

· 心血管 MR 影像学专题 ·

心脏 MR 初始 T_1 值及组织追踪技术在心肌淀粉样变和肥厚型心肌病的初步应用价值

胡翀, 束晶苇, 赵韧, 李小虎, 王婷婷, 赵玲玲, 俞宏林, 李仁民, 王玉萍, 刘斌, 余永强

【摘要】 目的:探讨磁共振初始 T_1 值及组织追踪技术(CMR-TT)在鉴别心肌淀粉样变(CA)和肥厚型心肌病(HCM)中的价值。**方法:**对 14 名 CA 患者、16 名 HCM 患者及 16 名健康受试者行 3.0T 心脏磁共振检查,测量基底部、乳头肌部及心尖部心肌初始 T_1 值,采用 CMR-TT 技术测量左心室三维(3D)整体纵向应变(GLS)、周向应变(GCS)及径向应变(GRS),描绘左心室心肌应变曲线。采用受试者操作特征曲线(ROC)评估初始 T_1 值及各应变指标对 CA 和 HCM 的鉴别诊断价值。**结果:**CA 组总体、基底部、乳头肌部、心尖部心肌初始 T_1 值[分别为(1455.68±153.23)ms、(1446.97±170.53)ms、(1442.31±151.92)ms、(1468.31±141.83)ms]高于 HCM 组[分别为(1329.14±40.19)ms、(1329.45±46.14)ms、(1330.04±41.49)ms、(1327.41±46.55)ms],差异有统计学意义(P 均 <0.001)。CMR-TT 应变分析结果显示,CA 组 3D GRS(14.08±4.22)、3D GCS(-13.69±2.50)均低于 HCM 组(3D GRS、3D GCS 分别为 26.87±13.45, -17.23±4.76, P 均 <0.05)。ROC 曲线显示心肌初始 T_1 值(整体、基底部、乳头肌部、心尖部 AUC 分别为 0.866、0.821、0.839、0.866, P 均 <0.001)鉴别诊断效能优于各应变参数[3D GLS (AUC=0.661, $P=0.12$)、3D GCS(AUC=0.786, $P=0.003$)、3D GRS(AUC=0.786, $P=0.003$)]。三组受试者左心室应变曲线下降的趋势不同:CA 组呈“缓升-缓降-速降”表现, HCM 组呈“缓升—速降”表现,而健康对照组则呈“速升—速降”表现。**结论:**初始 T_1 值及 3D GRS、3D GCS 对于 CA 和 HCM 有较高的鉴别诊断价值。

【关键词】 初始 T_1 值;组织追踪;淀粉样变性;肥厚型心肌病

【中图分类号】 R445.2;R542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)03-0282-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.03.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Preliminary application value of native T_1 value of cardiac MRI and tissue tracking technique in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy HU Chong, SHU Jing-wei, ZHAO Ren, et al. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to explore the value of MRI native T_1 value and tissue tracking technique (CMR-TT) in the differential diagnosis of myocardial amyloidosis (CA) from hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods:** A total of 14 patients with CA, 16 patients with HCM and 16 healthy subjects underwent cardiac magnetic resonance (CMR) scan at a 3.0T machine. Basal, mid-cavity, apical myocardium native T_1 value were measured. CMR-TT technique was used to measure 3-dimensional (3D) global longitudinal strain (GLS), global circumferential strain (GCS) and global radial strain (GRS) of left ventricle. The myocardial strain curve of the left ventricle was drawn. The native T_1 value and strain indexes in the differential diagnosis of CA and HCM was evaluated by curve of receiver operating characteristic (ROC). **Results:** The native T_1 value of global, basal, papillary muscle and apical myocardium in CA group [(1455.68±153.23)ms, (1446.97±170.53)ms, (1442.31±151.92)ms, (1468.31±141.83)ms respectively] were higher than those in HCM group [(1329.14±40.19)ms, (1329.45±46.14)ms, (1330.04±41.49)ms, (1327.41±46.55)ms respectively] ($P<0.001$). The results of CMR-TT strain analysis showed that 3D GRS (14.08±4.22 vs. 26.87±13.45) and 3D GCS (-13.69±2.50 vs. -17.23±4.76) in CA group were lower than those in HCM group ($P<$

