

ID: 2012-09-23-T-1673

Материалы доклада

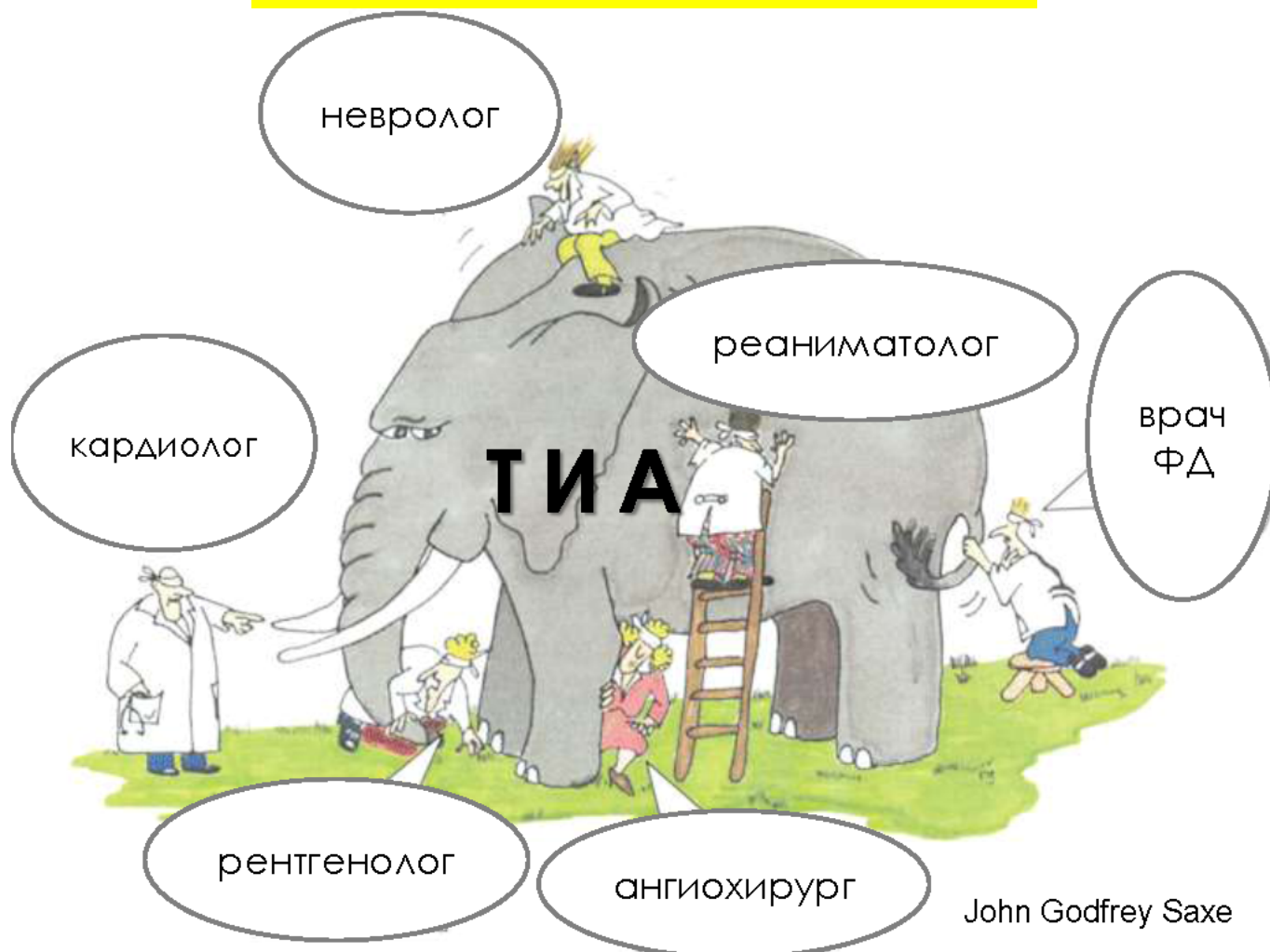
Колоколов О.В., Лукина Е.В.

Транзиторная ишемическая атака: тактика ведения пациентов (взгляд неврологов)*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им.В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова*

Ключевые слова: нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, инсульт, ОНМК, ТИА, ПНМК, ишемический каскад, дифференциальная диагностика, тактика ведения больного, алгоритм, нейропротекция, цитопротекция.

Транзиторная ишемическая атака : тактика ведения пациентов. Взгляд неврологов.

Колоколов О.В., Лукина Е.В.

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им.В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России
кафедра неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова*



Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с.

Практическая кардионеврология / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоякина. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.

Неотложные состояния в неврологии / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: НЦ неврологии, 2009. – 387 с.

Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.

Инсульт: Клин. Руководство / М.Г. Хеннерицци, Ж. Богуславски, Р.Л. Сакко; Пер. с англ.; Под. Общ. Ред. В.И. Скворцовой. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 224 с.

Вторичная профилактика инсульта / В.И. Скворцова, И.Е. Чазова, Л.В. Стаховская. – М.: ПАГРИ, 2002. – 120 с.



European Handbook of Neurological Management / Edited by N. E. Gilhus, M. P. Barnes and M. Brainin. – © Blackwell Publishing Ltd., 2011. ISBN 978-1-405-18533-2

Stroke: Practical Guide for Clinicians / Edited by N.M. Bornstein. – © S. Karger AG, 2009. ISBN 978-3-8055-9099-0

Merritt's Neurology / Edited by L.P. Rowland. – Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005.

Adams and Victor's principles of neurology / Edited by A.H. Ropper, R.H. Brown. – © The McGraw-Hill Companies, Inc., 2005.

<http://www.eso.org/>
<http://www.nlm.nih.gov>
<http://www.medicalnewstoday.com>
<http://emedicine.medscape.com>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
<http://www.medscape.com>



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздравсоцразвития России)

П Р И К А З

от 6 июля 2009 г.

№ 389н

г. Москва

Об утверждении порядка
оказания медицинской помощи больным с острыми
нарушениями мозгового кровообращения

В соответствии со статьей 37.1 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, № 33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2007, № 1, ст. 21) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить:
Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения согласно приложению.

2. Ввести в действие настоящий Приказ на территории субъектов Российской Федерации: Республика Башкортостан; Республика Карелия; Чувашская Республика; Алтайский край; Красноярский край; Ставропольский край; Белгородская область; Воронежская область; Ивановская область; Иркутская область; Сахалинская область; Свердловская область; Республика Коми; Республика Мордовия; Удмуртская Республика; Архангельская область; Курская область; Орловская область; Ростовская область; Рязанская область; Самарская область; Смоленская область; Ульяновская область.

3. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, не указанным в пункте 3 настоящего Приказа, использовать настоящий Приказ при организации оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Министр

Т. Голикова

Зарегистрировано в Минюсте РФ 23 июля 2009 г. № 14399

Приказ Минздравсоцразвития России
№ 389н от 06 июля 2009 г.
«Об утверждении порядка оказания
медицинской помощи больным с острыми
нарушениями мозгового
кровообращения»

Приказ Минздравсоцразвития России
№ 513 от 01 августа 2007 г.
«Об утверждении стандарта
медицинской помощи больным с
инсультом» (стационарная помощь)

Приказ Минздравсоцразвития России
№ 236 от 22 ноября 2004 г.
«Об утверждении стандарта
медицинской помощи больным с
инсультом» (амбулаторно-
поликлиническая помощь)

Распоряжение Правительства РФ № 2199-
р от 7 декабря 2011 г.
«Об утверждении перечня жизненно
необходимых и важнейших
лекарственных препаратов на 2012 год»

Заболеваемость

ИНСУЛЬТЫ

- в мире – до **200** на 100 тыс. населения;
- в США и Европе – до **120** на 100 тыс. населения;
- в России – до **350** на 100 тыс. населения;
- в Саратовской обл. – до **330** на 100 тыс. населения;
- в Саратове – до **300** на 100 тыс. населения.

ТИА:

- в США и Европе – **50-100** на 100 тыс. населения.

