

613.693-079:616.831-073.97

AKTIVAČNÍ METODIKY EEG VYŠETŘOVÁNÍ V LETECKÉ POSUDKOVÉ ČINNOSTI

Pplk. MUDr. Jiří NOVOTNÝ
Ústav leteckého zdravotnictví, Praha

Již od počátku leteckého lékařství jsou poruchy vědomí středem zájmu příslušných odborníků a jsou často příčinou trvalé neschopnosti k letecké službě. Takto přísně jsou posuzovány i poruchy vědomí, ke kterým došlo na zemi. Kromě poruch vědomí, ke kterým dochází u příslušníků létajícího personálu stejně jako u ostatních pracujících, jsou poruchy vědomí, ke kterým dochází v letounu. Tyto obě skupiny nejsou od sebe přísně oddělitelné. Jak na zemi, tak i ve vzduchu může dojít k synkopě, k epileptickému záchvatu nebo k bezvědomí při ruptuře žaludečního vředu apod. Za letu mohou ale vznikat poruchy vědomí, v jejichž patogeneze se uplatňují výhradně nebo převážně mechanismy, které jsou dány letem samotným. K nim patří zejména přetížení pozitivní i negativní, hyperventilace, hypoxie, paradoxní účinek kyslíku, dráždění vestibulárního aparátu, presorické faktory, možné intoxikace nebo kombinace několika uvedených faktorů dohromady. Tím můžeme ohraničit užší skupinu poruch vědomí, které jsou specifické pro létání jako takové. To jsou poruchy vědomí za letu v užším slova smyslu. Dnes není možno spokojit se s tím, jak tomu bylo v dřívějších dobách leteckého lékařství, že každá porucha vědomí je důvodem neschopnosti k letecké službě. Tímto způsobem bychom si sice podstatně zjednodušili časté diagnostické

a posudkové rozpaky, ale současně bychom vyřadili vysoké procento draze vycvičených a v řadě případů i velmi zkušených pilotů. Proto musí být vždy u každé poruchy vědomí za letu cílem dojít k diagnóze etiologické, která je spolehlivým podkladem ke správnému závěru. Jednoznačnou etiologickou diagnózu se nám bohužel vzhledem k složitosti problematiky, dané letovou situací, nepodaří vždy stanovit. Přesto jsme v letecko-lékařské expertize postaveni před zásadní úkol ponechat postiženého dále v činné letecké službě, nebo ho z ní vyřadit. Pro naše posuzování pak musí stačit obecnější kritéria, kterými jsou např. snížený práh dráždivosti CNS nebo zvýšená synkopální pohotovost.

K základnímu laboratornímu vyšetření v této oblasti patří EEG vyšetření. Z předcházejících závěrů vyplývá, že těžiště činnosti naší EEG laboratoře spadá převážně do oblasti medicíny posudkové, méně pak diagnostické. Hrubé organické nálezy mozkové jsou ve většině případů postižitelné v nativním vyšetření. Případy, které však musíme řešit my, tyto nálezy nemají. Nativní záznam totiž neprokáže ve většině případů bezvědomí za letu žádné odchylky od normy. V tom případě provádíme EEG vyšetření s použitím řady aktivačních metod, které nám mají uvedené globálnější příčiny odhalit, a pokud možno i blíže osvětlit. Tím

rozšiřujeme indikace běžné pro aktivace ve velké klinické neurologii. Zde se aktivace provádějí v případech, kdy u klinicky jasné epilepsie je nativní graf opakovaně negativní, kdy se chce ozřejmit fokus generalizovaných epileptických abnormit nebo když se hledá ložiskové postižení generalizovaných abnormit. Jsme si vědomi, že řada aktivačních metod, zejména chemických, není vůbec fyziologická.

