Universiteit Leiden
The Netherlands

# Cardiovascular effects of thoracic epidural anaesthesia

Wink, J.

**Citation**
Wink, J. (2019, May 9). *Cardiovascular effects of thoracic epidural anaesthesia*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/72411

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: Leiden University Non-exclusive license
Downloaded from: https://hdl.handle.net/1887/72411

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/72411 holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author**: Wink, J.
**Title**: Cardiovascular effects of thoracic epidural anaesthesia
**Issue Date**: 2019-05-09

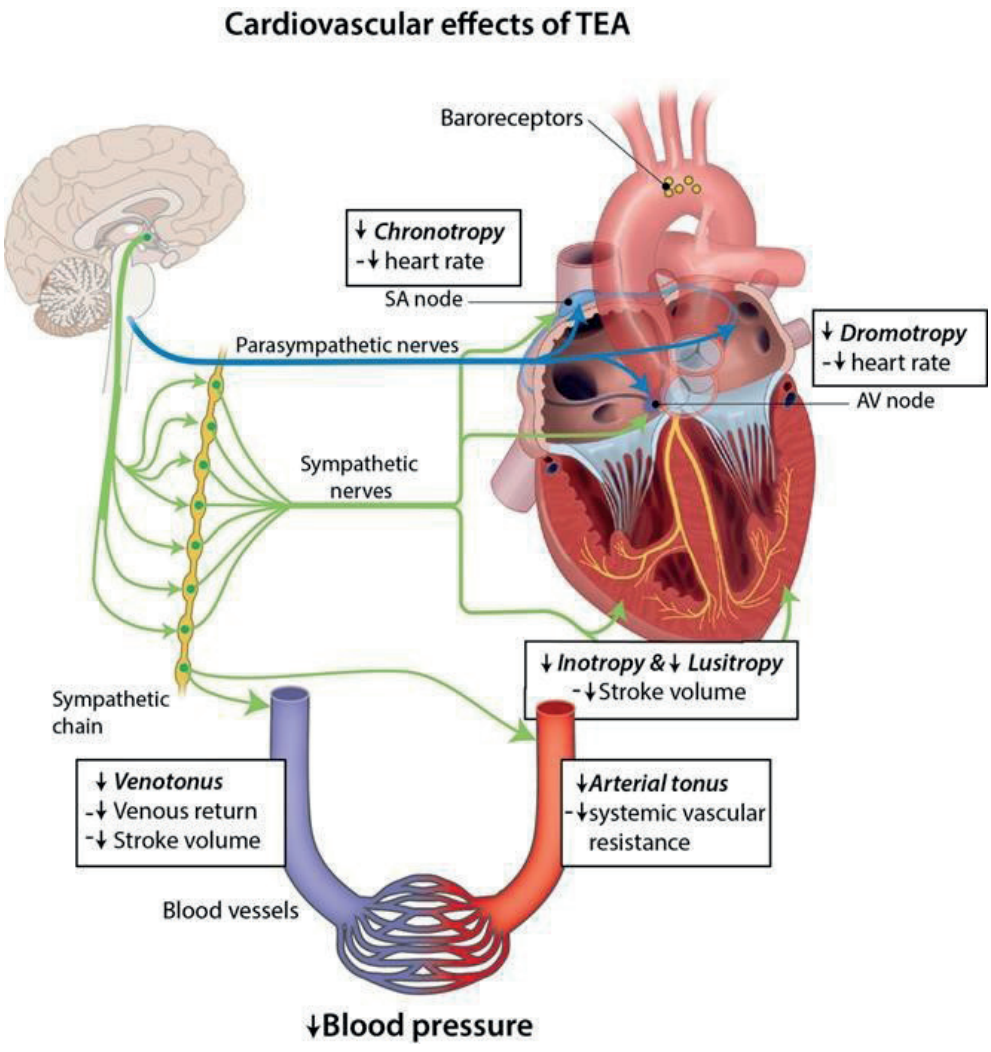
Chapter 10

# Nederlandse samenvatting

## Samenvatting

### Algemene inleiding

Thoracale epidurale anesthesie (TEA) resulteert in uitstekende pijnstilling en wordt als zodanig vaak toegepast bij hart- en longoperaties en bovenbuik chirurgie. Epidurale toediening van een lokaal anestheticum resulteert in zowel blokkade van sensorische en motorische zenuwvezels als ook in blokkade van de sympathische zenuwvezels (**Hoofdstuk 1**). Blokkade van de sensorische zenuwvezels resulteren in verdoving van de lichaamsdelen die door die zenuwen worden verzorgd. De cardiovasculaire bijwerkingen tijdens epidurale anesthesie worden veroorzaakt door blokkade van sympathische zenuwvezels. TEA waarbij de sympathische neuronen van de bovenste thoracale spinale segmenten (hoge-TEA, T1-T5) worden geblokkeerd, kan leiden tot vermindering van de hartfrequentie (chronotropie), kracht waarmee het hart samentrekt (contractiliteit), snelheid van myocard relaxatie (lusitropie) en prikkelgeleiding van het atrioventriculaire systeem (dromotropie). Daarnaast kan hoge-TEA resulteren in verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), maar dit effect lijkt beperkt[1;2]. Blokkade van de sympathische vezels in de lage thoracale regio (lage-TEA, T6-L1) resulteert in een verminderde vaattonus van de arteriële en veneuze vaten, afname van de systemische vaatweerstand, ophoping en redistributie van