WHO, 2001-2006; В.И. Скворцова и др., 2009; Ломакин А.И., 2009; Лукина Е.В., 2009.

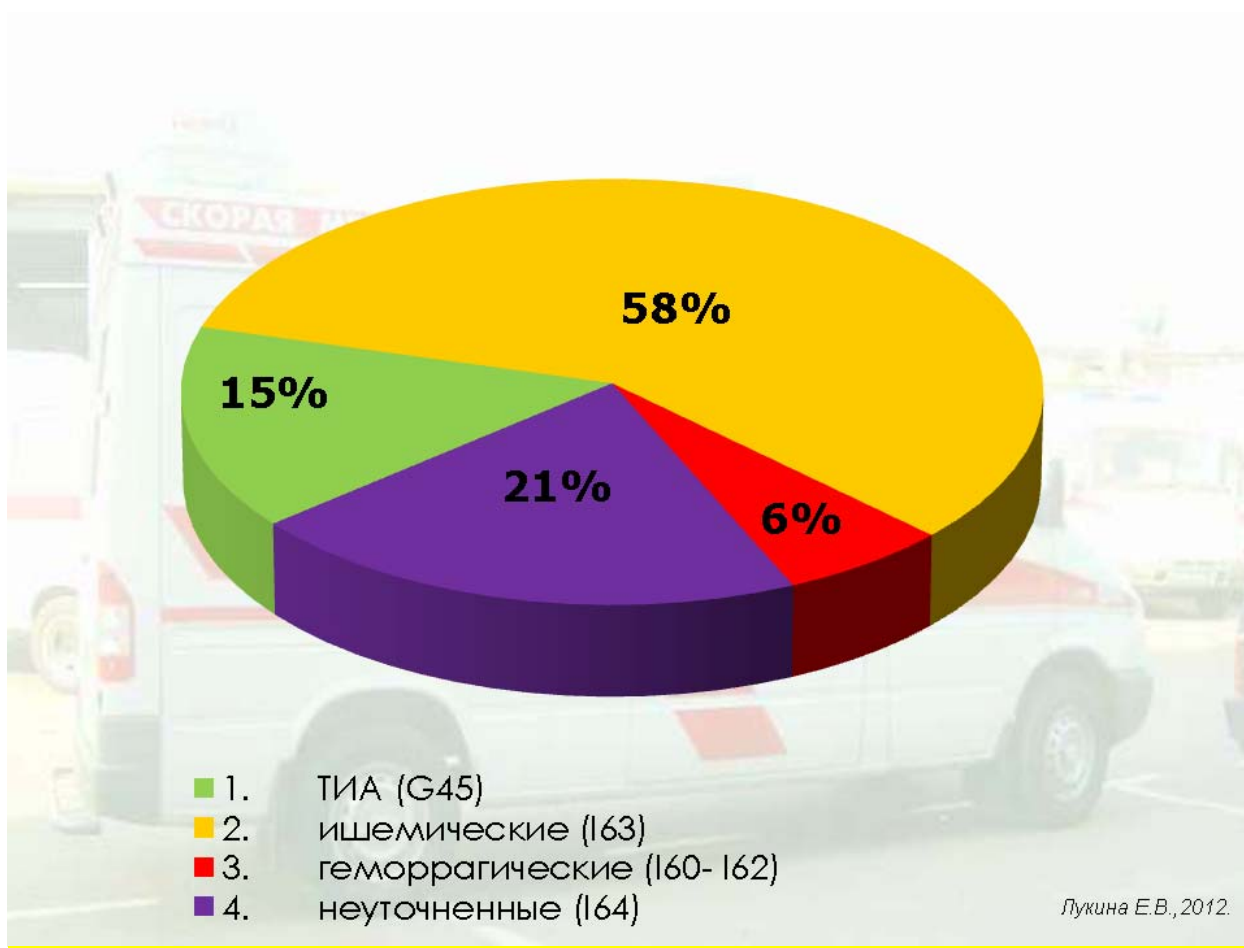
Заболеваемость

ТИА:

- в США и Европе – **50-100** на 100 тыс. населения.
- в Саратове (на 100 тыс. населения):

район	2009	2010	2012
Ленинский	0,99	0,38	0,34
Октябрьский	0,36	0,17	0,37
Заводской	1,16	0,36	0,54
Фрунзенский	3,21	0,66	0,12
Кировский	0,61	0,16	0,35
Волжский	0,47	0,08	1,09

Лукина Е.В., 2012.



Если развилась ТИА...

риск инфаркта головного мозга:

- 4-10% - в первые 2 суток,
- 10-20% - в течение 3 месяцев,
- 24-29% - в течение 5 лет.

ТИА предшествуют инфаркту головного мозга:

- атеротромботическому в 50% случаев,
- кардиоэмболическому – в 10%,
- лакунарному – в 20%.

Смертность

ИНСУЛЬТЫ

- в мире –

до **100** на 100 тыс. населения;

- в США и Европе –

до **50** на 100 тыс. населения;

- в России –

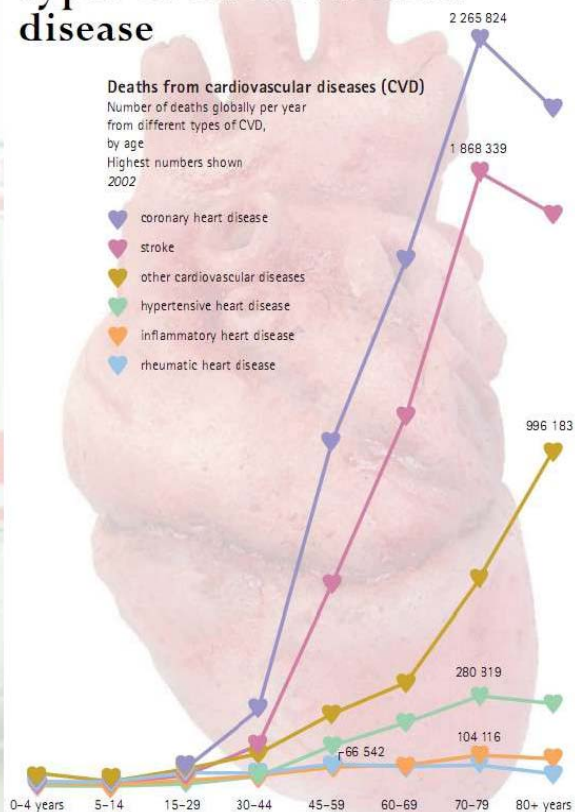
до **175** на 100 тыс. населения;

Types of cardiovascular disease

Deaths from cardiovascular diseases (CVD)

Number of deaths globally per year from different types of CVD, by age
Highest numbers shown 2002

- coronary heart disease
- stroke
- other cardiovascular diseases
- hypertensive heart disease
- inflammatory heart disease
- rheumatic heart disease



ИСХОДЫ ИНСУЛЬТОВ:

- летальный исход:

- в течение I месяца –

до **35%** больных;

- в течение I года –

до **50%** больных (II-III место среди причин смерти);

- инвалидизация –

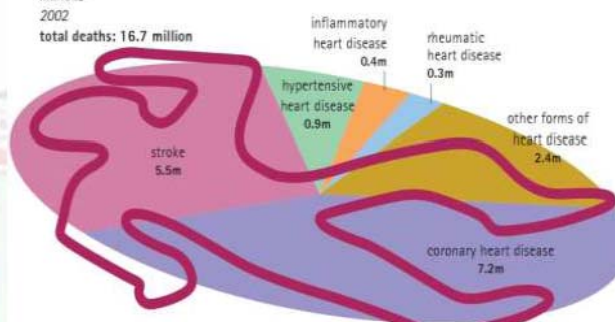
до **92%** выживших (I место среди причин приобретенной инвалидности).

Global deaths from CVD

millions

2002

total deaths: 16.7 million



ТИА —

острое нарушение мозгового кровообращения

с кратковременным (до 24 часов)

нарушением функций головного мозга

в виде очаговой и/или общемозговой

симптоматики

с последующим полным регрессом симптомов

и отсутствием по данным нейровизуализации

признаков инфаркта головного мозга.