V naší EEG laboratoři používáme těchto aktivačních metod:

1. hyperventilace
2. fotostimulace
3. spánku
4. Bemegridu
5. Deparkinu
6. Amitriptylinu
7. Ethylcomanu
8. hypoglykémie

Jelikož citlivost na různé aktivační prostředky je individuálně odlišná a většinou nám předem neznámá, je vhodné použít více aktivačních možností, které nám pomáhají odkrýt patologickou aktivitu mozku, nebo ji vyloučit.

Hyperventilace je obligátně používanou a také nejstarší aktivační metodou. Její největší výhodou je jednoduchost a snadná proveditelnost, protože nevyžaduje žádný další přístroj ani další úpravu zařízení či techniky snímání EEG záznamu. Další její výhodou je naprostá bezpečnost. Nevýhodou je nutnost pacientovy aktivní spolupráce a prakticky nemožnost přesného stanovení intenzity hlubokého dýchání. V naší laboratoři používáme od roku 1975 obligátně 4minutové hyperventilace, oproti dříve užívané 3minutové. Podle Servita se totiž maximum změn nachází až ve 4. minutě HV. Vyhodnotili jsme 520 záznamů provedených touto metodikou. Zjistili jsme při nich 56 abnormit provokovaných HV, ať už ložiskových nebo paroxysmálních. Na tabulce č. 1 je vidět, že abnormity představují 13,4 %

ní svědčí pro význam 4minutové HV. Změny, které lze hodnotit skutečně jako patologické, mají přetrvávat 1–2 minuty po skončení HV. Netýká se to ale typických epileptických grafoelementů. Jestliže se tyto přesvědčivě objeví už během HV, možno ji přerušit i dříve. Za patologické považujeme nezvykle výrazné epizody delta vln, nepochybně ložiskové projevy a typické epileptické grafoelementy, tj. změny, které se nikdy u zdravého jedince nenajdou. Hyperventilační projevy považujeme za tím závažnější, čím dříve se v průběhu hlubokého dýchání projeví. Hyperventilace je jednou z neúčinnějších EEG provokačních metod. Není správné její význam a účinnost podceňovat, jak k tomu svádí snadnost a určitá primitivnost jejího provádění. Aktivační účinek HV je značný hlavně v mladém věku, později je už méně výrazný. Podle výzkumů Servitovy skupiny je hyperventilace nosem účinnější než HV ústy, zejména u jednostranných abnormit. Asi u 1/5 případů se patologické jevy vyvolávají jen nosním dýcháním. Servit to vysvětluje mechanickou teorií, podle které průchod vzduchu průduchem nosním dráždí sliznici, podráždění se přenáší přes bulbus olfactorius do vyšších etáží thalamu a kortexu. Tuto svou teorii staví proti dnes běžné teorii metabolicko-vazomotorické, podle které vlivem hypokapnie dochází k vazokonstrikci mozkových cév a tím k hypoxii mozku, čehož následkem jsou hyperventilační projevy na EEG záznamu.

