

ダイレクト冠動脈形成術後の心筋 梗塞急性期における脳性ナトリウ ム利尿ペプチドの臨床的意義

Clinical Significance of Acute-Phase Brain Natriuretic Peptide in Acute Myocardial Infarction Treated With Direct Coronary Angioplasty

片山 敏郎
中嶋 寛
米倉 剛
本田 幸治
鈴木 伸
矢野 捷介*

Toshiro KATAYAMA, MD
Hiroshi NAKASHIMA, MD
Tsuyoshi YONEKURA, MD
Yukiharu HONDA, MD
Shin SUZUKI, MD
Katsusuke YANO, MD, FJCC*

Abstract

Objectives. To investigate the relationship between brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration levels and the clinical course, mortality and success of left ventricular remodeling by direct percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction.

Methods. One hundred thirty consecutive first-acute myocardial infarction patients were successfully reperfused by direct PCI. BNP plasma concentration levels were assessed at 24 hr from onset, and patients were divided into the high (≥ 290 pg/ml) plasma BNP group (H-BNP group; $n = 65$) or low (< 290 pg/ml) plasma BNP subse (L-BNP group; $n = 65$). Left ventriculography was performed in both the acute (following reperfusion therapy) and chronic (20 ± 8 days after onset) stages to evaluate left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI) and regional wall motion (RWM). Differences between the parameters at the two stages (chronic stage - acute stage) were expressed as Δ LVEF, Δ LVEDVI, and Δ RWM.

Results. There were significantly more major complications in the H-BNP group than in the L-BNP group. There was significantly higher mortality in the H-BNP group ($p < 0.01$). Multivariate analysis identified only BNP plasma concentration as an independent predictor of mortality ($p < 0.05$). There were no significant differences in left ventricular function in the acute stage between the groups, but Δ LVEF, Δ LVEDVI, and Δ RWM were all significantly worse in the chronic stage in the H-BNP group compared with the L-BNP group. Moreover, Δ LVEF ($p < 0.001$), Δ LVEDVI ($p < 0.05$), and Δ RWM ($p < 0.01$) were also significantly worse in the H-BNP group.

Conclusions. Early-phase BNP plasma concentrations after successful PCI in patients with acute myocardial infarction may be correlated closely with major complications, and may be of prognostic importance. BNP plasma concentration may also be an indicator of left ventricular remodelling.

J Cardiol 2003 Nov; 42(5): 195-200

Key Words

■Natriuretic peptides, brain ■Myocardial infarction, treatment ■Prognosis
■Ventricular remodeling ■Heart failure ■Interventional cardiology (direct)

はじめに

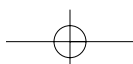
主として心筋より分泌される脳性Na利尿ペプチド

(brain natriuretic peptide: BNP)は心不全との関わりが深く¹⁾, 急性心筋梗塞においても高値を示すことが知られている^{2,3)}。また, 急性心筋梗塞の予後予測因子

長崎市立長崎市民病院 循環器科: 〒850-8555 長崎県長崎市新地町6-39; *長崎大学医学部附属病院 第三内科, 長崎 Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Nagasaki; *The Third Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

Address for correspondence: KATAYAMA T, MD, Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Shinchichi-machi 6-39, Nagasaki, Nagasaki 850-8555

Manuscript received May 7, 2003; revised July 24, 2003; accepted July 24, 2003



としても、心臓死、慢性期低左心機能、左室リモデリングなどに対して有用であるとの複数の報告がある^{2,4,5}。一方、急性心筋梗塞における生命予後の改善および左室リモデリングの抑制には責任冠動脈の早期の確実な再灌流が有用である^{6,7}。しかしながら、以前の急性心筋梗塞に対するBNP関連の報告は、主として血栓溶解療法もしくは保存的療法による治療後の報告であり、最も迅速かつ確実な再灌流療法であるダイレクト冠動脈形成術の施行後に限定したBNPの意義はいまだ明らかであるとはいえない。