ТИА —

критическое состояние,

отличить клинически

от инфаркта головного мозга

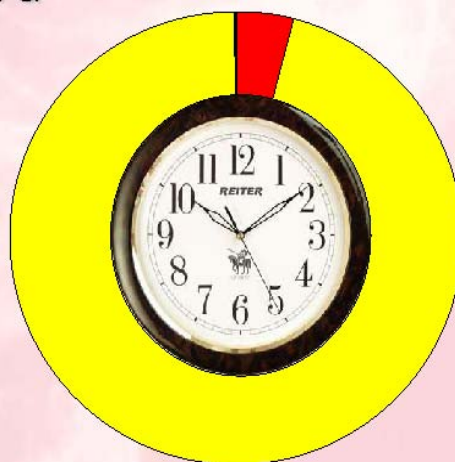
до минования 24 часов

невозможно.

Продолжительность

обычно не более 1 часа,

в среднем – 8-14 мин.



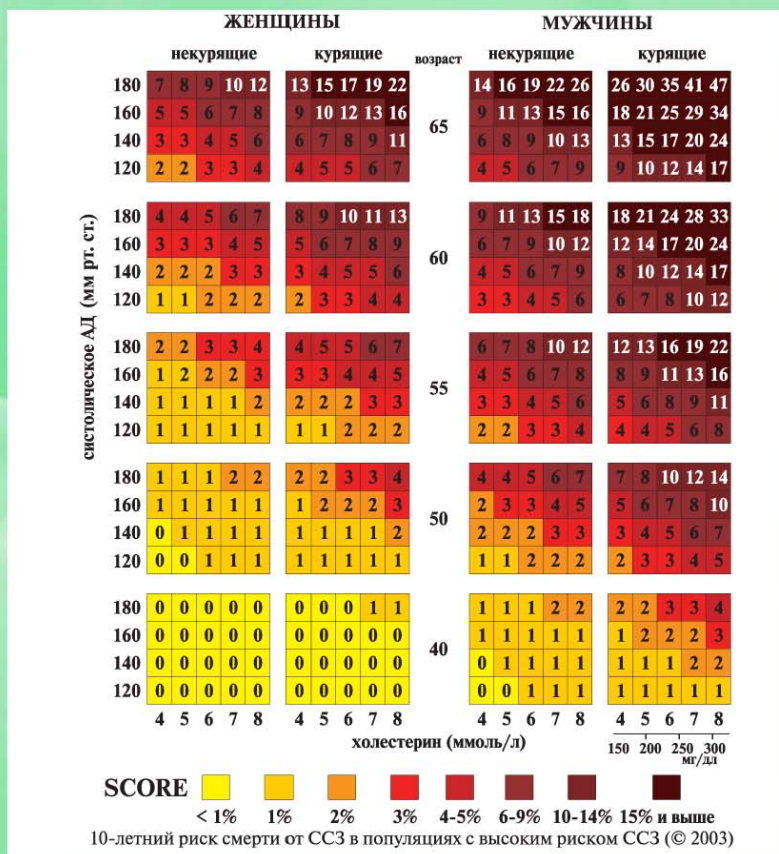
Факторы риска ТИА

1. Артериальная гипертензия.
2. Дислипидемия.
3. Сахарный диабет.
4. Курение.
5. Избыточное употребление алкоголя.
6. Ожирение.
7. Гиподинамия.

Факторы Риска	Ваш Ответ	Балы Риск
Пол:	<input type="radio"/> Мужской <input type="radio"/> Женский	
Возраст:	<input type="text"/> лет	<input type="text"/>
Курите:	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	<input type="text"/> <input type="text"/>
Сахарный диабет:	<input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	<input type="text"/> <input type="text"/>
Артериальное давление:	<input type="text"/> / <input type="text"/> мм рт.ст.	<input type="text"/> <input type="text"/>
Выберите холестерин	<input type="text"/> мг/дл	<input type="text"/> <input type="text"/>
Холестерин ЛВП:	<input type="text"/> мг/дл	<input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="button" value="Посчитать с неполными данными"/> <input type="button" value="Посчитать"/>		
Ваш риск сердечного заболевания в ближайшие 10 лет		<input type="text"/> = <input type="text"/> %
Средний 10-летний риск (в вашей возрастной группе)		= <input type="text"/> %
Минимальный 10-летний риск (в вашей возрастной группе)		= <input type="text"/> %

Факторы Риска	Ваш Ответ	Балы Риск
Пол:	<input type="radio"/> Мужской <input checked="" type="radio"/> Женский	
Возраст:	50 лет	6
Курите:	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет	0 Низкий
Сахарный диабет:	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет	0 Низкий
Артериальное давление:	120 / 70 мм рт.ст.	0 Низкий
Холестерин:	180 мг/дл	0 Низкий
Холестерин ЛВП:	мг/дл	
<input type="button" value="Посчитать с неполными данными"/> <input type="button" value="Посчитать"/>		
Ваш риск сердечного заболевания в ближайшие 10 лет		6 = 5 %
Средний 10-летний риск (в вашей возрастной группе)		= 8 %
Минимальный 10-летний риск (в вашей возрастной группе)		= 5 %

Факторы Риска	Ваш Ответ	Балы Риск
Пол:	<input checked="" type="radio"/> Мужской <input type="radio"/> Женский	
Возраст:	50 лет	3
Курите:	<input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	2 Высокий
Сахарный диабет:	<input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	2 Высокий
Артериальное давление:	160 / 90 мм рт.ст.	3 Очень Высо
Холестерин:	300 мг/дл	3 Очень Высо
Холестерин ЛВП:	мг/дл	
<input type="button" value="Посчитать с неполными данными"/> <input type="button" value="Посчитать"/>		
Ваш риск сердечного заболевания в ближайшие 10 лет		13 = 45 %
Средний 10-летний риск (в вашей возрастной группе)		= 14 %
Минимальный 10-летний риск (в вашей возрастной группе)		= 6 %



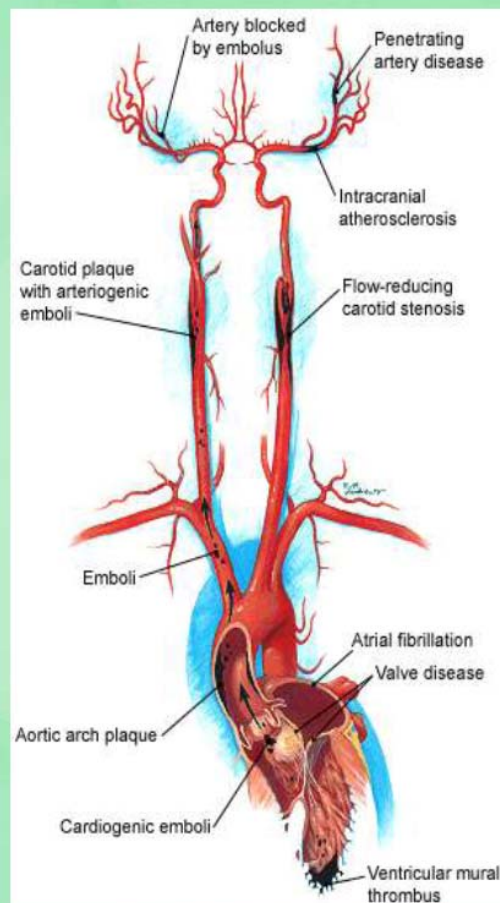
Этиология ТИА

1. Кардиогенная эмболия.