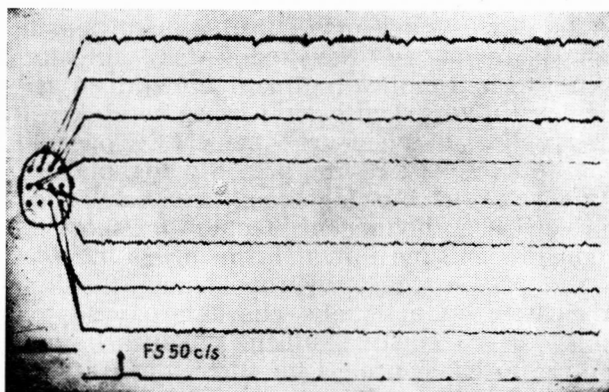
Zástupcem fyzikálních aktivačních metod je **fotostimulace**. Je to stimulace intermitentními intenzivními světelnými záblesky, které se opakují v pravidelných intervalech jednou až čtyřicetkrát za sekundu. Provádí se stroboskopem nejlépe v zešeřelé nebo zatemnělé místnosti. Optimální vzdálenost reflektoru od očí vyšetřovaného je 20 cm. Aktivační účinek této metody není příliš vysoký, udává se 10–30 % u klinicky jasných případů epilepsie. Přesto nelze fotostimulaci podceňovat, protože může někdy vnést jasno do diagnostických rozpaků tam, kde selhávají ostatní aktivační metody. Pro topickou diagnózu EEG má význam asymetrie fotosenzibility. V zásadě platí, že strana postižená patologickým procesem reprodukuje hůře než strana zdravá. Dalšími změnami při fotostimulaci jsou reakce fotokonvulzivní s objevením se typických epileptických grafoelementů, které mohou být provázeny i klinickými projevy záchvatu nebo reakce fotomyoklonické, maximální při frekvenci záblesků kolem 15 c/s, které jsou vždy provázeny svalovými záškuby, nejvíce vyjádřenými ve svalstvu obličeje, hlavy, krku a HK. „Hroty“ v EEG obraze jsou nepochybně svalové artefakty těchto záškubů. Aktivace fotostimulací byla v naší laboratoři za celá léta její existence pozitivně 3krát. V prvním případě šlo o fotogenní epilepsii, která se projevila klinickým záchvatem typu GM po fotostimulaci slunečním světlem

Tab. 1

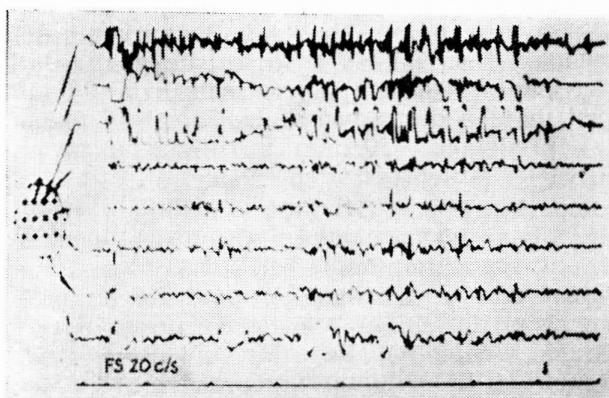
Trvání HV	Počet vyšetřených	Počet abnormit	%
3 minuty	2118	166	7,8
4 minuty	520	56	13,4

z celkového počtu vyšetřených. Pro srovnání jsme vyhodnotili výsledky aktivace s 3minutovou HV u 2118 vyšetřovaných v letech 1972 až 1973. Zde jsme zjistili 166 abnormit provokovaných HV. To představuje 7,8 % z celkového počtu vyšetřených, což je zhruba 2krát méně než při 4minutové HV (viz tabulku č. 1). Jsme si vědomi toho, že jde o srovnání hrubé, protože v počtu 4minutové HV jsou zahrnuty i abnormity, které se projeví už v prvních 3 minutách HV. Přesto už toto orientační srovná-

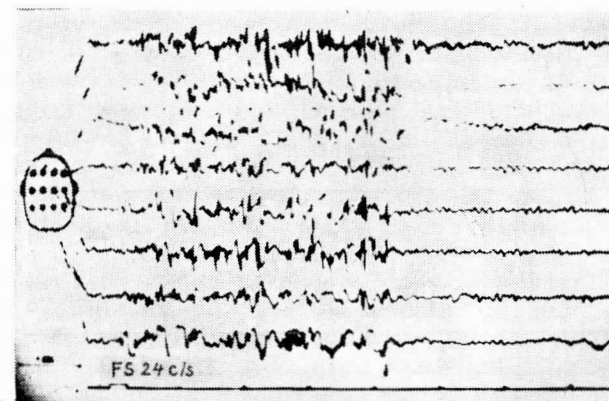
přerušovaným listy vrtule. V druhém případě šlo o fotogenní vertigines („flicker vertigo“), vyvolané fotostimulací světlem přerušovaným listy rotoru vrtulníku. V třetím případě pak o fotomyoklonie, které byly vyvolány přerušovaným světlem ve svalstvu mimickém a ve svalstvu horních končetin. U všech tří pacientů byl diagnosticky průkazný nálezy při fotostimulaci pro kritické frekvence, které se vždy nacházely v rozsahu frekvencí listu vrtule a ro-