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院

作者简介:胡翀(1994—),男,安徽太湖人,硕士研究生,主要从事心血管磁共振影像诊断研究。

通信作者:李小虎, E-mail: cjr.lxiaohu@vip.163.com

基金项目:国家自然科学基金(82071897、81970446);安徽省自然科学基金科技攻关项目(201904a07020060)

0.05). ROC curve showed that the differential diagnosis efficiency of native T_1 value in each part and global (the AUC of global, basal, papillary and apical myocardium are 0.866, 0.821, 0.839, 0.866, respectively, $P < 0.001$) was higher than that of each strain index [3D GLS (AUC=0.661, $P=0.12$), 3D GCS (AUC=0.786, $P=0.003$), 3D GRS (AUC=0.786, $P=0.003$)]. The left ventricular myocardial mechanics strain curve of the CA, HCM and healthy control were different. The CA patients presented as "slowly up-slowly down-rapidly down" pattern, the HCM presented as "slowly up-rapidly down" pattern, and healthy control presented as "rapidly up-rapidly down" pattern. **Conclusion:** Native T_1 value, 3D GRS and 3D GCS are valuable in the differential diagnosis of CA and HCM.

【Key words】 Native T_1 value; Tissue tracking; Amyloidosis; Hypertrophic cardiomyopathy

心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)是由淀粉样蛋白纤维在心肌组织中聚集引起的一种具有特征性、进行性、限制性和浸润性特征的心肌疾病^[1]。然而,由于CA和肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)类似,心肌常呈肥厚表现,使得对两者鉴别诊断较为困难,有报道CA误诊率甚至高达35%^[2],所以早期准确地诊断CA对于临床干预至关重要。CA诊断的金标准是心内膜活检,由于其具有侵入性且假阴性率高,因此无创影像学诊断在CA诊断中起到重要的作用。 T_1 -mapping和心脏磁共振组织追踪技术(cardiac magnetic resonance tissue tracking, CMR-TT)作为近年来心脏磁共振新兴成像技术,由于无需注射对比剂而被广泛地应用于各种心肌疾病研究中。 T_1 -mapping技术可以定量测量每一体素的纵向弛豫时间,初始 T_1 值可以反应心肌纤维化的情况。CMR-TT技术是基于心脏电影图像,从纵向、周向和径向三个维度对心肌应变进行分析,反映目标心肌的收缩舒张功能。本研究通过比较HCM和CA的初始 T_1 值和心肌应变参数的差异,旨在有效鉴别上述两种疾病。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析2018年11月—2020年8月安徽医科大学第一附属医院心脏淀粉样变性患者14例(男5例),肥厚型心肌病患者16例(男8例),选择同一时期无器质性及功能性心脏病的健康对照组16例(男6例)。所有入选者均行心脏磁共振检查。CA入组标准^[3]为经心内膜活检证实淀粉样变性或超声心动图提示心脏呈淀粉样变性且在心外其他器官活检证实淀粉样变性。HCM入组标准^[4]为:超声心动图测量室间隔或左心室壁厚度 ≥ 15 mm,或有明确家族史者厚度 ≥ 13 mm,排除负荷增加等其他原因造成的左心室壁增厚。本研究为回顾性分析,经医院伦理委员会批准研究免除患者签署知情同意书。

2. 检查方法

采用Philips 3.0T磁共振扫描仪进行检查。采用16通道表面相控阵心脏线圈和心电门控技术。受试者静息状态下平卧位,采集序列包括:电影序列:SSFP方法采集的二腔心、四腔心、左室流出道及从基底到心尖部短轴电影序列; T_1 -mapping序列:屏气状态下采用改良Look-Locker反转恢复序列((Modified Look-Locker Inversion recovery, MOLLI)实现,采集左心室基底、乳头肌层及心尖部各一层图像。所采集图像层厚:8 mm, FOV 320 mm $\times$ 320 mm。使用CVI42软件CMR-TT模块于电影序列分析总体长轴应变(global longitudinal strain, GLS)、总体周向应变(global circumferential strain, GCS)、总体径向应变(global radial strain, GRS)并绘制左心室应变曲线。 T_1 -mapping模块定量测量每一层面及总体初始 T_1 值。