bloed naar het splanchnisch vaatbed met uiteindelijk afname van de vulling (preload) van het hart[3]. Het splanchnisch vaatbed heeft een grote volume capaciteit voor bloed, die als buffer dient om veranderingen in het circulerend volume op te vangen[4]. Door middel van vasoconstrictie (vernauwing van de bloedvaten), geïnduceerd door sympathische stimulatie, kan deze buffer worden aangesproken en zal bloed worden gedistribueerd naar de systemische circulatie.




**Figuur 1.** Cardiovasculaire effecten van sympathische blokkade door thoracale epidurale anesthesie (TEA).

De door inductie van TEA veroorzaakte veranderingen in vaattonus en hartfunctie leiden tot vermindering van de hoeveelheid bloed die het hart per minuut uitpompt (cardiac output,CO) en systemische vaatweerstand (SVR), uiteindelijk resulterend in verlaging van de bloeddruk (Figuur 1). De cardiovasculaire status en de sympathicotonus van de patiënt voor inductie van TEA, zijn bepalend voor de intensiteit van de cardiovasculaire bijwerkingen. Daarnaast heeft de uitgebreidheid van de neurale blokkade (aantal verdoofde spinale segmenten) invloed op het ontstaan en de ernst van de cardiovasculaire bijwerkingen. Ook leeftijd kan van invloed zijn op de ernst van de cardiovasculaire effecten na TEA. Veroudering gaat gepaard met structurele en functionele veranderingen in anatomie en fysiologie waardoor de cardiovasculaire effecten van

TEA bij ouderen kunnen veranderen (**Figuur 3, hoofdstuk 1**). Kennis van en inzicht in deze door veroudering veroorzaakte effecten kunnen bijdragen tot een betere anesthesiologische zorg voor ouderen. Vanuit een klinisch oogpunt is het dan ook belangrijk om te onderzoeken of leeftijd invloed heeft op de door TEA veroorzaakte neurale blokkade en cardiovasculaire bijwerkingen.
Het doel van het onderzoek was het bepalen van de bijwerkingen van TEA op het hart en de bloedsomloop (circulatie). De effecten van TEA op het hart en de circulatie werden zowel tijdens rust als gedurende omstandigheden van stress (zoals tijdens operatie of inspanning) onderzocht.