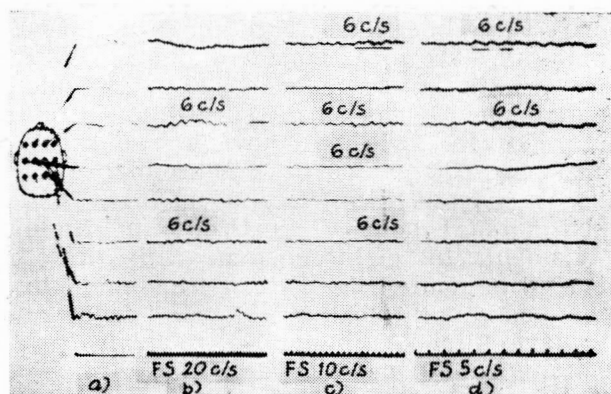
Obr. 1. V nativním záznamu a při fotostimulaci frekvencí 50 c/s je normální nálezy



Obr. 2. Fotostimulace frekvencí 20 c/s vyvolává typické epileptické potenciály, sledované klinickými konvulzemi

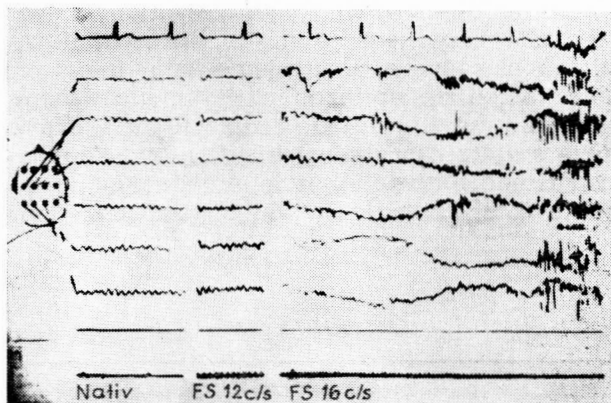


Obr. 3. Epileptické potenciály vyvolává i fotostimulace frekvencí 24 c/s



Obr. 4. Ukazuje EEG nálezy u případu fotogenních závratí

a) v nativním záznamu je normální nálezy;
b—d) fotostimulace frekvencemi 20, 10 a 5 c/s vyvolává úseky theta dysrytmie s frontálním maximem, které jsou doprovázeny klinicky vestibulární symptomatologií



Obr. 5. Fotostimulace frekvencí 16 c/s vyvolává fotomyoklonie stejné frekvence, které jsou dobře patrné v poslední části záznamu. Fotostimulace frekvencí 12 c/s je negativní

toru. Na obrázcích č. 1—5 jsou reprodukovány EEG nálezy u těchto pacientů.

Aktivace EEG **spánkovou** deprivací patří k fyziologickým aktivacím. Obecně se udává, že spánek nejmohutněji aktivuje ložiskové projevy temporální, pak generalizované projevy a nakonec ostatní ložiskové projevy. My spánkovou deprivací neprovádíme běžně u všech poruch vědomí, protože jde o metodu, která je z hlediska organizačního přece jen poněkud náročná; noční sestra musí pacienta hlídat celou noc, aby neusnul, vyšetřování se musí provádět v prostředí, kde nemocný není rušen žádnými vnějšími vlivy. Pro tuto aktivaci se rozhodujeme v případech poruch vědomí v noci. Celkem jsme za dobu existence naší laboratoře provedli 10 spánkových aktivací. V žádném případě se nám nepodařilo vyprovokovat patologický nálezy, a to ani u klinicky jasných paroxysmů epilepsia nocturna.