3. 统计学方法

采用SPSS 22.0及Medcalc 19.0软件进行数据分析。对所有的测量结果进行正态性检验,符合正态分布的均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用SNK检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数M(Q1, Q3)表示,组间比较采用非参数秩和检验。采用ROC曲线评价各测量指标对CA与HCM的鉴别诊断价值,计算ROC曲线下面积并根据Youden指数估算最佳截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般结果

所有计量资料经正态性检验后均符合正态分布。HCM组平均年龄(59.19 ± 12.43)岁,CA组平均年龄(58.36 ± 8.66)岁,健康对照组年龄(54.69 ± 8.22)岁,三组年龄、性别比较差异无统计学意义。CA组室间隔厚度为(16.58 ± 2.49)mm,射血分数(ejection fraction, EF)值为(45.77 ± 10.77)%;HCM组室间隔厚度为(20.75 ± 4.58)mm,EF值为(63.95 ± 5.93)%。两组间差异有统计学意义(表1)。

表 1 HCM 组、CA 组患者及健康对照组人群的一般临床资料及影像学检测结果

项目	HCM 组	CA 组	健康对照组	F/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	59.19±12.43	58.36±8.66	54.69±8.22	0.907	0.411
男性[例(%)]	8(50)	5(35.71)	6(37.5)	0.775	0.679
身高(cm)	163.38±7.47	163.21±7.86	165.06±4.99	0.348	0.708
体重(kg)	61.69±8.27	59.85±9.12	62.00±7.19	0.294	0.747
IVS(mm)	20.75±4.58 ^{ab}	16.58±2.48 ^b	10.41±1.13	44.93	<0.001
LVEF(%)	63.95±5.93 ^a	45.77±10.77 ^b	62.46±5.19	26.25	<0.001

注: HCM 为肥厚型心肌病, CA 为心肌淀粉样变, IVS 为舒张末期室间隔最厚处厚度, LVEF 为左心室射血分数; 与 CA 组比较, ^a $P<0.05$; 与健康对照组比较, ^b $P<0.05$

2. 初始 T₁ 值

HCM 组总体初始 T₁ 值为(1329.14±40.19)ms, CA 组总体初始 T₁ 值为(1455.68±153.23)ms, 健康对照组总体初始 T₁ 值为(1305.97±49.83)ms, CA 组总体初始 T₁ 值大于 HCM 组及健康对照组, HCM 组与健康对照组差异无统计学意义。三组基底部、乳头肌部及心尖部对应初始 T₁ 值比较结果与总体初始 T₁ 值类似, CA 组初始 T₁ 值均大于 HCM 组及健康对照组, HCM 组各层初始 T₁ 值与健康对照组差异无统计学意义。各组自身基底部、乳头肌部、心尖部三层比较差异无统计学意义($P_{\text{HCM}}=0.985$, $P_{\text{CA}}=0.895$, $P_{\text{健康对照组}}=0.098$), 见图 1、表 2。

3. 心肌应变

CA 组、HCM 组与健康对照组比较 GLS 差异有统计学意义, 前两组 GLS 应变小于健康对照组。CA 组 GRS 小于 HCM 组, HCM 组 GRS 与健康对照组差异无统计学意义。CA 组、HCM 组与健康对照组 GCS 两两比较差异均有统计学意义, $\text{GCS}_{\text{CA}}<\text{GCS}_{\text{HCM}}<\text{GCS}_{\text{健康对照组}}$ (表 3)。三组患者左心室应变曲线不同: CA 组呈缓慢上升、缓慢下降、加速下降趋势; HCM 组呈上升速度稍缓慢, 下降速度正常表现; 而对照组则呈速升速降表现(图 2)。