## Anatomie en Fysiologie

### Anatomie

In hoofdstuk 3 is de literatuur bestudeerd betreffende de humane anatomie van cardiale sympathische innervatie. Zowel de cardiale sympathische innervatie vanaf het brein tot het hart alsmede de embryogenese van het cardiale autonome zenuwstelsel werd in dit hoofdstuk beschreven. Toename van de sympathicotonus speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in het ontstaan van hartritmestoornissen en hartfalen. Nieuwe behandelingsmethoden voor hartritmestoornissen en hartfalen zijn op basis van het blokkeren van de cardiale sympathische zenuwvezels. Zoals eerder beschreven kan TEA ook leiden tot blokkade van sympathische zenuwvezels. Van belang is dat voor het gericht blokkeren van de cardiale sympathische innervatie (T1-T5) grondige kennis van de locatie en distributie van de cardiale sympathische zenuwvezels onontbeerlijk is. Echter, hierover bestaat nog geen consensus.
Aangenomen wordt dat de preganglionaire cardiale sympathische neuronen hun oorsprong hebben in de spinale segmenten T1-T5. Echter, cervicale spinale segmenten (C8) en thoracale spinale segmenten lager dan T5 bevatten hoogstwaarschijnlijk ook preganglionaire cardiale sympathische neuronen. Dit zou betekenen dat voor het volledig blokkeren van alle cardiale sympathische zenuwvezels door TEA een uitgebreider neuraal blok nodig is. Naast discussie over welke spinale segmenten betrokken zijn bij de cardiale sympathische innervatie is er eveneens discussie over welke niveaus van de sympathische grensstreng en welke cervicale ganglia naast het ganglion stellatum betrokken zijn bij de transmissie van sympathische signalen. Deze informatie zou mogelijk relevant kunnen zijn voor procedures waarbij gericht de cardiale sympathische innervatie wordt geblokkeerd, zoals bij ganglion stellatum of paravertebrale blokkade. Er is onduidelijkheid over de compositie van cardiale zenuwen rond het hart en over de exacte bijdrage van de nervus vagus aan de innervatie van de kamers in mensen.

**Fysiologie**

Hoofdstuk 4 beschrijft een overzichtsartikel (review) naar de cardiovasculaire effecten van TEA. Studies werden geïncludeerd als hierin de cardiovasculaire bijwerkingen van TEA werden beschreven en duidelijk was dat de cardiale sympathische zenuwvezels (T1-T5) waren betrokken in de neurale blokkade door TEA. Dit review laat een aantal experimentele studies zien die aangetoond hebben dat TEA een gunstig effect heeft op de postoperatieve outcome en bovendien cardioprotectief kan zijn. Toepassing van TEA bij patiënten voor cardiale chirurgie heeft echter nog niet geleid tot bewezen betere cardiale outcome[5]. Daarentegen zijn er studies die het toepassen van TEA bij hoog-risico patiënten associëren met een toename van cardiovasculaire problemen[6;7]. Onderliggende mechanismen voor nadelige effecten van TEA zijn echter onduidelijk en speculatief, net zoals welke karakteristieken een patiëntgroep maakt dat ze minder baat hebben bij TEA. Recente studies in dieren[8;9] en mensen[10] hebben meer inzicht gegeven in de complexe interactie tussen sympathicolyse door TEA en cardiovasculaire homeostase. Door deze recente onderzoeken welke gebruik maakten van moderne meetmethoden is duidelijk geworden dat sympathicolyse door hoge-TEA resulteert in verminderde contractiliteit van zowel de linker- als de rechterkamer. Deze directe effecten van TEA op de contractiliteit van het hart worden in gezonde mensen goed verdragen vanwege de gelijktijdige arteriële vasodilatatie. De arteriële vasodilatatie (verwijding van bloedvaten) vermindert de afterload (weerstand) voor het hart, wat resulteert in een vergemakkelijkte ejectie van bloed door het hart. Hierdoor zullen, zolang het hart van voldoende preload blijft voorzien, de globale pompfunctie en CO tijdens TEA niet afnemen. De arteriële vasodilatatie en daarmee afterload verlaging zoals die optreedt voor de linkerkamer zal echter niet gebeuren voor de rechterkamer. Directe afname van de kamer contractiliteit door TEA zal dus eerder invloed hebben op de pompfunctie van rechter- dan van de linkerkamer. Voor de anesthesiologische behandeling van patiënten met al bestaande of met risico op verminderde rechterkamer functie en/of verhoogde druk in de longslader, is het raadzaam de directe effecten van TEA in het achterhoofd te houden. Mochten zich cardiovasculaire problemen voordoen rond de operatie dan kan worden overwogen om TEA tijdelijk of definitief te staken en eventueel over te gaan op een alternatieve vorm van pijnstilling.

## Centrale neurale blokkade

**Effect van leeftijd op neurale blokkade en cardiovasculaire veranderingen**

In hoofdstuk 5 werden de effecten van leeftijd op de kwaliteit van neurale blokkade en cardiovasculaire veranderingen door TEA. Bij onderzoek met lumbale epidurale anesthesie is duidelijk naar voren gekomen dat toenemende leeftijd gepaard gaat met extensie van neurale blokkade en toegenomen cardiovasculaire respons 11. Data voor TEA zijn echter beperkt. Een studie van Hirabyashi en collega's heeft laten zien dat in hun onderzoek de hoeveelheid lokaal anestheticum die nodig is om één spinaal segment te verdoven na TEA afneemt met toenemende leeftijd 12 De hypothese voor het onderzoek in hoofdstuk 5 was epidurale toediening van dezelfde hoeveelheidlokaal anesthesticum op thoracaal niveau T3-T4 resulteert bij ouderen in een meer uitgebreide neurale blokkade dan bij jongeren. Vijfendertig patiënten werden geïncludeerd in 3