そこで今回、我々はダイレクト冠動脈形成術により再灌流に成功した急性心筋梗塞発症早期のBNP値が、生命予後および左室リモデリングの予測因子となりうるかを検討した。

対象と方法

対象は2001年4月 - 2003年4月の期間に発症6時間以内に当院に来院した初回発症急性心筋梗塞患者連続130例である。急性心筋梗塞の診断基準としては、1) 30分以上持続する胸痛、2) 心電図上のST上昇、3) 心筋逸脱酵素の一連の上昇とした。ただちに全例にダイレクト冠動脈形成術を行い、Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Ⅲ度の良好な再灌流を得た。除外基準としては、1) 発症6時間以降の来院、2) 血清クレアチニン3.0mg/ml以上の腎不全、3) 左主幹部もしくは左回旋枝領域の梗塞、4) 発症24時間以内の死亡例、とした。

ダイレクト冠動脈形成術による再灌流療法後、急性心筋梗塞発症24時間後に採血し、BNP値を測定した。さらに、そのBNP中央値によって上位50%をBNP高値群(65例、BNP \geq 290pg/ml)、下位50%をBNP低値群(65例、BNP < 290pg/ml)として2群に分類した。両群間で主要合併症、生命予後、左心機能について比較検討を行った。心不全の指標としてはKillip分類を用い、とくにⅡ群およびⅢ群は重症心不全と定義した。梗塞サイズの指標としては4時間おきに48時間測定したクレアチンフォスフォキナーゼ(creatin phosphokinase: CPK)の最高値(peak-CPK)を用いた。

左心機能については再灌流療法直後の急性期と、第20 ± 8病日の慢性期に左室造影を一方向、第一斜位30°で施行した。さらに面積・長さ法を用いて、左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)および左

室拡張末期容量比(left ventricular end-diastolic volume index: LVEDVI)を測定し、センターライン法を用いて局所壁運動の指標としてregional wall motion(RWM)を計測した⁸。それぞれの指標の急性期と慢性期の差(慢性期 - 急性期)をLVEF、LVEDVI、RWMとして評価した。

治療については血栓溶解療法は用いず、全例ダイレクト冠動脈形成術により再灌流を行い、110例(85%)にステントを使用した。再灌流療法後はニコランジル(96mg/24hr)の持続点滴を3日間行い、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与を行った。アスピリン(200mg/day)は全例に、チクロピジン(200mg/day)はステント使用例に投与した。ヘパリン(10^4 U/day)は術後48時間持続点滴を行った。追跡期間は30日とした。

生命予後に対する寄与因子としては年齢、性別、糖尿病、心室不整脈(心室頻拍もしくは心室細動)、多枝疾患、peak-CPK値、重症心不全(Killip分類 またはⅡ群)、心房性Na利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)値、およびBNP値とした。

統計解析として生命予後規定因子はCox比例ハザード法を用い、単変量および多変量解析により検討した。数値は平均 ± 標準偏差で表し、群間差はt検定および²検定を用いて、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

BNP高値群、BNP低値群それぞれの患者背景をTable 1に示す。BNP高値群において、高齢(78 ± 9 vs 67 ± 10 歳、 $p < 0.01$)、女性(46% vs 24%、 $p < 0.05$)および多枝疾患(55% vs 35%、 $p < 0.01$)の患者が有意に多かった。それ以外の冠危険因子、梗塞部位、発症から入院までの時間およびpeak-CPK値には両群間で有意差は認められなかった。

両群間における主要合併症の比較をTable 2に示す。来院時もしくは発症24時間以内の初期合併症も含め、経過中における心室頻拍(44% vs 31%、 $p < 0.05$)、心室細動(19% vs 5%、 $p < 0.001$)、重症心不全(Killip分類 またはⅢ群)(60% vs 17%、 $p < 0.0001$)、心原性ショック(36% vs 9%、 $p < 0.001$)などの主要合併症はすべてBNP高値群で有意に高い頻度で出現した。

発症30日以内の死亡率はBNP低値群に比べて、BNP高値群で有意に高かった($9/65 = 14\%$ vs $2/65 =$

Table 1 Patient characteristics

	H-BNP group (n = 65)	L-BNP group (n = 65)	p value
Age (yr)	78 ± 9	67 ± 10	< 0.01
Male	35 (54)	49 (76)	< 0.05
Hypertension	36 (55)	35 (54)	NS
Diabetes mellitus	25 (38)	16 (25)	NS
Hyperlipidemia	22 (33)	31 (48)	NS
Elapsed time (hr)	4.3 ± 6.6	4.3 ± 8.8	NS
Anterior myocardial infarction	36 (55)	32 (49)	NS
Stent use	53 (82)	57 (87)	NS
Preinfarction AP	24 (36)	35 (54)	NS
Multivessel disease	36 (55)	23 (35)	< 0.01
Peak-CPK (IU/l)	2,728 ± 3,200	2,535 ± 2,898	NS
ANP (pg/ml)	115 ± 97	44 ± 49	< 0.001
BNP (pg/ml)	815 ± 97	144 ± 83	< 0.0001