Источники высокого риска эмболии мозговых сосудов

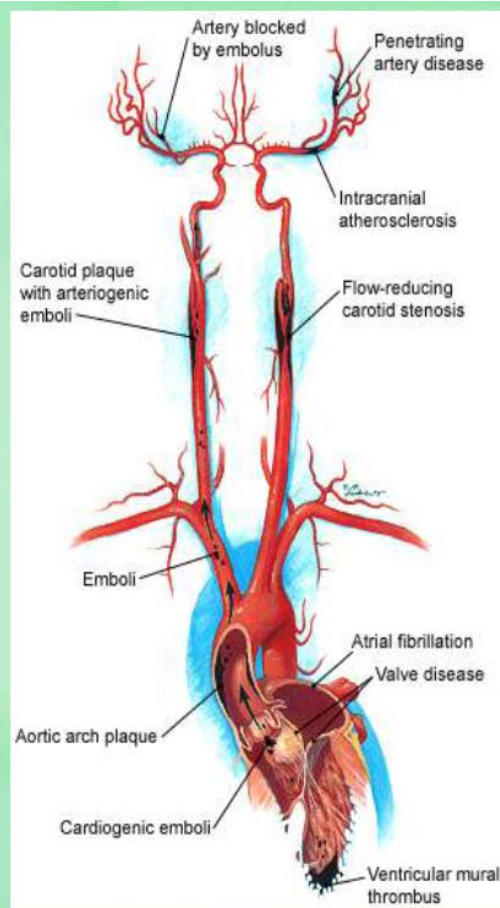
(Adams H.P. et al., 1993):

- Искусственный клапан сердца.
- Митральный стеноз + фибрилляция предсердий,
- Постоянная форма фибрилляции предсердий.
- Тромб левого предсердия.
- Тромб левого желудочка.
- Синдром слабости синусового узла.
- Острый период инфаркта миокарда (до 4 недель).
- Дилатационная кардиомиопатия.
- Акинезия левого желудочка.
- Миксома предсердия.
- Инфекционный эндокардит.



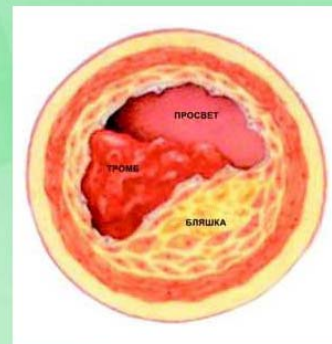
Источники умеренного риска эмболии мозговых сосудов

- Проплапс митрального клапана.
- Кальцификация митрального клапана.
- Митральный стеноз без фибрилляции предсердий.
- Незаращение овального отверстия.
- Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.
- Небактериальный тромботический эндокардит.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Инфаркт миокарда (от 4 недель до 6 мес).



2. Атеросклероз сонной, позвоночной артерий и крупных ветвей бассейна этих артерий.

- Артерио-артериальная эмболия.
- Симптомный каротидный стеноз (более 50% просвета артерии), гемодинамически значимый.



3. Коагулопатии.

4. Ангиопатии.

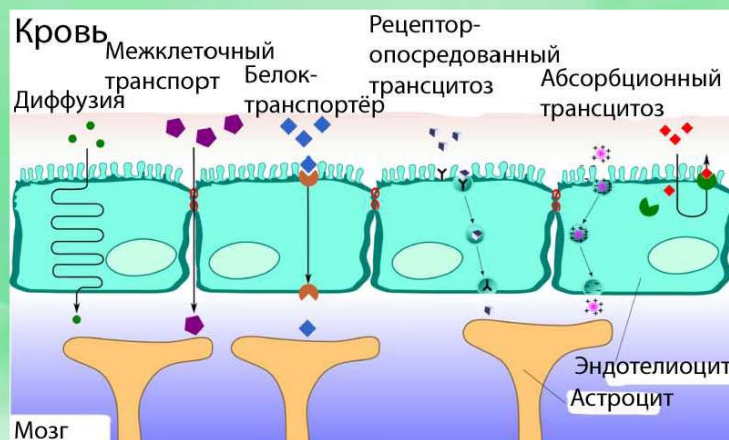
5. Аномалии развития сонной, позвоночной артерий (перегиб, удвоение, гипо- или аплазия церебральных артерий), коарктация аорты.

6. Экстравазальная компрессия позвоночных артерий патологически измененными шейными позвонками.

7. Диссекция сонной или позвоночной артерии.

8. Употребление симпатомиметиков (кокаина и др.).

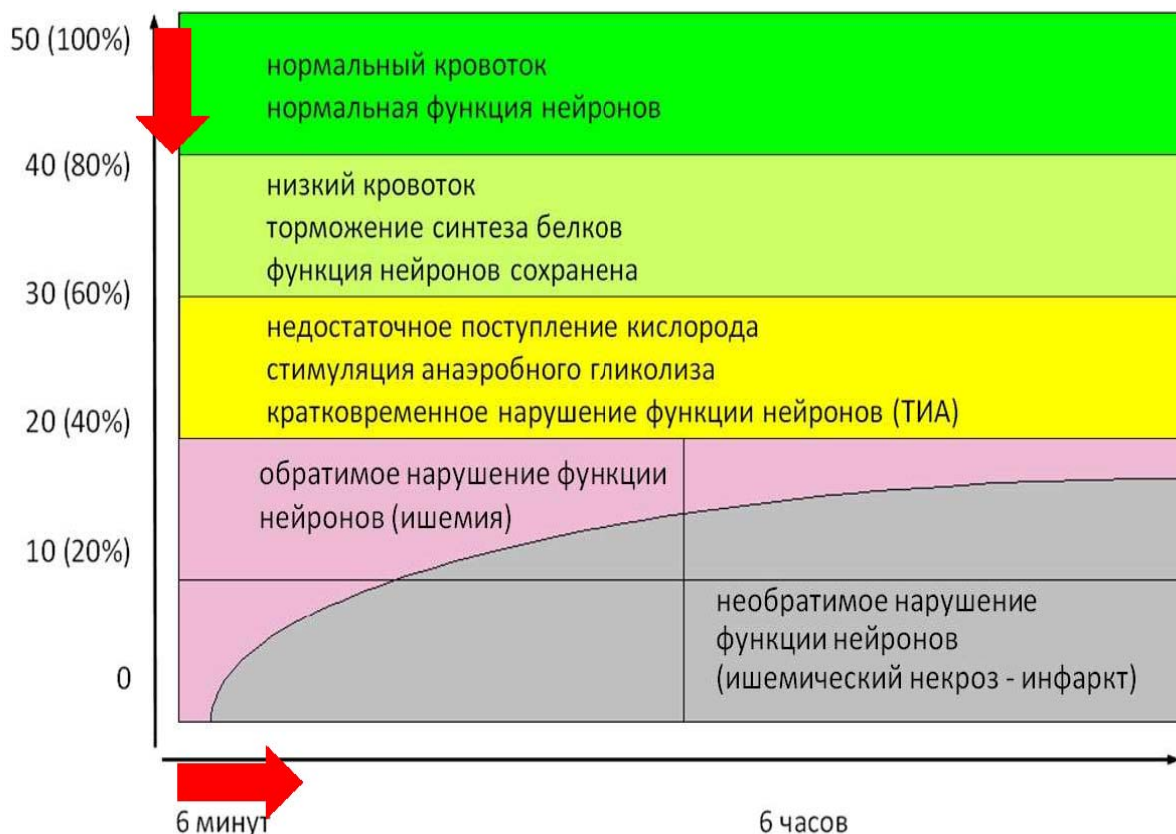
Патогенез ТИА



Для метаболического обеспечения мозга развита мощная система кровообращения:
через 100 грамм мозговой ткани за 1 минуту протекает 53-55 мл крови.

Ткань мозга наиболее чувствительна к гипоксии!

МК (мл / 100 г / мин) (%)



Ишемический каскад биохимических реакций

- 1 этап - снижение кровотока (ишемия);
- 2 этап - нарушение энергоснабжения клеток и развитие оксидантного стресса;
- 3 этап - нарушение внутриклеточного ионного обмена и структурной целостности мембран;
- 4 этап - глутаматная «эксайтотоксичность»;
- 5 этап - активация внутриклеточных ферментов;
- 6 этап - экспрессия генов;
- 7 этап - "отдаленные" последствия ишемии (реакции местного воспаления, микро-васкулярные нарушения);
- 8 этап - гибель клеток.