leeftijdsgroepen: 18-45 jaar (jonge leeftijdsgroep), 46-65 jaar (middelbare leeftijdsgroep) en 66 jaar of ouder (oudere leeftijdsgroep). Uiteindelijk kregen 31 patiënten een epidurale catheter op niveau T3-T4 waardoor 8 ml ropivacaïne 0.75 % werd toegediend. Gevoeligheid van de huid voor pin-prik en discriminatie van temperatuur werd gebruikt om de uitgebreidheid van de sensorische blokkade te testen. Voor het testen van eventuele motorische blokkade werden de Bromage- en de ESSAM-score gebruikt. Voor het bepalen van bloeddruk, slagvolume en hartminuutvolume (cardiac index, CI), kregen patiënten een druklijn in een slagader. De studie toonde geen effect van leeftijd op de kwaliteit van neurale blokkade na TEA, behalve voor de ondergrens van de neurale blokkade. Deze was bij zowel de middelbare als de oudere leeftijdsgroep iets lager dan bij de jongere leeftijdsgroep. Inductie van TEA resulteerde voor de hele groep in een significante maximale daling van hartfrequentie (-6.0 ± 5.9, p< 0.001), gemiddelde bloeddruk (-16.1 ± 15.6, p<0.001), slagvolume (-9.6 ± 14.6, p=0.001) en hartminuutvolume (CI) (-0.55 ± 0.49, p<0.001). De maximale afname in hartfrequentie was groter in de jongere leeftijdsgroep ten opzichte van de middelbare en oudere leeftijdsgroep. Voor andere cardiovasculaire parameters konden geen leeftijdseffecten aangetoond worden.

**Effect van leeftijd op de cardiale veranderingen na TEA**

De effecten van TEA en leeftijd op echografische indices van linker en rechter kamerfunctie werden beschreven in hoofdstuk 6. Blokkade van sympathische zenuwvezels door TEA kan leiden tot veranderingen in de circulatie en verminderde hartfunctie. Veroudering kan leiden tot stoornissen en aantasting van het sympathisch zenuwstelsel en tot vermindering van de diastolische hartfunctie. Hypothese was dat ouderen meer gevoelig zijn voor de cardiovasculaire bijwerkingen van TEA. Vijfendertig patiënten die gepland stonden om een longoperatie te ondergaan werden onderverdeeld in 3 leeftijdsgroepen: 18-45 jaar (jonge leeftijdsgroep), 46-65 jaar (middelbare leeftijdsgroep) en 66 jaar of ouder (oudere leeftijdsgroep). Alle patiënten kregen vlak voor en 45 minuten na inductie van TEA een echografische beoordeling van hun hartfunctie. Om de preload (vulling) voor het hart te behouden kregen patiënten een bolus vocht via hun infuus toegediend. De systolische en diastolische functie van beide hartkamers werd bepaald met behulp van tissue doppler imaging (TDI) en andere echografische indices voor hartfunctie. Echografisch onderzoek liet zien dat de linker en rechter kamerfunctie met het toenemen van leeftijd waren afgenomen. Inductie van TEA resulteerde in afname van de gemiddelde bloeddruk (91.2 versus 79.2 mmHg, P<0.001) en toename van het hartminuutvolume (CI) (2.7 versus 3.0 l min-1 m-2, P=0.005) zonder verandering in hartfrequentie of linker kamerfunctie. Ejectieparameters voor de rechter kamer en TDI parameters voor diastolische linker -en rechter kamerfunctie verbeterden na inductie van TEA. Leeftijd had geen invloed op de effecten van TEA op de functie van beide hartkamers. Het is mogelijk dat de bolus vocht die werd toegediend voor inductie van TEA de effecten van leeftijd op de hemodynamische veranderingen na TEA heeft gemaskeerd. Daarnaast werd na inductie van TEA in onze patiënten geen invloed van leeftijd op het aantal verdoofde spinale segmenten gevonden. Verschillen tussen leeftijdsgroepen in het aantal verdoofde spinale segmenten zou namelijk een verklaring kunnen zijn geweest voor