Máme za to, že tuto provokaci je výhodné nahradit chemickou aktivací metodou, a to aktivací **Amitriptylinem**. Vedla nás k tomu skutečnost, že Amitriptylin navozuje po par-enterální aplikaci svým hypnotickým účinkem

dosti rychle spánkovou aktivitu. Proti farmakologicky navozenému spánku není v literatuře o aktivačních metodách EEG zásadních námitek, je zde jen složitější odečítání grafu. Tato aktivace byla publikována v Československé neurologii Zuskou z neurologické kliniky v Martině. Amitriptylin má jako aktivační látka výhodu v tom, že je použitelný i v ambulantní elektroencefalografii, protože pacienti ho snášejí bez výraznějších subjektivních pocitů a protože v aktivační dávce nevyvolává klinické epileptické záchvaty. Amitriptylin aplikujeme v dávce 50 mg i. m. a za 30 minut po aplikaci pořizujeme záznam. V literatuře se uvádí, že při této aktivaci dojde k manifestaci specifických epileptických změn asi u 30 % epileptiků, jejichž nativní záznam je negativní. My jsme provedli celkem 26 provokací Amitriptylinem. Z toho bylo 16 záznamů zcela normálních, 10 patologických. Z expertizních důvodů, které byly vysvětleny v úvodu naší práce, jsme u nás v posuzování záznamů přísnější a považujeme za patologický náález nejen epileptickou aktivitu, ale každou odchylku od normy, tj. i nálezy ložiskové a theta a delta dysrytmie grafu. Patologické nálezy zjištěné aktivací Amitriptylinem ukazuje tabulka č. 2. Pět nálezu bylo ložiskových, čtyři

leptiků je asi v 60 %, u zdravých asi v 7 %. Bemegrid vyvolává převážně obrazy generalizované epilepsie, může vyvolat i klinický paroxysmus grand mal. Výhodou této aktivace je: 1. Aktivační účinek preparátu se rozvíjí pomalu, proto je možné tento účín dobře ovládat a korigovat. 2. Bemegrid se z organismu rychle vylučuje, proto nehrozí pozdní komplikace. Je nutné ale vědět, že paroxysmus se může objevit až do 2 hodin po skončení aplikace. 3. Dojde-li při aktivaci ke vzniku epileptického záchvatu, pak je jeho průběh mírný. 4. Bemegrid nevyvolává žádné nepříjemné vedlejší fenomény. Nevýhodou této aktivace je, že může vyvolávat difúzní epileptické fenomény i u zdravých osob. Jestliže se však při Bemegridové aktivaci vyskytne v EEG ohraničená epileptická aktivita, pak je patognomický význam takovýchto fenoménů mnohem spolehlivější. Při hodnocení těchto ložiskových fenoménů musíme mít stále na mysli tu skutečnost, že se může vyprovokovaná ložisková aktivita epileptického charakteru vyskytovat nejen na místě skutečné lokalizace epileptického ložiska, ale i na místě topograficky od ohniska sice vzdáleném, ale s ložiskem více nebo méně funkčně spjatém. Z těchto důvodů, které jsme již uvedli u předchozí aktivace, jsme i zde rozšířili patologické nálezy paroxysmálních také na ložiskové nálezy a na delta a theta dysrytmie. Tabulka č. 3 ukazuje naše výsledky. Osm nálezu bylo ložiskových, jedenáct paroxysmálních a v deseti byla výraznější theta a delta dysrytmie. Patologické nálezy představují 39,1 % z celkového počtu aktivací tímto preparátem.