4. 初始 T₁ 值及心肌应变各参数对 HCM 及 CA 鉴别诊断价值

各参数 ROC 曲线分析结果见图 3。总体及各层面

初始 T₁ 值($\text{AUC}>0.8$, $P<0.001$)鉴别价值均优于心肌应变各参数(AUC 为 0.629~0.786, P 为 0.003~0.24)。总体和心尖部初始 T₁ 值($\text{AUC}=0.867$, $P=0.0001$)优于乳头肌部($\text{AUC}=0.839$, $P=0.0002$)和基底部初始 T₁ 值($\text{AUC}=0.821$, $P=0.0007$), 总体和心尖部初始 T₁ 值最佳截断值分别为 1381.33ms、1415.48ms, 大于截断值倾向于 CA, 小于截断值则倾向于 HCM, 敏感度为 85.71%, 特异度为 100%。

心肌应变参数中, 3D GCS($\text{AUC}=0.786$, $P=0.003$)最佳截断值为-15.23%, 小于该值倾向于诊断

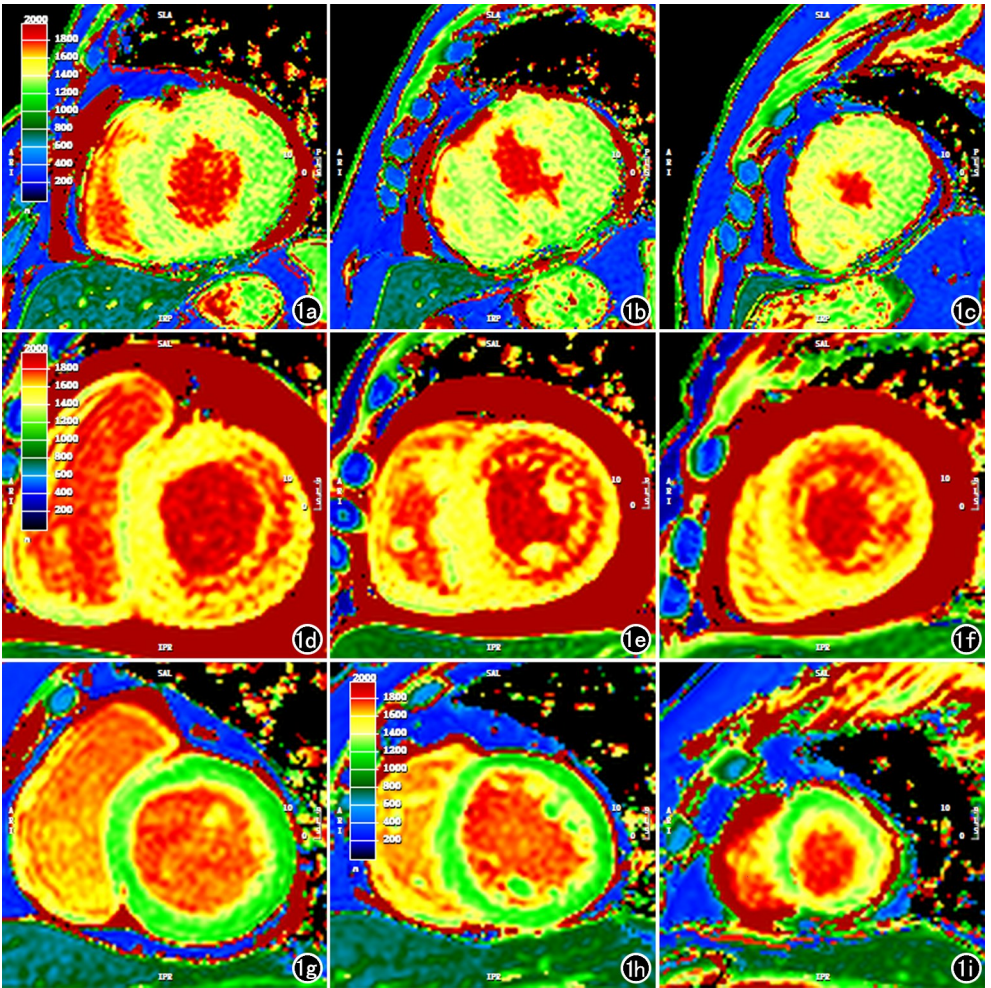


图 1 a~c)分别为典型 HCM 患者基底部、乳头肌部及心尖部 T₁-mapping 伪彩图; d~f)分别为典型 CA 患者基底部、乳头肌部及心尖部 T₁-mapping 伪彩图; g~i)分别为健康对照者基底部、乳头肌部及心尖部 T₁-mapping 伪彩图。