Continuous values are mean ± SD. () %.
 H-BNP = high value of brain natriuretic peptide; L-BNP = low value of brain natriuretic peptide; AP = angina pectoris; CPK = creatine phosphokinase; ANP = atrial natriuretic peptide.

Table 2 Major complications

	H-BNP group (n = 65)	L-BNP group (n = 65)	p value
VT	29 (44)	20 (31)	< 0.05
Vf	12 (19)	3 (5)	< 0.001
Cardiac rupture	2 (3)	1 (2)	NS
Severe heart failure*	39 (60)	11 (17)	< 0.0001
Cardiogenic shock	23 (36)	6 (9)	< 0.001
Death	9 (14)	2 (3)	< 0.01

() %. *Killip † classification or ‡.
 VT = ventricular tachycardia; Vf = ventricular fibrillation. Other abbreviations as in Table 1.

3%, p < 0.01). 死亡に対して単変量解析より求めた寄与因子はBNP高値 (p < 0.01), 心室不整脈 (p < 0.01), peak-CPK高値 (p < 0.05)であった (Table 3). さらに, 多変量解析より求めた寄与因子はBNP高値 (p < 0.05)のみであった (Table 4).

Table 5に急性期左心機能を示す. 左室拡張末期圧がBNP高値群で有意に高いことを除き, LVEF, LVEDVI, RWMすべて両群間に差は認められなかった. それに対してTable 6に示した慢性期左心機能では左室拡張末期圧をはじめ, LVEF, LVEDVI, RWMすべてBNP高値群で有意に不良であった (LVEF:

Table 3 Univariate analysis of cardiac death

	Hazard ratio	95% CI	p value
H-BNP	3.85	1.75 - 44.78	< 0.01
Peak-CPK	4.67	1.40 - 15.53	< 0.05
Diabetes mellitus	2.84	0.87 - 9.27	0.08
VT and/or Vf	9.82	2.08 - 46.37	< 0.01
Age	2.48	0.76 - 8.16	0.18
Multivessel disease	1.88	0.51 - 6.96	0.34
Male	0.34	0.10 - 1.12	0.08
Severe heart failure	31.75	3.98 - 253.08	< 0.001
H-ANP	2.00	0.47 - 8.58	0.34

H-ANP = high value of ANP; CI = confidence interval. Other abbreviations as in Tables 1, 2.

Table 4 Multivariate analysis of cardiac death

	Hazard ratio	95% CI	p value
H-BNP	9.51	1.50 - 60.08	< 0.05
Peak-CPK	8.04	0.93 - 69.42	0.07
Diabetes mellitus	2.89	0.49 - 16.85	0.24
VT and/or Vf	5.80	0.85 - 39.50	0.07
Male	0.29	0.04 - 1.42	0.25
Age	2.12	0.25 - 18.31	0.39
Severe heart failure	5.53	0.40 - 75.82	0.10

Abbreviations as in Tables 1 - 3.

Table 5 Left ventricular function in the acute stage

	H-BNP group	L-BNP group	p value
LVEDR (mmHg)	18.8 ± 8.1	13.4 ± 5.8	< 0.001
LVER (%)	49 ± 12	53 ± 11	NS
RWM (SD/chord)	2.0 ± 1.2	2.1 ± 1.2	NS
LVEDVI (ml/m ²)	65 ± 18	66 ± 16	NS

Values are mean ± SD.
 LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; LVEF = left ventricular ejection fraction; RWM = regional wall motion; LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume index. Other abbreviations as in Table 1.