Процессы клеточно-тканевого повреждения в зоне пenumбры при ишемическом инсульте

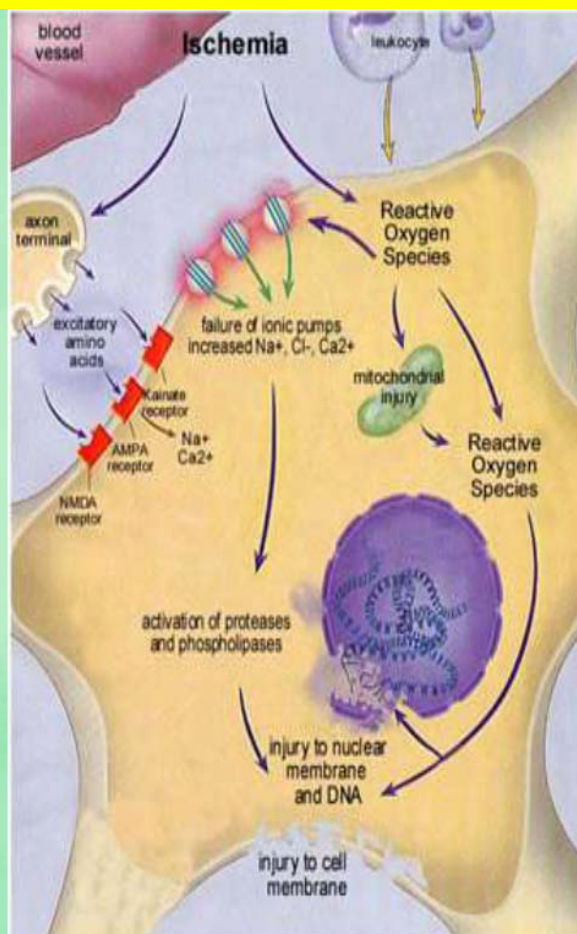
0-3 ч — энергетический дефицит;

3-6 ч — лактат-ацидоз;
глутаматная эксайтотоксичность;
нарушение Ca^{++} гомеостаза;

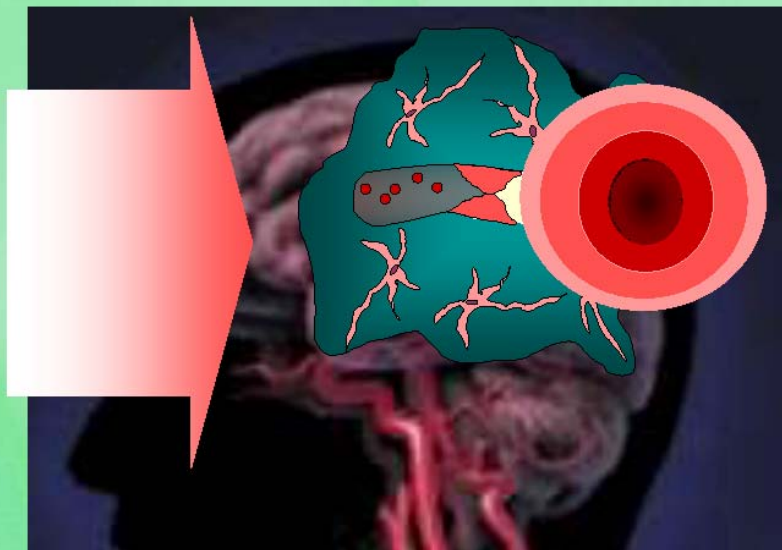
12-36 ч — оксидантный стресс,
воспаление;

48-72 ч — апоптоз;

> 72 ч — необратимые
морфофункциональные
изменения в веществе мозга.



Механизмы ТИА

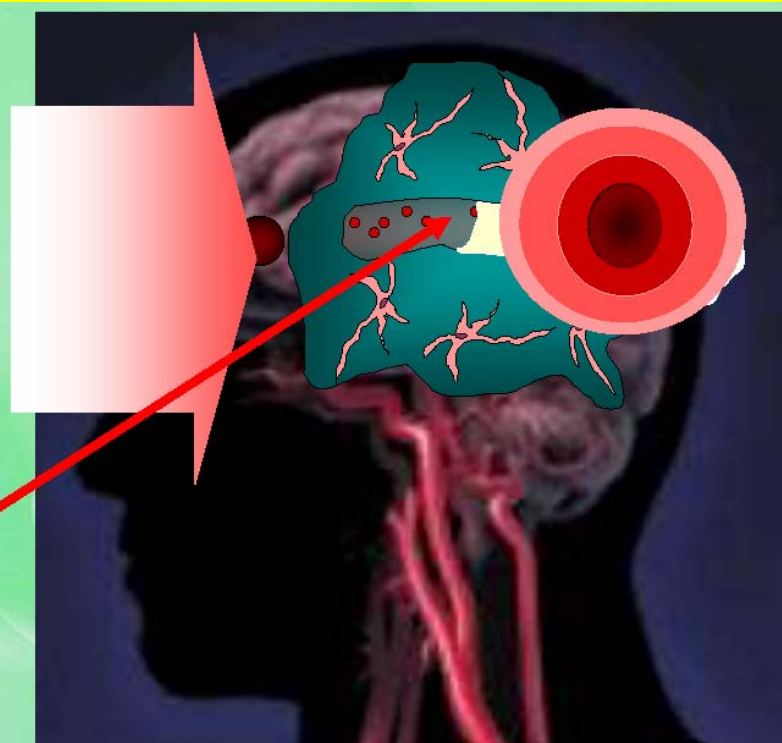
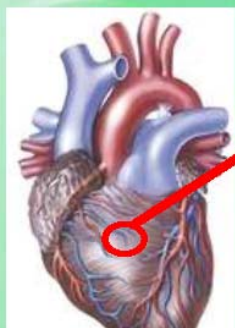


1. Атеротромботический

атеросклеротическая бляшка → тромб → сужению просвета
артерии

+ отрыв тромба → артерио-артериальная эмболия
церебральных сосудов

Механизмы ТИА



2. Кардиоэмболический

тромб в полостях и клапанном аппарате сердца →
эмболия церебральных сосудов.

Механизмы ТИА

3. Гемодинамический

падение системного АД + симптомный гемодинамически значимый стеноз (более 50% просвета) крупных экстра- и интрацеребральных артерий → гипоперфузия.

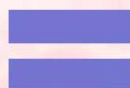
Причины падения АД:

- Ортостатическая гипотензия.
- Глубокий сон.
- Физическая нагрузка.
- Кашель.
- Гипервентиляция.
- Передозировка гипотензивных препаратов.
- Инфаркт миокарда.
- Нарушения ритма сердца.
- Гиповолемия.
- Снижение минутного объема сердца.

•transient cerebral ischemic attack (transient ischemic attack, mini-stroke, micro-stroke)
(<24 h? <1h?)

•minor non-disabling stroke (stroke with spontaneous recovery, reversible ischemic neurologic deficit)
(<3 days? <7 days?)

•silent stroke



•транзиторная ишемическая атака
(<24 часов)

•МАЛЫЙ ИНСУЛЬТ
(<21 дня)

•АСИМПТОМНЫЙ ИНСУЛЬТ

Классификация ТИА

G45	Transient cerebral ischaemic attacks and related syndromes <i>Excl.:</i> neonatal cerebral ischaemia (P91.0)
G45.0	Vertebro-basilar artery syndrome
G45.1	Carotid artery syndrome (hemispheric)
G45.2	Multiple and bilateral precerebral artery syndromes
G45.3	Amaurosis fugax
G45.4	Transient global amnesia <i>Excl.:</i> amnesia NOS (R41.3)
G45.8	Other transient cerebral ischaemic attacks and related syndromes
G45.9	Transient cerebral ischaemic attack, unspecified Spasm of cerebral artery Transient cerebral ischaemia NOS

Классификация ТИА

G45. Транзиторные церебральные ишемические атаки (ТЦИА) и родственные синдромы

G45.0 Синдром вертебробазилярной артериальной системы.

G45.1 Синдром сонной артерии (полушарный).