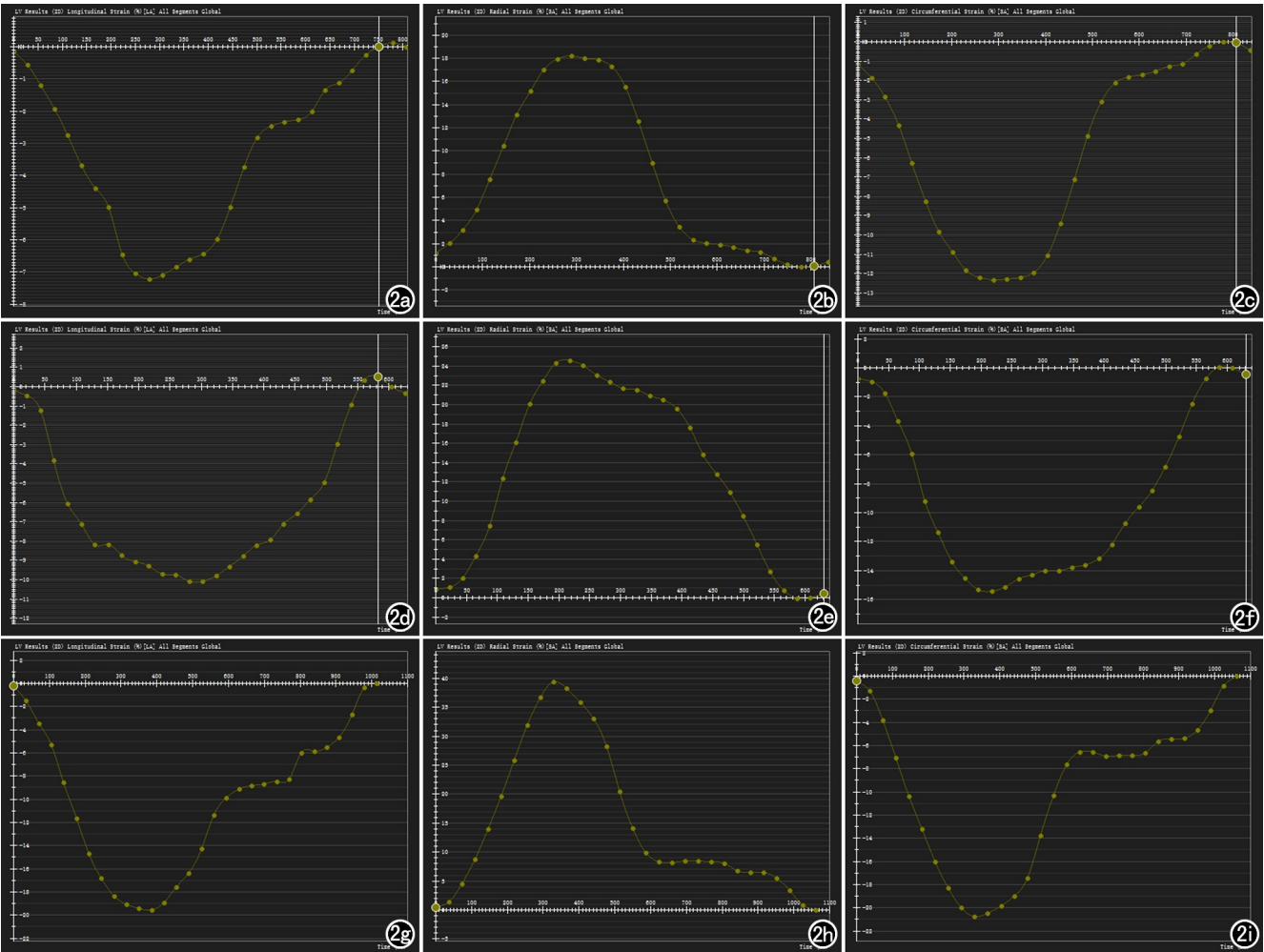


图 2 a~c)分别为通过心脏磁共振组织追踪技术绘制的典型 HCM 患者 GLS、GRS 及 GCS 曲线图;d~f)分别为典型 CA 患者 GLS、GRS 及 GCS 曲线图;g~i)分别为健康对照者 GLS、GRS 及 GCS 曲线图。