eventuele verschillen in hemodynamische respons op TEA. Deze studie toont aan dat indien preload voor het hart wordt gewaarborgd, TEA voornamelijk leidt tot systemische vasodilatatie en verbetering van de globale hemodynamiek. De linker kamerfunctie lijkt onaangetast door TEA terwijl de diastolische linker- en rechter kamerfunctie lijkt te zijn verbeterd. De effecten van TEA op de rechterkamer systolische functie zijn onduidelijk. Ondanks dat de basale diastolische functie van linker- en rechterkamer waren verminderd in de oudste groep, resulteerde dit niet in een andere hemodynamische respons op TEA ten opzichte van de jongere groep.

### Thoracale Epidurale Anesthesie: effecten op de hartfunctie gedurende stress

In de hoofdstukken 7 en 8 worden de effecten van TEA tijdens verhoogde sympathicotonus (stress) beschreven. Verschillende experimentele modellen werden gebruikt om condities van verhoogde sympathicotonus na te bootsen.

In hoofdstuk 7 is het effect van TEA op de baseline rechter kamerfunctie en op rechter kamerfunctie tijdens acute toename van afterload voor de rechterkamer beschreven. Verhoging van de afterload voor de rechterkamer resulteert normaliter in een verbeterde rechterkamerfunctie. Hierdoor is de rechterkamer ondanks de verhoogde afterload in staat om het slagvolume te handhaven zonder het eind-diastolisch volume te verhogen en te dilateren (Frank-Starling mechanisme)[13]. Eerder dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat TEA dit mechanisme teniet doet[8]. Het doel van de studie was om te onderzoeken of TEA dit mechanisme ook in mensen beïnvloedt. Dee rechter kamerfunctie werd bepaald door druk-volume loops met behulp van conductantie catheters in 10 patiënten die een partiële longresectie ondergingen. Metingen werden verricht onder algehele anesthesie zowel voor als na TEA en voor en na klemmen van de longslagder. Door het afklemmen van de linker of rechter longslagader werd de afterload voor de rechterkamer tijdelijk verhoogd Om eventuele effecten van hartfrequentie op de contractiliteit van het hart te vermijden werden alle patiënten gepaced met een vaste frequentie. De helling (Ees) en het volume-intercept bij 25 mmHg ($ESV_{25}$) van de eind-systolische druk-volume relatie werden gebruikt als maat voor contractiliteit. Deze studie toonde aan dat TEA de contractiliteit van de RV vermindert met 10-40% ($\Delta ESV_{25}$: +25.5 ml, p=0.0003; ΔEes: -0.025 mmHg/ml, p=0.04). De afterload voor de rechterkamer, evenals hartminuutvolume en gemiddelde bloeddruk veranderden niet door TEA. Tijdelijk klemmen van de longslagader teneinde de afterload voor de rechterkamer te verhogen, resulteerde bij onze patiënten in een verbeterde rechter kamerfunctie. Toepassen van TEA had bij onze patiënten geen effect op dit mechanisme. Samenvattend toonde dit onderzoek aan dat TEA de contractiliteit van de rechterkamer verminderde zonder de koppeling tussen rechter kamerfunctie en longslagaderdrukken te veranderen.

In hoofdstuk 8 werden de effecten van TEA op de circulatie en functie van linker- en rechterkamer in rust en gedurende stress bepaald. Stress werd geïnduceerd door patiënten te laten fietsen op een ligfiets en bloot te stellen aan tijdens door fietsergometrie verhoogde sympathicotonus beschreven. Sympathicusblokkade door TEA tijdens verhoogde sympathicotonus leidt waarschijnlijk tot meer uitgesproken effecten op het hart en de bloedsomloop. Twaalf