Deparkin je známé antiparkinsonikum s lehkým analeptickým účinkem. O jeho aktivačním účinku na epileptickou elektrickou aktivitu mozku píše ve Farmakoterapeutických zprávách v r. 1969 Bajer z brněnské neurologické kliniky. Podle něj Deparkin ovlivňuje elektrickou aktivitu hlavně hlubokých struktur mozkových a jeho aktivační účín je nejzřetelnější u epilepsií s hlubokým ložiskem hlavně v temporálních lalocích, mozkovém kmeni a v ostatních jim blízkých strukturách. Jeho výhodou je dobrá snášenlivost vyšetřovanými osobami. Jeho nevýhodou je, že může vyvolat klinický záchvat, což nutí k opatrnosti při

Tab. 2

AMITRIPTYLIN

Celkem	Normální náález	Patologický náález		
		ložisko	paroxys.	dysrytmie
		5	4	1
26	16	10		
100 %	61,5 %	38,5 %		

paroxysmální, v jednom nálezu byla difúzní theta a delta dysrytmie grafu. Patologické nálezy představují 38,5 % z celkového počtu aktivací tímto preparátem.

Ze skupiny chemických aktivačních metod provádíme obligátně aktivaci Bemegridem, Deparkinem a méně Ethylcomanem. **Bemegrid** je centrální analeptikum. Při aktivaci tímto preparátem je bezpodmínečně nutné dodržovat 2 kautele: 1. množství podané látky a 2. rychlost aplikace. Nedodržení těchto kautele vede k paroxysmální situaci i u zcela zdravých osob. Rychlejší podání než 2 ml/s s jednodominutovou pauzou může navodit subklinický i klinický paroxysmus. Stejně tak dostoupí-li celková dávka 100 mg, což je 20 ml roztoku, pak ve skupině epilepsií je pozitivita v 70 %, ve skupině zdravých ve 40 %. Tato dávka je tedy příliš vysoká. Adekvátní je dávka 10 až 14 ml = 50 až 70 mg, kdy pozitivita u epi-

Tab. 3

BEMEGRID

Celkem	Normální náález	Patologický náález		
		ložisko	paroxys.	dysrytmie
		8	11	10
74	45	29		
100 %	60,9 %	39,1 %		

jeho použití jako aktivačního prostředku u epilepsií. Je proto lépe používat Deparkin jen u hospitalizovaných nemocných, kteří jsou pod stálou kontrolou. U zdravých jedinců nevyvolá v záznamu kromě lepší synchronizace vln žádné změny. Vyšetřovanému aplikujeme 50 mg Deparkinu v dražé a záznam provádíme 1 hodinu po podání Deparkinu. Celkem jsme provedli 52 aktivací tímto preparátem. Výsledky ukazuje tabulka č. 4. Jedenáct nále-

Tab. 4

DEPARKIN

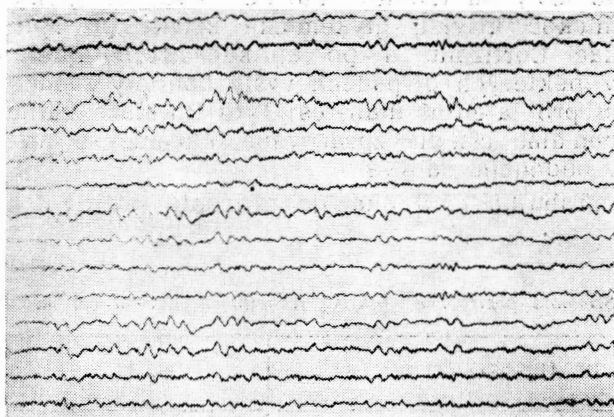
Celkem	Normální nález	Patologický nález		
		ložisko	paroxys.	dysrytmie
		11	7	3
52	31	21		
100 %	59,7 %	40,3 %		

zů bylo ložiskových, sedm paroxysmálních, ve třech byla sledována výraznější theta a delta dysrytmie. Patologické nálezy představují 40,3 % z celkového počtu aktivací Deparkinem.