G45.2 Множественные и двусторонние синдромы прецеребральных артерий.

G45.3 Преходящая слепота.

G45.4 Транзиторная глобальная амнезия.

G45.8 Другие ТЦИА и родственные синдромы

G45.9 ТЦИА, неуточненная.

*спазм церебральных артерий
транзиторная церебральная ишемия*

FAST test

(The Stroke Association)

FACIAL weakness: Can the person smile? Has their mouth or eye drooped?

ARM weakness: Can the person raise both arms?

SPEECH problems: Can the person speak clearly and understand what you say?

TIME to call 999.

Слабость мышц лица: Может

ли человек улыбаться? Имеется ли асимметрия углов рта или глаз?

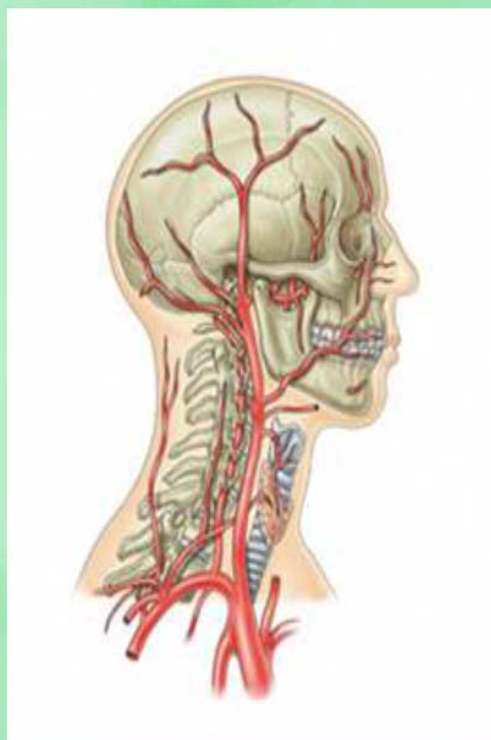
Слабость мышц рук: Может ли человек поднять обе руки?

Проблемы с речью: Может ли человек говорить ясно и понимать, что Вы говорите?

Время звонить в «**скорую помощь**».

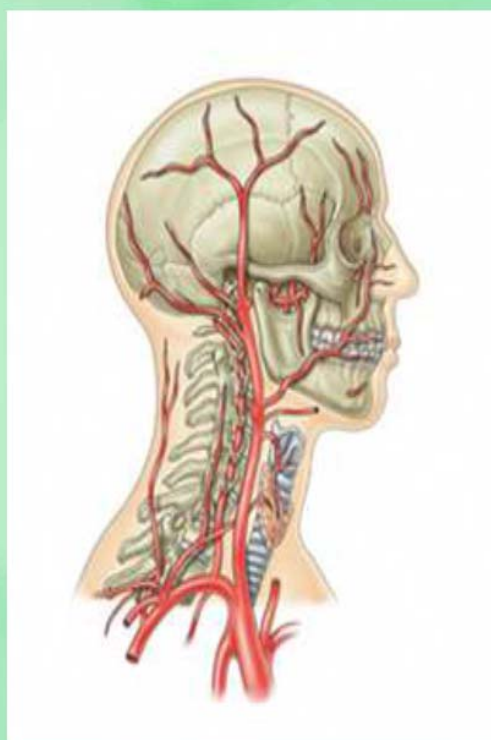
Признаки ТИА в каротидном бассейне

- Кратковременная слепота / снижение зрения на один глаз.
- Оптико-пирамидный синдром (снижение зрения на один глаз + контралатеральный гемипарез).
- Центральный монопарез, реже – гемипарез.
- Центральный парез мимической мускулатуры.



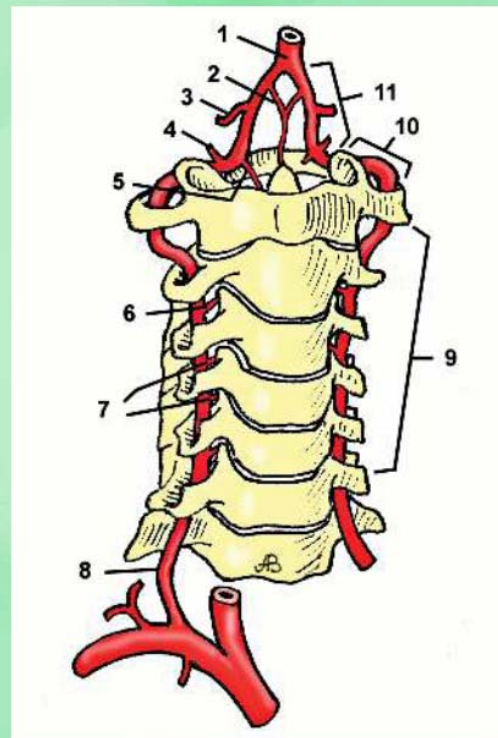
Признаки ТИА в каротидном бассейне

- Гипестезия по корковому типу, реже – гемигипестезия.
- Афазия, апраксия.
- Парциальные эпилептические приступы.
- Нарушение поведения.
- Нарушение памяти.



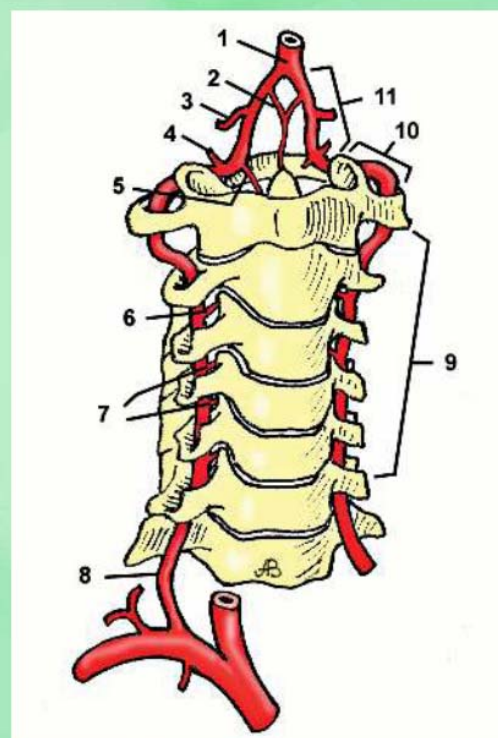
Признаки ТИА в ВБ бассейне

- Вертиго
- Атаксия
- Диплопия
- Периферический парез мимической мускулатуры.
- Снижение слуха.
- Бульбарный синдром.
- Альтернирующие синдромы.



Признаки ТИА в ВБ бассейне

- Кортиковая слепота, фотопсии, метаморфопсии, дефекты полей зрения, мерцающая скотома.
- Дроп-атаки (приступы резкой мышечной гипотонии и обездвиженности без утраты сознания).
- Нарушения памяти.
- Психотические расстройства.



Задачи диагностики при ТИА

1. Исключить инфаркт мозга в первые 3 часа от начала ТИА.
2. Исключить иные заболевания, имеющие сходную с ТИА клиническую картину.
3. Установить этиологию ТИА
(дифференцировать:
 - эмболические или неэмболические ТИА?
 - ТИА при каротидном или вертебральном стенозе?
4. Начать адекватную профилактику инфаркта головного мозга.

Диагноз ТИА обычно устанавливают
ретроспективно, поскольку в
большинстве случаев симптоматика
регрессирует самопроизвольно до
осмотра невролога.

Дифференциальная диагностика

1. Инсульт.
2. Опухоль головного мозга.
3. Внутрочерепная гематома.
4. Парциальная эпилепсия (паралич Тодда).
5. Обморок.
6. Мигрень.
7. Демиелинизирующее заболевание.
8. Гипервентиляционный синдром.
9. Конверсионное расстройство.
10. Антифосфолипидный синдром.
11. Гипогликемия.

Госпитализация

Показания:

- ТИА > 1 часа (больной успевает обратиться за помощью),
- по окончании первой в жизни ТИА прошло < 48 часов,
- повторная ТИА ,
- симптомный каротидный стеноз (более 50%),
- заболевание сердца, которое может быть источником кардиогенной эмболии,
- признаки гиперкоагуляции,
- в анамнезе – тромбоемболия легочной или каких-либо других артерий (глазных, коронарных, мезентериальных, периферических), тромбоз вен.