Table 6 Left ventricular function in the chronic stage

	H-BNP group	L-BNP group	p value
LVEDR (mmHg)	12.9 ± 6.1	9.8 ± 3.2	< 0.05
LVER (%)	47 ± 11	61 ± 11	< 0.001
RWM (SD/chord)	2.1 ± 1.3	1.0 ± 1.2	< 0.01
LVEDVI (ml/m ²)	77 ± 25	64 ± 13	< 0.01

Values are mean ± SD.
 Abbreviations as in Tables 1, 5.

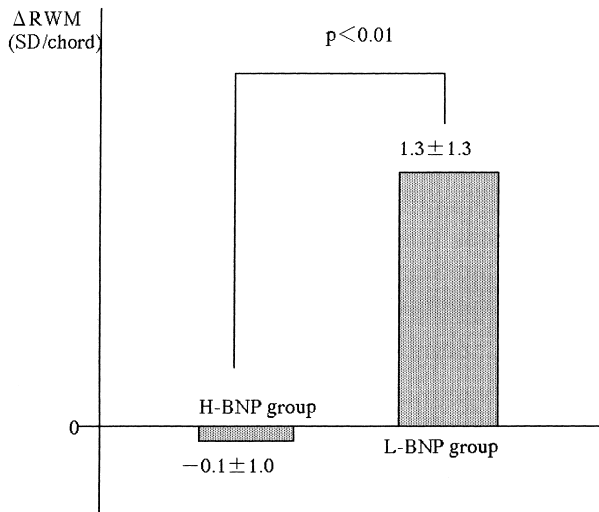


Fig. 1 Comparison of RWM between H-BNP and L-BNP groups
 Values are mean ± SD.
 RWM = chronic stage RWM - acute stage RWM.
 Other abbreviations as in Tables 1, 5.

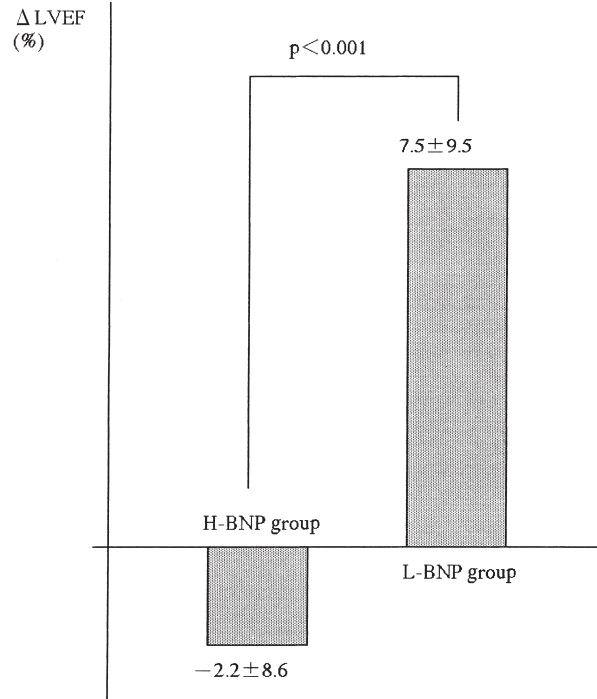


Fig. 2 Comparison of LVEF between H-BNP and L-BNP groups
 Values are mean ± SD.
 LVEF = chronic stage LVEF - acute stage LVEF.
 Other abbreviations as in Tables 1, 5.

47 ± 11 vs 61 ± 11, $p < 0.001$, LVEDVI: 77 ± 25 vs 64 ± 13, $p < 0.01$, RWM: - 2.1 ± 1.3 vs - 1.0 ± 1.2, $p < 0.01$). さらに Figs. 1 - 3 に示すように、急性期と慢性期の差である LVEF, LVEDVI, RWM はすべて BNP 高値群において有意に不良であった。

考 案

今回の検討では急性心筋梗塞急性期における BNP 高値群においては、低値群に比べて心室不整脈や、心不全、ショックなどの合併症の頻度が高く、心臓死および左室リモデリングの予測因子となりうることが示唆された。急性心筋梗塞後の BNP 値は、梗塞責任血管が再灌流されている場合、16 ないし 24 時間後に最高値を示すとの報告があり^{3,4)}、本研究においては BNP 値は発症 24 時間後の測定とした。

