王静, 吕清, 朱向明, 段凤霞, 李玉曼. 三维超声斑点追踪成像技术评价左室局部收缩功能的初步临床研究[J]. 临床超声医学杂志, 2012, 14(2): 84-87.
- [12] 黎梦, 章子铭, 吕清, 汪雨珊, 王书媛, 李贺, 谢明星, 张丽. 三维斑点追踪技术评价肥厚型心肌病患者左心室



- 心肌力学特点[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2021, 18(3): 250-257.
- [13] 李慧, 胡奕然, 顾敏, 刘偲, 齐红霞, 王江涛, 逢坤静. 实时三维超声心动图联合斑点追踪技术评价不同部位起搏对右室功能的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(4): 3454-3458.
- [14] 周娟, 朱文军, 徐明民, 全丽娟. 三维斑点追踪成像技术评价慢性心力衰竭患者左心室收缩功能及收缩不同步性的价值[J]. 浙江医学, 2016(17): 1415-1418.
- [15] Negishi, K., Negishi, T., Agler, D.A., Plana, J.C. and Marwick, T.H. (2012) Role of Temporal Resolution in Selection of the Appropriate Strain Technique for Evaluation of Subclinical Myocardial Dysfunction. *Echocardiography: A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, **29**, 334-339. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01586.x>
- [16] Santoro, C., Arpino, G., Esposito, R., Lembo, M., Paciolla, I., Cardalesi, C., de Simone, G., Trimarco, B., De Placido, S. and Galderisi, M. (2017) 2D and 3D Strain for Detection of Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients: A Balance with Feasibility. *Echocardiography-A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, **18**, 930-936. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex033>
- [17] Yodwut, C., Weinert, L., Klas, B., Lang, R.M. and Mor-Avi, V. (2012) Effects of Frame Rate on Three-Dimensional Speckle-Tracking-Based Measurements of Myocardial Deformation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **25**, 978-985. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.06.001>
- [18] 李亚飞, 张瑞芳, 武丽娜, 盛光耀. 三维斑点追踪成像技术评价肥厚型心肌病左室收缩功能和室壁运动同步性[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2015(3): 344-346.
- [19] Makavos, G., et al. (2019) Hypertrophic Cardiomyopathy: An Updated Review on Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Heart Failure Reviews*, **24**, 439-459. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09775-4>
- [20] 李伟明, 吴家康. 肥厚型心肌病发病年龄与心肌肥厚的探讨[J]. 同济大学学报: 医学版, 2001, 22(4): 43-44.
- [21] 陈文琴. 应用三维斑点追踪技术评价肥厚型心肌病患者左室功能的价值[J]. 中国医药科学, 2017, 7(24): 219-222.
- [22] Domsik, P., Kalapos, A., Chadaide, S., Sepp, R. and Hausinger, P. (2014) Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Allows Detailed Evaluation of Left Atrial Function in Hypertrophic Cardiomyopathy—Insights from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography*, **31**, 1245-1252. <https://doi.org/10.1111/echo.12568>
- [23] 陈昕晔, 郭薇. 斑点追踪显像技术评价肥厚型心肌病患者心肌应变的研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(6): 109-112+169.
- [24] Probst, S., Oechslin, E., Schuler, P., Greutmann, M., Boye, P., Knirsch, W., Berger, F., Thierfelder, L., Jenni, R. and Klaassen, S. (2011) Sarcomere Gene Mutations in Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy Do Not Predict Clinical Phenotype. *Circulation Cardiovascular Genetics*, **4**, 367-374. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.959270>
- [25] Wang, J., Guo, R.-Q., et al. (2018) Investigation of Myocardial Dysfunction Using Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in a Genetic Positive Hypertrophic Cardiomyopathy Chinese Family. *Cardiology in the Young*, **28**, 1106-1114. <https://doi.org/10.1017/S1047951118000860>
- [26] Ternacle, J., Bremont, C., d'Humieres, T., Faivre, L., Doan, H.L., Gallet, R., Oliver, L., Dubois-Randé, J.-L. and Lim, P. (2017) Left Ventricular Dyssynchrony and 2D and 3D Global Longitudinal Strain for Differentiating Physiological and Pathological Left Ventricular Hypertrophy. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **110**, 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.11.003>
- [27] 俞静, 黄云健. 三维超声斑点追踪技术对原发性高血压患者早期左心室纵向收缩功能变化的评估价值[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1891-1894.
- [28] 范泽政, 王静, 杨帆, 等. 三维斑点追踪技术在鉴别心脏淀粉样变与肥厚型心肌病和高血压心脏病中的应用[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(7): 604-607.
- [29] 俞子恒, 严卉, 朱建华. 心肌淀粉样变性的影像学诊断与研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(4): 408-412.
- [30] Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M. and Linhart, A. (2021) Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, **42**, 1554-1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
- [31] 杨晨光, 汪芳. 肥厚型心肌病的研究现状[J]. 临床急诊杂志, 2010, 11(4): 254-256.
- [32] 张音佳, 陈悦, 黄国英. 斑点追踪技术评价肥厚型心肌病左心室肌扭转运动[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(6): 1057-1060.
- [33] Baccouche, H., Maunz, M., Beck, T., Gaa, E., Banzhaf, M., Knayer, U., Fogarassy, P. and Beyer, M. (2012) Differentiating Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy by Use of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography-A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, **29**, 668-677.