表 2 HCM 组、CA 组患者及健康对照人群各层及整体心肌初始 T₁ 值分析结果

部位	HCM 组	CA 组	健康对照组	F1 值	P1 值
总体	1329.14±40.19 ^a	1455.68±153.23 ^b	1305.97±49.83	11.15	<0.001
基底部	1329.45±46.14 ^a	1446.97±170.53 ^b	1284.57±57.82	9.67	<0.001
乳头肌层	1330.04±41.49 ^a	1442.31±151.92 ^b	1303.67±56.45	9.14	<0.001
心尖部	1327.41±46.55 ^a	1468.31±141.83 ^b	1323.99±60.79	11.68	<0.001
F2	0.015	0.112	2.442	—	—
P2	0.985	0.895	0.098	—	—

注: HCM 为肥厚型心肌病, CA 为心肌淀粉样变。与 CA 组对应部位比较, ^a $P<0.05$; 与健康对照组对应部位比较, ^b $P<0.05$; F1、P1 不同组同一部位的比较结果; F2、P2 相同组基底部、乳头肌层、心尖部心肌初始 T₁ 值比较结果

表 3 HCM 组、CA 组患者及健康对照人群三维左室峰值应变的分析结果 (%)

项目	HCM 组	CA 组	健康对照组	F 值	P 值
3D GLS	-6.33±2.47 ^b	-5.01±5.81 ^b	-12.00±2.99	34.06	<0.001
3D GRS	26.87±13.45 ^a	14.08±4.22 ^b	33.36±8.04	15.60	<0.001
3D GCS	-17.23±4.76 ^{ab}	-13.69±2.50 ^b	-21.29±2.77	17.43	<0.001

注: HCM 为肥厚型心肌病, CA 为心肌淀粉样变, GLS 为左心室整体纵向应变, GCS 为左心室整体周向应变, GRS 为左心室整体径向应变。与 CA 组比较, ^a $P<0.05$; 与健康对照组比较, ^b $P<0.05$

为 CA, 反之则倾向于 HCM, 敏感度为 85.71%, 特异度为 81.25%。3D GRS(AUC=0.786, $P=0.003$) 最佳截断值为 21.75%, 小于 21.75% 倾向诊断为 CA, 反之则倾向 HCM, 敏感度为 100%, 特异度为 68.75%。3D GLS 鉴别诊断效能不高(AUC 为 0.661, $P=$