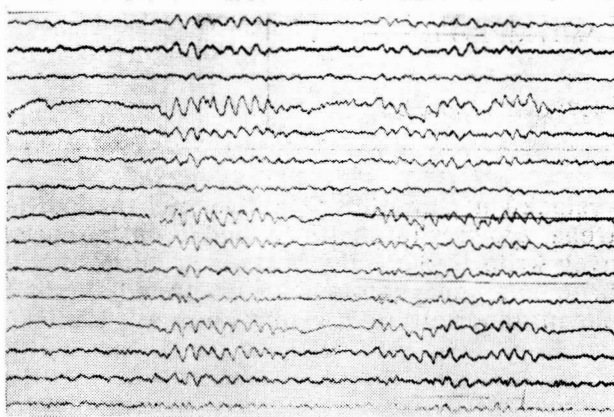
Méně často provádíme aktivaci **Ethylcomanem**, a to pouze tehdy, došlo-li k poruše vědomí v souvislosti s požitím alkoholu. Ethylcoman je 20% roztok etanolu ve fyziologickém roztoku. Aplikujeme zvolna nitrožilně 1 ampuli, tj. 10 ml, a bezprostředně po aplikaci pořizujeme záznam. Provedli jsme celkem 25 aktivací a nikdy se nám nepodařilo vyvolat paroxysmální aktivitu, a to ani v případech, kdy porucha vědomí byla vázána na výrazný abusus alkoholu. Vysvětlujeme si to tím, že zřejmě aplikujeme malé množství preparátu. Máme v úmyslu v budoucnu vyzkoušet ještě tuto aktivační metodu u vhodných případů s dvojnásobným nebo trojnásobným množstvím Ethylcomanu.

Poslední aktivační metodou v naší laboratoři používanou je **hypoglykémie**. Podle některých uznávaných odborníků v EEG se řadí mezi nejfyziologičtější aktivační metody, a to i v případech sekundárně navozené hypoglykémie aplikací Inzulínu. U nás spojujeme v jedno vyšetření hypoglykémii fyziologickou i farmakologickou, tj. lačnému pacientovi, který má normální glykemickou křivku, aplikujeme intravenózně jednu jednotku inzulínu na 5 kg tělesné váhy, což představuje u osoby vážící 70 kg čtrnáct jednotek. Bezprostředně po aplikaci pořizujeme záznam. Sledujeme charakter a intenzitu změn vyvolaných hypoglykemií. Jestliže nezjistíme v záznamu sníženou odolnost vůči hypoglykémii, kombinujeme hypoglykémii s provokací hyperventilací, kterou zařazujeme dvakrát v 5minutových úse-

cích. Tak můžeme zjistit sníženou odolnost na kombinaci hyperventilace s hypoglykemií. Vyšetření vždy ukončujeme i. v. aplikací glukózy. Pozitivitu této aktivace hodnotíme podle včasnosti změn, jejich charakteru a jejich reakce na i. v. aplikaci glukózy. Čím méně reagují na glukózu, tím jsou závažnější. Typické při aktivaci hypoglykemií jsou dysrytmie vysokých delta vln v různě dlouhých časových úsecích, někdy vystupující paroxysmálně. Ukázky popsaných změn jsou na obrázcích č. 6 a 7. Jak ukazuje tabulka č. 5, provedli jsme celkem 116 vyšetření. Vysoké procento pozitivních výsledků se sníží, odečteme-li od něj nálezy ložiskové, které nejsou pro tuto aktivaci typické. Zůstanou nám pouze nále-



Obr. 6



Obr. 7

Tab. 5

INZULÍN

Celkem	Normální nález	Patologický nález		
		ložisko	paroxys.	dysrytmie
		12	9	38
116	57	59		
100 %	49,2 %	50,8 %		