急性心筋梗塞後の心不全と発症早期の BNP との関連については強力な予測因子となるとの報告⁹⁾がある一方、ANP に比べると関連が弱い¹⁰⁾などとする相反する報告も見受けられる。今回の検討では発症早期の BNP 高値群においては経過中(来院時も含む)の重症心不全(Killip 分類 もしくは 群)、心原性ショックを有意に高い頻度で認めた。さらに BNP 高値群では心室不整脈も有意に多かった。つまり、ダイレクト冠動脈形成術により良好な再灌流に成功しても、BNP

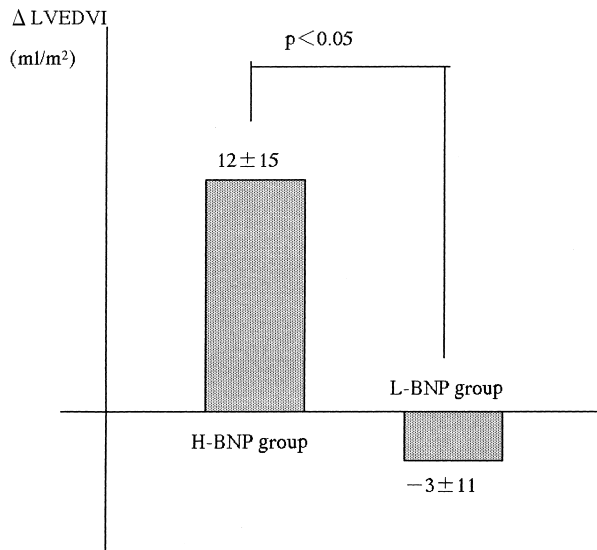


Fig. 3 Comparison of LVEDVI between H-BNP and L-BNP groups
 Values are mean ± SD.
 LVEDVI = chronic stage LVEDVI - acute stage LVEDVI. Other abbreviations as in Tables 1, 5.

高値群においては主要合併症を多く認め、臨床経過が不良であることが再認識された。

また、発症早期のBNP値が心臓死の予測因子となりうるとの報告^{2,10,12})も複数認められるが、再灌流治療を全例ダイレクト冠動脈形成術により行い、BNPの生命予後との関連を検討した報告は見当たらない。本研究では多変量解析によりBNP高値のみが、心臓死に対する唯一の独立予測因子となった。今回の検討ではBNP高値群において高齢、女性、多枝疾患が多いとの片寄った患者背景になっているものの、心臓死に対して高齢および多枝疾患については単変量解析により、女性については多変量解析により有意な予測因子とならなかった。

心機能については、今回の検討では左室リモデリングとの関連が認められた。これまで、急性心筋梗塞発症早期のBNPが、慢性期の心機能と負の相関を持つとの報告^{4,13})や、BNP高値群が低左心機能の予測因子となるとの報告¹⁴)、BNP高値が遷延するとリモデリングをもたらす^{5,15})などとの報告がなされている。一方、急性心筋梗塞における左室リモデリングの抑制には責任冠動脈の早期の確実な再灌流が有効である^{6,7})。そこで今回我々は、全例発症早期のダイレクト冠動脈形成術成功後のBNPとリモデリングの関連を検討した。本研究において、急性期には両群間で左心機能に差は認められなかったにもかかわらず、慢性期には左室の拡張かつ収縮能の低下を認めた。つまりBNP高値群

においては左室リモデリングが促進された。

急性心筋梗塞におけるダイレクト冠動脈形成術は、現在、とくに我が国では、最も一般的に施行されており、良好な治療成績が残されている。しかしながら、適切な再灌流療法を施行したにもかかわらず、慢性期に低左心機能となる例も少なからず認められ、その予測は現時点では困難である。今回の検討により両群間で、再灌流手技や、発症-再灌流時間およびpeak-CPKに差は認められないにもかかわらず、BNP高値群は、慢性期の左室拡張および低左心機能をもたらした。つまり、発症早期のBNP値は左室リモデリングの有効な予測因子となりうることを示唆された。

本研究の限界点

1) 対象とした症例数が少数であり、そのため心臓死をはじめ合併症例数もわずかとなり、不十分な検討となっている、2) BNPの測定が一点のみである、3) 心機能については、前壁梗塞と下壁梗塞の混在したデータとなっている、4) 追跡期間が30日の短期追跡である、が挙げられる。