0.12)。

讨 论

心肌纤维化是各种心肌病发展过程中的重要环节。传统观察纤维化方法是通过注射钆对比剂观察延

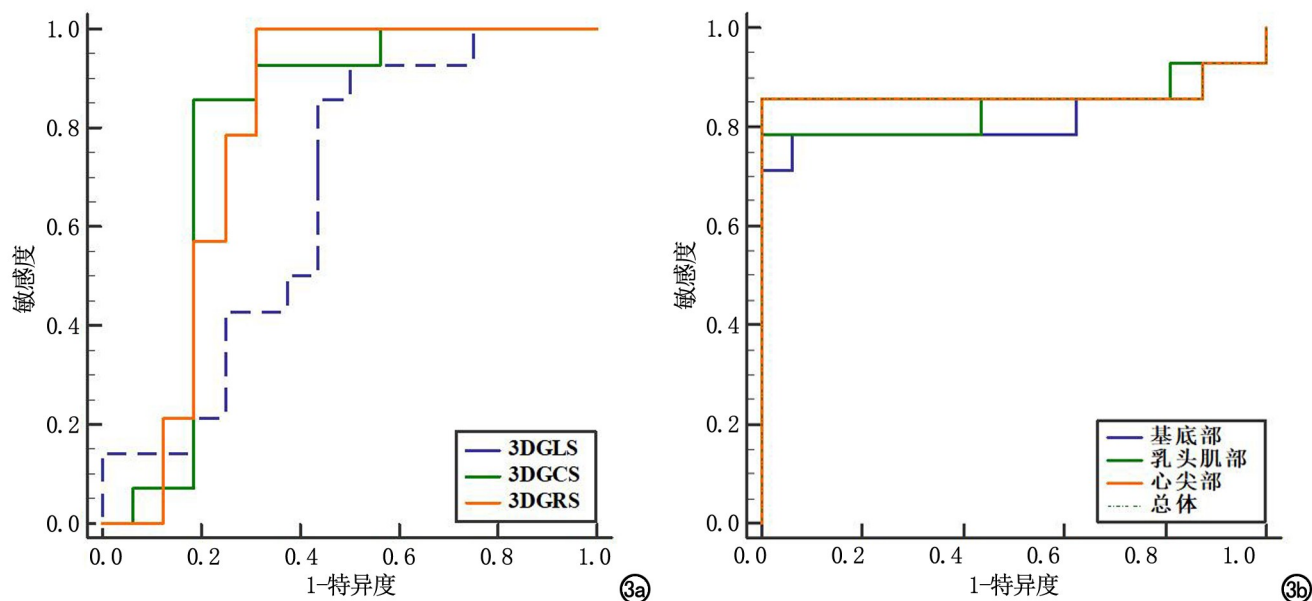


图 3 a) 各种心肌应变指标对于 HCM 和 CA 鉴别诊断价值的 ROC 曲线; b) 各层面及整体初始 T_1 值对 HCM 和 CA 鉴别诊断价值的 ROC 曲线。

迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)方式,但 LGE 通常只是反映局灶性纤维化,而对于心肌弥漫性纤维化不够敏感,而且 CA 患者肾脏往往受累,使用对比剂有进一步加重肾纤维化的风险。而 T_1 -mapping 技术无需使用对比剂,通过测量心肌的纵向弛豫时间,定量地反映心肌纤维化情况。本研究结果中显示 CA 组初始 T_1 值大于 HCM 组及健康对照组, HCM 组与健康对照组无明显差异,提示 CA 组纤维化程度高于另外两组,这可能是由于淀粉样物质广泛沉积于心肌间质使得心肌肥厚且纤维化程度增加,而 HCM 仅是心肌细胞的增大导致心肌肥厚而没有大量异常物质沉积,纤维化程度通常不会呈现出弥漫性表现。这一结果与 Martinez 等^[5]结果类似,但其研究结果 CA 组与 HCM 组初始 T_1 值小于本研究结果,这种差异可能是由于其扫描机器场强是 1.5T 而本研究是 3.0T,组织 T_1 -mapping 随着场强增高而增大所导致。针对这一差异,许多研究提出细胞外容积(extracellular volume fraction, ECV)更具有普适性,但本研究中由于部分 CA 组患者已经出现肾功能不全,未注射对比剂,无法测量 ECV 值。早期 CA 收缩功能没有明显降低(heart failure with preserved ejection fraction, HF-pEF),到中晚期才会出现 EF 下降,心肌受累的顺序一般是从基底部到心尖部^[6]。本研究中 CA 组基底部、乳头肌部及心尖部初始 T_1 值均有增高且三个部位无显著差异($F=0.112, P=0.895$),表明心肌纤维化程度重,心肌广泛受累,这与 CA 组 EF 值下降(45.77%)对应,提示 CA 组患者大部分位于中晚期。