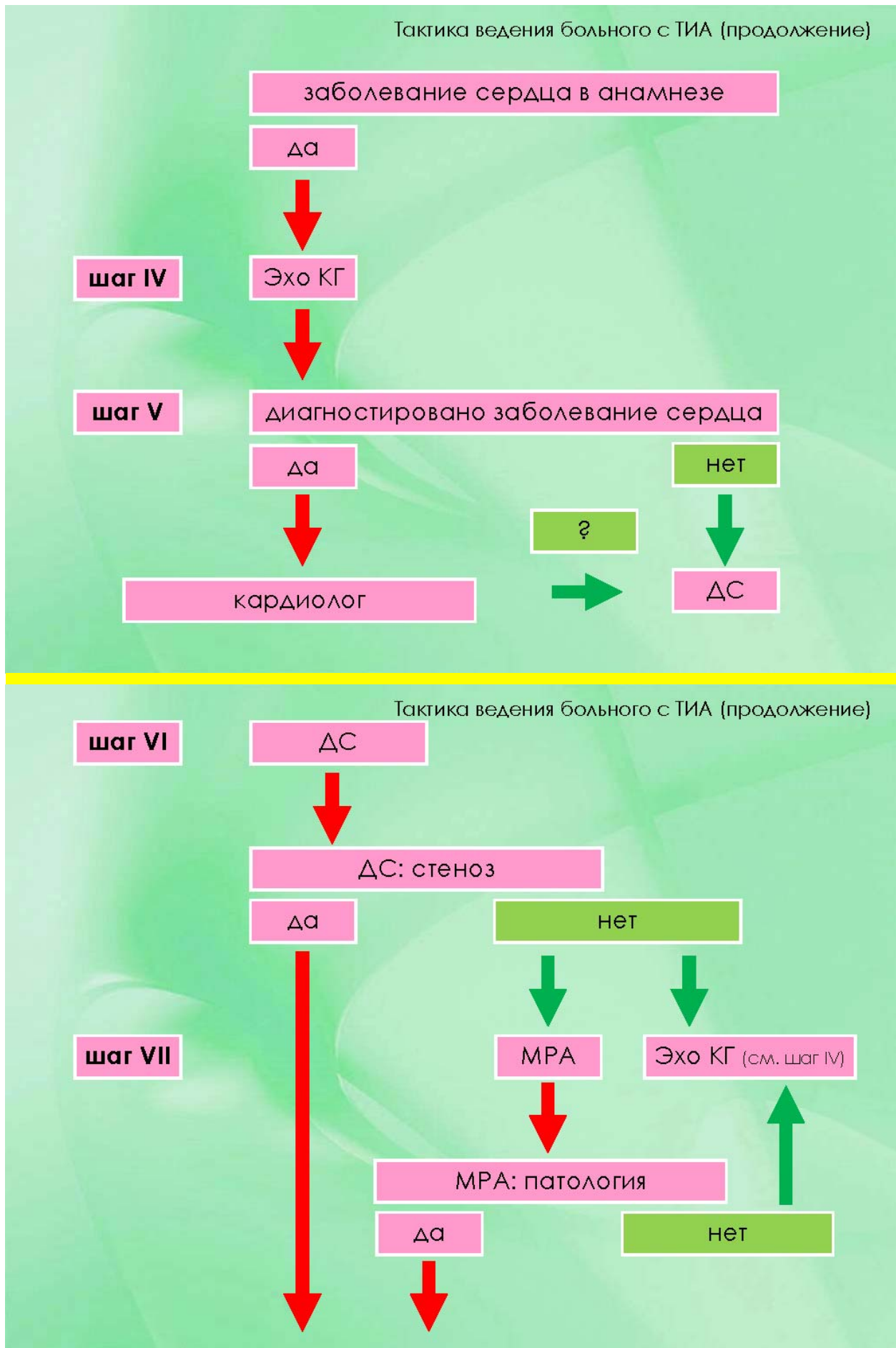
До завершения ПНМК тактика ведения больного ТИА не отличается от инсульта.

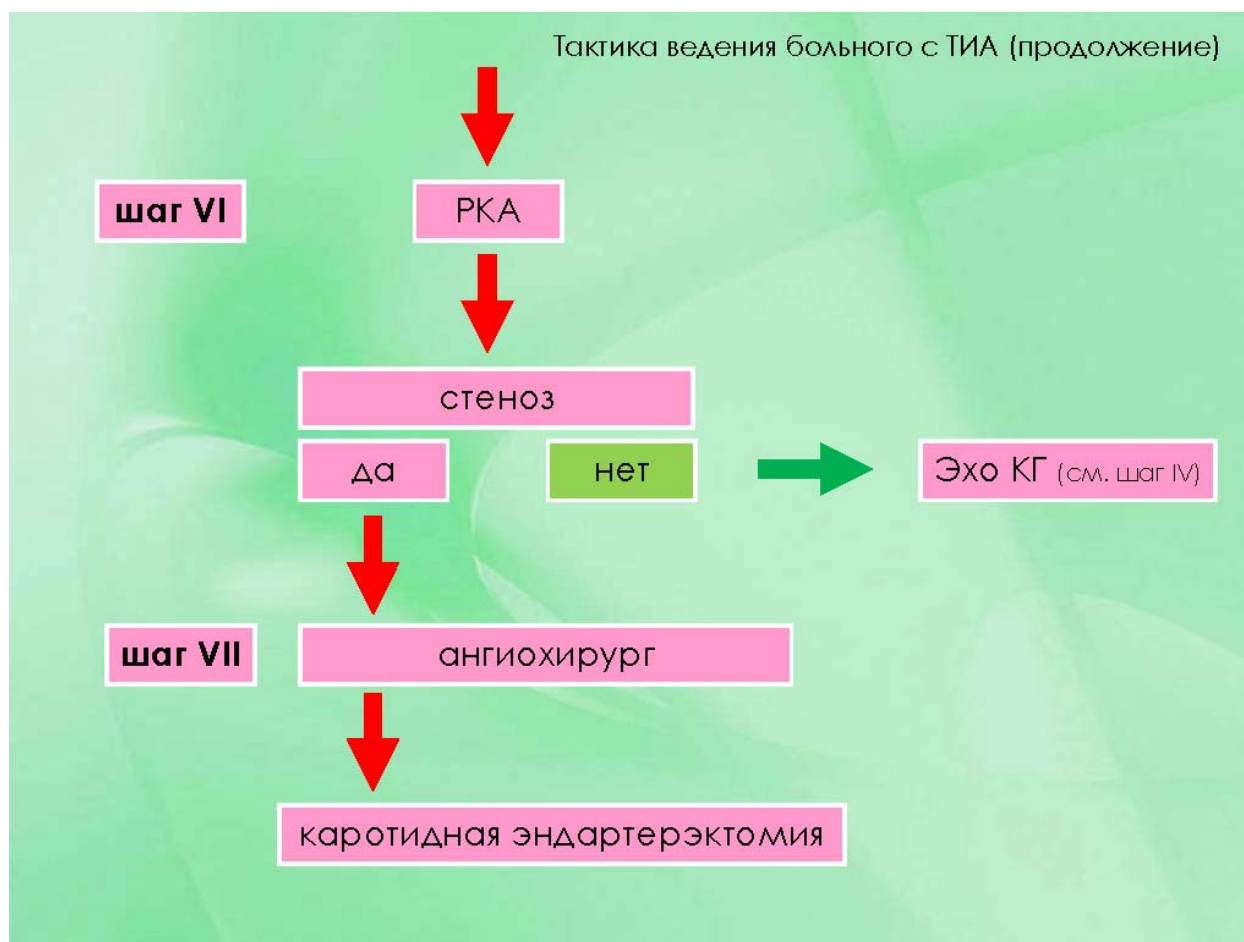
Если с момента окончания ТИА прошло > 48 часов и состояние больного удовлетворительно – амбулаторное обследование (в течение 12 часов): МРТ, ЭКГ, ДС и ЭхоКГ.