zy paroxysmální a dysrytmie, které pak představují 40,5 % z celkového počtu provedených aktivací. Pacienti, u nichž je vyšetření pozitivní, mívají v anamnéze poruchy vědomí typu synkopy nebo kolapsu, nikoliv typu epileptického paroxysmu. Naopak i u klinicky zřejmých epileptických onemocnění (vyšetření jsme prováděli u nelétajících osob) byla aktivace hypoglykemií opakovaně negativní. Tato aktivace nám tedy ozřejmí pouze sníženou odolnost vůči hypoglykémii, event. v kombinaci s HV, což má nesmírný význam v letecko-lékařské expertíze. Nemá význam u klinicky jasných paroxysmálních onemocnění. Protože jde o metabolickou záležitost, prováděli jsme u pacientů s pozitivním nálezem EEG zátěžové testy na latentní diabetes: dvojitou glykemickou křivku, glykemické křivky po aplikaci Cortizonu a po aplikaci Tolbutamidu. V některých případech vyšly hodnoty svědčící pro latentní diabetes. Tyto korelace zatím nemáme číselně zpracované, chceme se jimi v budoucnu zabývat.

Tabulka č. 6 ukazuje procenta pozitivních

Tab. 6

Srovnání pozitivních výsledků jednotlivých aktivačních metod

BEMEGRID	39,1 %
DEPARKIN	40,3 %
AMITRIPTYLIN	38,5 %
HYPOGLYKÉMIE	40,55 %

výsledků u jednotlivých aktivačních metod. Je třeba znovu zdůraznit, že podle našich přísných kritérií, daných posudkovou nutností, zahrnujeme do patologických výsledků širší okruh abnormit, než je tomu běžně v klinické

neurologii, kde hlavním cílem aktivací je odhalení epileptických fenoménů v záznamu. Proto také procento účinnosti u jednotlivých aktivací v naší laboratoři nebude ve shodě s výsledky jiných klinických pracovišť. Výsledky uvedených čtyř aktivačních metod jasně ukazují, že pokud jde o jejich účinnost, není mezi nimi výrazný rozdíl. Účinnost všech se pohybuje kolem 40 %. Zatím se neukázala účinnou aktivace Ethylcomanem. Fotostimulace má značný význam ve specifických případech, jak bylo ukázáno na konkrétních příkladech. Spánková deprivace nikdy nepřinesla výsledky, pro které je propagována, proto ji provádíme zřídka. Neúspěšnost této metody je u nás jistě z velké části dána skutečností, že na našem pracovišti nelze z technických důvodů zajistit dostatečně klidný spánek. Pokud jde o hyperventilaci, budeme chtít v budoucnu ověřit některé nové aspekty, které přinesla Servítova skupina.

Souhrn

K základním laboratorním vyšetřením v oblasti poruch vědomí u příslušníků létajícího personálu patří EEG vyšetření. Protože nativní záznam ve většině případů poruch vědomí neprokáže žádné odchylky od normy, provádíme v naší laboratoři EEG vyšetření s použitím řady aktivačních metod: 1. hyperventilací 2. fotostimulací 3. spánkem 4. Bemegridem 5. Deparkinem 6. Amitriptylinem 7. Ethylcomanem 8. hypoglykemií. Výsledky aktivací Bemegridem, Deparkinem, Amitriptylinem a hypoglykemií ukazují, že pokud jde o jejich účinnost, není mezi nimi výrazný rozdíl. Účinnost všech se pohybuje kolem 40 %. Neukázala se účinnou aktivace Ethylcomanem. Fotostimulace má značný význam ve specifických případech. Spánková deprivace nikdy nedala výsledky, pro které je propagována. U aktivace hyperventilací chceme ověřit některé nové aspekty Servítovy skupiny.

Literatura u autora

Československá lékařská společnost J. E. Purkyně a Československá stomatologická společnost spolu s Mezinárodní společností pro čelistní a obličejovou chirurgii pořádají

K O N G R E S

6.—8. září 1978

PRAHA · ČSSR

Tematika kongresu: **Chirurgická onemocnění maxilofaciální oblasti dětského věku** (s výjimkou rozštěpových vad). Volná sdělení, vědecké filmy, výstavy stomatologických přístrojů, dentálních materiálů a odborné literatury.

Informace: 120 26, Praha 2, Sokolská 31.