左心室舒缩变形功能是左心室三层心肌纤维结构合力完成,这三层结构分别是心内膜下心肌层、中间心肌层和心外膜下心肌层,各层心肌纤维根据它们自身的角度不同对各个方向应变的影响不同。与心肌长轴方向平行的心内膜下心肌层主要影响心肌纵向应变,斜行走形的心外膜下心肌主要贡献于周向应变,径向应变是各层心肌共同缩短的一种表现,有研究表明复杂而精细的左室壁结构可以使心肌纤维仅短缩 15% 时,左心室容积变化高达 60%^[7-8]。测量应变有二维(2D)及 3D 两种形式,2D 应变是在短轴或者长轴平面追踪下心肌组织体素的运动,在追踪过程中不涉及三维重建;而 3D 应变则是在短轴和长轴图像的基础上重建三维结构,利用 3D 算法定量心肌形变,3D 可以减少诸如由平面位移变形造成的伪影,所以本研究中只涉及到 3D 应变^[9]。CA 和 HCM 两组 3D GCS、3D GLS 应变值及 CA 组 GRS 均低于对照组,表明这两种疾病对心肌纤维收缩功能都有影响,CA 组 GRS 及 GCS 值低于 HCM 组,表明心肌中外层 CA 组损害更大,可能是由于更多的淀粉样纤维蛋白物质积聚于此。这一结果与 Jung 等^[10]研究结果类似,且该研究中提出了 RS 的准确性最高的结论($AUC=0.898, P<0.001$)。在 Oda 等^[11]研究中,其以 LGE 作为金标准,对 61 名 CA 患者利用周向应变值作为诊断指标,结果显示敏感度、特异度和符合率分别达到 93.8%、69.2% 和 88.5%,提示 CS 对于诊断心肌淀粉样变亦有较高的参考价值。本研究中 CA 组与 HCM 组 GLS 比较差异无统计学意义,鉴别价值低($AUC=$

0.629、0.661, P 均 >0.05),但在 Williams 等^[12]对 45 名 CA 患者及 19 名 HCM 患者研究中, GLS 及基底部 LS 具有明显差异性,造成这一结果不同的原因可能是本研究中 HCM 患者心内膜下心肌层已有所受累,在以后研究中有待证实。

三组受试者应变曲线有所差异,CA 患者由于收缩功能降低,且疾病的限制性导致舒张功能降低,导致曲线呈一种缓升缓降形态。而 HCM 患者曲线上升阶段较对照组稍缓一些,可能是由于左室流出道出现了一定的梗阻性所致,舒张期则与健康对照组表现无异。对照组舒缩功能良好,表现为速升速降趋势。

本研究有一定的不足之处:①研究对象人数较少,且本研究中 HCM 组室间隔的厚度大于 CA 组,给 T_1 -mapping 值结果带来一定的选择性偏倚,尚需更大的样本来证实实验结果;②本研究仅对左心室应变及初始 T_1 值进行研究,但右心室、心房应变及 T_2 值等其他参数对于鉴别诊断两类疾病的价值还需进一步探究;③由于大多数 CA 患者未做质谱分型,探究不同类型的 CA(如 ATTR、AL 型)的各项参数差异,以求通过磁共振更具体诊断各型 CA 也是今后需要努力的方向。

总之,心脏磁共振在心肌淀粉样变性和肥厚型心肌病无创鉴别诊断中具有重要作用,其中以初始 T_1 值、3D GRS 和 3D GCS 鉴别诊断价值最高。

参考文献:

- [1] Oda S, Kidoh M, Nagayama Y, et al. Trends in diagnostic imaging of cardiac Amyloidosis: emerging knowledge and concepts[J]. Radiographics, 2020, 40(4): 961-981.
- [2] Siddiqi OK, Ruberg FL. Challenging the myths of cardiac amyloidosis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(24): 1909-1912.
- [3] Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 142(1): e7-e22.
- [4] 宋雷, 邹玉宝, 汪道文, 等. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(12): 1015-1032.
- [5] Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T_1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(5): 810-819.
- [6] Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(6): 1368-1383.
- [7] Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-dimensional myocardial strain in cardiac health and disease[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(9): 1849-1863.
- [8] Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(10): 1988-2001.
- [9] Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, et al. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2016, 18(1): 51.
- [10] Jung HN, Kim SM, Lee JH, et al. Comparison of tissue tracking assessment by cardiovascular magnetic resonance for cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy[J]. Acta Radiol, 2020, 61(7): 885-893.
- [11] Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, et al. Identification and assessment of cardiac amyloidosis by myocardial strain analysis of cardiac magnetic resonance imaging[J]. Circ J, 2017, 81(7): 1014-1021.
- [12] Williams LK, Forero JF, Popovic ZB, et al. Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2017, 19(1): 61.

(收稿日期: 2020-11-10 修回日期: 2020-01-20)