Если повторная атака в период обследования (12 часов) – госпитализировать.

Тактика ведения больного с ТИА







Другие исследования

- ЭКГ
- формула крови
- электролиты плазмы крови, креатинин.
- Гематокрит, вязкость крови, протромбиновое время, МНО (международное нормализованное отношение), осмолярность сыворотки, содержание фибриногена, агрегация тромбоцитов и эритроцитов,
- Глюкоза крови.
- Липиды крови.
- Антифосфолипидные антитела.

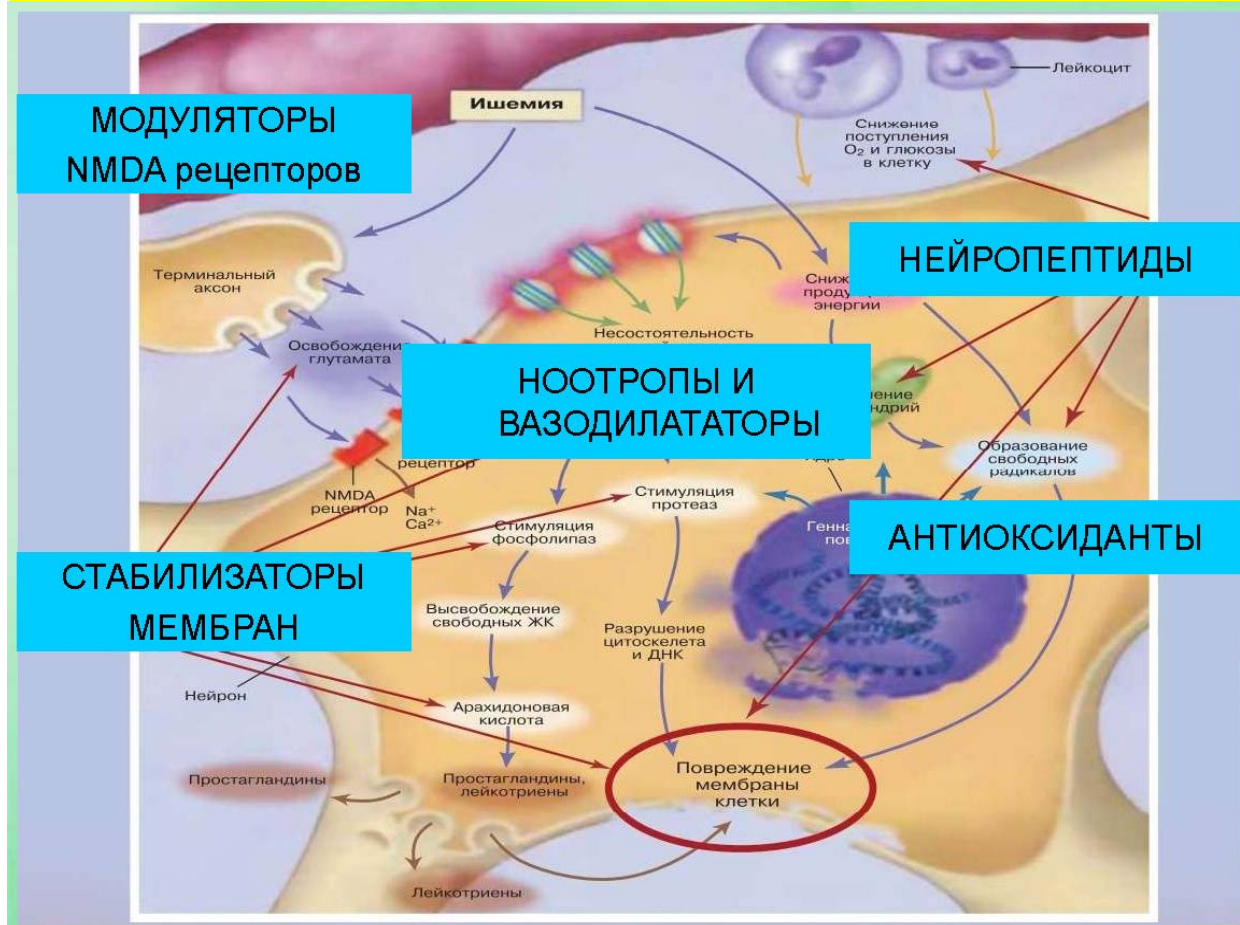
Тактика лечения

Пока не исключен инсульт – тактика не отличается от инсульта.

При исключении инсульта – амбулаторное лечение.

Основные направления лечения:

1. Обеспечение адекватной перфузии мозговой ткани.
2. Цитопротективная терапия.



Цитопротекция

Принципы выбора препарата:

- наличие доказательной базы,
- отсутствие побочных эффектов (особенно кардиотропных),
- включение в стандарты,
- включение в список ЖНВЛС,
- возможность использования в амбулаторных условиях,
- комплаентность.

Нейропептидные препараты

- **актовегин** 400-800 мг/сут в/в инфузия, курс 10 дней →
200 мг внутрь по 1-2 др. × 3 раза в день, курс 4-6 недель.
- **кортексин** 10 мг в/м, курс 10 дней.
- **ноопепт** 10 мг внутрь по 1 таб. × 2-3 раза в сут., курс 2 мес.
- **церебролизин** 10-30 мл/сут в/в инфузия, курс 10 дней.

Холиномиметики

- **холина альфосцерат** (глиатилин, церебро, церетон)

до 1000 мг/сут. утром в/в инфузия, курс 15-20 дней →

внутри до 1200 мг/сут. в I половине дня, курс 6 месяцев,

- **цитиколин** (цераксон) до 2000 мг/сут. в/в инфузия × 7 дней →

внутри до 600 мг/сут., курс 4-6 недель .

Антиоксиданты

- **мексидол** до 500 мг (10мл) /сут., в/в инфузия, курс до 14 дней

→ внутри до 500 мг/сут., курс 2-6 недель,

- **тиоктовая кислота** (берлитион, тиоктацид) до 600 мг/сут.,

в/в инфузия, курс 15-30 дней → внутри до 600 мг/сут.,

курс до 3 месяцев,

- **цитофлавин** до 20 мл/сут., в/в инфузия, курс 5-10 дней →

внутри до 4 таб./сут., курс 28 дней.

Ноотропы

- **аминалон** до 3750 мг/сут.,
- **винпоцетин** (кавинтон) до 30 мг/сут.,
- **гинкго билоба** (танакан, витрум мемори) до 240 мг/сут.,
- **глицин** до 700 мг/сут.,
- **гопантеновая кислота** (пантокальцин, пантогам) до 3000 мг/сут.,
- **пентоксифиллин** (вазонит, трентал и др.) до 1200 мг/сут.,
- **пикамилон** до 300 мг/сут.,
- **пирацетам** до 10000 мг/сут.,
- **пиритинол** (энцефабол) до 900 мг/сут.,
- **фенотропил** до 300 мг/сут. и др.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БИОДОСТУПНОСТЬ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

КОМПЛАЕНТНОСТЬ

	включен в ЖНВЛС	включен в стандарты
актовегин		
кортексин		
ноопепт		
семакс		
церебролизин		
аминалон		
глицин		
пирацетам (ноотропил)		
пикамилон		
фенотропил		
пентоксифиллин (вазонит)		
винпоцетин (кавинтон)		
нимодипин (нимотоп)		
гинкго билоба (танакан)		
тиоктовая кислота (берлитион)		
мексидол		
цитосфлавин		
холина альфосцерат (глиатилин)		
цитиколин (цераксон)		

Профилактика

- при некардиоэмболических ТИА – антиагреганты,
- при кардиогенных эмболиях – антикоагулянты и (или) антиагреганты.

Коррекция факторов риска ишемического инсульта:

- артериальной гипертензии,
- гиперхолестеринемии,
- заболеваний сердца,
- сахарного диабета.