結 論

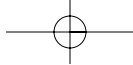
ダイレクト冠動脈形成術により再灌流に成功した、心筋梗塞発症早期のBNP値は、心臓死ならびに左室リモデリングの予測因子となりうる。

要 約

目的: 本研究の目的は、ダイレクト冠動脈形成術により再灌流に成功した急性心筋梗塞発症早期の脳性Na利尿ペプチド(BNP)値が、生命予後および左室リモデリングに対し、予測因子となりうるかを検討することである。

方法: 対象は初回発症急性心筋梗塞患者連続130例である。ダイレクト冠動脈形成術による再灌流療法を行い、急性心筋梗塞発症24時間後にBNP値を測定した。そのBNP値を中央値(290 pg/ml)によってBNP高値群(65例)、BNP低値群(65例)と二分して評価した。両群間で主要合併症、生命予後、左心機能について比較検討を行った。左心機能については再灌流療法直後の急性期と、第20±8病日の慢性期に左室造影を行い、左室駆出率(LVEF)、左室拡張末期容量比(LVEDVI)、局所壁運動(RWM)を比較検討するとともに、慢性期と急性期の差をそれぞれLVEF、LVEDVI、RWMとして評価した。

結果: 死亡率はBNP低値群に比べて、BNP高値群で有意に高かった($p < 0.01$)。さらに、多変量解析より求めた寄与因子はBNP高値($p < 0.05$)のみであった。慢性期左心機能ではLVEF、LVEDVI、RWMすべてBNP高値群で有意に不良であった。さらに、急性期と慢性期の差であるLVEF、LVEDVI、RWMもすべてBNP高値群において有意に不良であった(LVEF: $p <$



0.001, LVEDVI: $p < 0.05$, RWM: $p < 0.01$).

結論: ダイレクト冠動脈形成術により再灌流に成功した心筋梗塞の発症早期におけるBNP値は、心臓死ならびに左室リモデリングの予測因子となりうる。

J Cardiol 2003 Nov; 42(5): 195 - 200

文 献

- 1) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; **96**: 509 - 516
- 2) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; **93**: 1963 - 1969
- 3) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; **88**: 82 - 91
- 4) Inoue T, Sakuma M, Yaguchi I, Mizoguchi K, Uchida T, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S: Early recanalization and plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; **143**: 790 - 796
- 5) Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, Daikoku S, Matsumoto T, Miyazaki S, Matsuoka H, Takishita S, Kangawa K, Matsuo H, Nonogi H: Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; **135**: 21 - 28
- 6) Brodie BR, Stuckey TD, Muncy DB, Hansen CJ, Wall TC, Pulsipher M, Gupta N: Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; **145**: 708 - 715
- 7) Sakurai K, Watanabe J, Iwabuchi K, Koseki Y, Kon-no Y, Fukuchi M, Komaru T, Shinozaki T, Miura M, Sakuma M, Kagaya Y, Kitaoka S, Shirato K: Comparison of the efficacy of reperfusion therapies for early mortality from acute myocardial infarction in Japan. *Circ J* 2003; **67**: 209 - 214
- 8) Sheehan FH, Schofer J, Mathey DG, Kellett MA, Smith H, Bolson EL, Dodge HT: Measurement of regional wall motion from biplane contrast ventriculograms: A comparison of the 30 degree right anterior oblique and 60 degree left anterior oblique projections in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; **74**: 796 - 804
- 9) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Frampton C, Crozier IG, Smyth DW, for the Christchurch Cardioendocrine Research Group: Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999; **81**: 114 - 120
- 10) Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeill GP, Pringle TH, Struthers AD: Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 284 - 287
- 11) Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Harford M, Caidahl K: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; **106**: 2913 - 2918
- 12) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K: Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1656 - 1661
- 13) Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Niemela M, Lumme J, Ikaheimo M, Jounela A, Peuhkurinen K: Plasma vasoactive peptide after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 1999; **69**: 5 - 14
- 14) Mazurek W, Salomon P: The examination of clinical prognostic importance of atrial and brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Pol Merkuriusz Lek* 2002; **67**: 15 - 19
- 15) Nagaya N, Goto Y, Nishikimi T, Uematsu M, Miyao Y, Kobayashi Y, Miyazaki S, Hamada S, Kuribayashi S, Takamaya M, Matsuo H, Kangawa K, Nonogi H: Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 1999; **96**: 129 - 136