<https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2012.01680.x>

- [34] Takigiku, K., Takeuchi, M., Izumi, C., Yuda, S., Sakata, K., Ohte, N., Tanabe, K. and Nakatani, S. (2012) Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study. *Circulation Journal*, **76**, 2623-2632. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0264>
- [35] Sugimoto, T., Dulgheru, R., Bernard, A., Ilardi, F., Contu, L., Addetia, K., Caballero, L., Akhaladze, N., Athanassopoulos, G.D., Barone, D., Baroni, M., Cardim, N., Hagendorff, A., Hristova, K., Lopez, T., de la Morena, G., Popescu, B.A., Moonen, M., Penicka, M., Ozyigit, T., Rodrigo Carbonero, J.D., van de Veire, N., von Bardeleben, R.S., Vinereanu, D., Zamorano, J.L., Go, Y.Y., Rosca, M., Calin, A., Magne, J., Cosyns, B., Marchetta, S., Donal, E., Habib, G., Galderisi, M., Badano, L.P., Lang, R.M. and Lancellotti, P. (2017) Echocardiographic Reference Ranges for Normal Left Ventricular 2D Strain: Results from the EACVI NORRE Study. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, **18**, 833-840. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex140>
- [36] Asch, F.M., Miyoshi, T., Addetia, K., Citro, R., Daimon, M., Desale, S., Fajardo, P.G., Kasliwal, R.R., Kirkpatrick, J.N., Monaghan, M.J., Muraru, D., Ogunyankin, K.O., Park, S.W., Ronderos, R.E., Sadeghpour, A., Scalia, G.M., Takeuchi, M., Tsang, W., Tucay, E.S., Tude Rodrigues, A.C., Vivekanandan, A., Zhang, Y., Blitz, A. and Lang, R.M. (2019) Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **32**, 1396-1406.e1392. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.08.012>
- [37] D'Elia, N., Caselli, S., Kosmala, W., Lancellotti, P., Morris, D., Muraru, D., Takeuchi, M., van den Bosch, A., van Grootel, R.W.J., Villarraga, H. and Marwick, T.H. (2020) Normal Global Longitudinal Strain: An Individual Patient Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **13**, 167-169. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.020>
- [38] 张建刚, 田秀丽, 勉丽, 等. 二维斑点追踪显像在急性心肌梗死患者冠状动脉介入治疗术后心功能中远期变化的应用分析[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(8): 999-1000.
- [39] 冯雪虹. 三维斑点追踪成像技术对急性前壁心肌梗死患者左心室收缩功能评价效果[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(2): 206-209.