patiënten kregen een thoracale epidurale katheter op spinaal niveau T3-T4 en werden vervolgens gepositioneerd op een ligfiets. Patiënten moesten twee keer fietsen gedurende twee onderzoeksdagen: één keer na epidurale toediening van NaCl 0.9% en één keer na ropivacaïne 0.75%, in willekeurige volgorde. Tijdens verschillende weerstandsniveaus werden met behulp van TDI echo van het hart de linker- en rechter kamerfunctie bepaald.
Fysieke inspanning resulteerde in een verbetering van de systolische en diastolische kamerfunctie, zowel links als rechts. Hartfrequentie en hartminuutvolume (respectievelijk 86% en 124%, P<0.001) stegen tijdens inspanning waarbij de gemiddelde bloeddruk steeg ondanks significante afname van de vaatweerstand, SVR (-49%, P<0.001).
Inductie van TEA resulteerde in een vermindering van de systolische functie van de rechterkamer (max -21%, P<0.001) en linkerkamer(-14%, P=0.025) systolische functie. De diastolische functie van zowel de linker-als de rechterkamer werd niet beïnvloed door TEA. Hartfrequentie (max -11%, P<0.001), hartminuutvolume (max -21%, P<0.001) en gemiddelde bloeddruk (-12%, P<0.001)namen af tijdens TEA. De vaatweerstand werd niet beïnvloed door TEA.
Dit onderzoek toonde aan dat de toename van de linker- en rechter kamerfunctie tijdens inspanning nauwelijks werd beïnvloed door TEA. Er waren geen significante interacties tussen inspanning en TEA voor de linker- en rechter kamerfunctie. Hieruit kunnen we concluderen dat de homeostatische mechanismen die betrokken zijn bij de toegenomen cardiale functie zoals tijdens fietsergometrie niet significant beperkt werden door inductie van TEA. Naast cardiale sympathische innervatie spelen waarschijnlijk andere belangrijke mechanismen een rol in de regulatie van de hartfunctie tijdens dynamische stress.

### Klinische perspectieven

Voor het bepalen van de volledige effecten van TEA op de RV zou de studie in hoofdstuk 7moeten worden herhaald zonder patiënten te pacen.
Hypotensie is een veelvoorkomende bijwerking van TEA. Onderzoek naar de afzonderlijke bijdragen van verminderde venotonus en verminderde contractiliteit aan TEA-geïnduceerde hypotensie is relevant. Daarnaast is het onduidelijk wat de beste strategie is om deze TEA-geïnduceerde hypotensie te behandelen. Studies waarin is gekeken naar de therapeutische interventies voor TEA-geïnduceerde hypotensie zijn beperkt. Het kiezen van een optimale behandelingsstrategie, zoals toediening van vasoconstrictiva, inotropica of vocht of een combinatie, is noodzakelijk. De verschillende behandelingsvormen kunnen mogelijk nadelige effecten op orgaan functies hebben. Studies die de effectiviteit van verschillende behandelingsregimes voor TEA-geïnduceerde hypotensie onderzoeken zijn nodig. Daarnaast zouden deze studies moeten onderzoeken of de toegepaste interventiestrategieën daadwerkelijk invloed hebben op de postoperatieve outcome.
In hoofdstuk 3 wordt beschreven dat kennis van de humane cardiale sympathische innervatie belangrijk is. Toekomstig onderzoek in mensen zou moeten uitwijzen welke spinale ruggenmergsegmenten en welke thoracale ganglia betrokken zijn bij de sympathische innervatie van het hart. Deze studies zouden behalve inzicht in de anatomie van de cardiale

sympathische innervatie ook duidelijk kunnen maken wat de autonome bijdrage is van deze afzonderlijke structuren. Ook eventuele verschillen in sympathische innervatie tussen de linker- en de rechterkamer zouden kunnen worden onderzocht in toekomstige studies.
De studie beschreven in hoofdstuk 7 en dierexperimentele studies[8;9] tonen aan dat cardiale sympathische blokkade door TEA leidt tot substantiële vermindering van RV contractiliteit. Het is echter nog niet duidelijk in hoeverre deze resultaten klinisch relevant zijn. TEA studies bij risicogroepen zijn nodig om zorg op maat te kunnen leveren.

## Reference list


1. Veering BT, Cousins MJ. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. Anaesth Intensive Care 2000; 28: 620-635.
2. Ajijola OA, Lellouche N, Bourke T, Tung R, Ahn S, Mahajan A, Shivkumar K. Bilateral cardiac sympathetic denervation for the management of electrical storm. J Am Coll.Cardiol 2012; 59: 91-92.
3. Arndt JO, Hock A, Stanton-Hicks M, Stuhmeier KD. Peridural anesthesia and the distribution of blood in supine humans. Anesthesiology 1985; 63: 616-623.
4. Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1986; 105: 101-73.
5. Svircevic V, van DD, Nierich AP, Passier MP, Kalkman CJ, van der Heijden GJ, Bax L. Meta analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. Anesthesiology 2011; 114: 271-282.
6. Powell ES, Cook D, Pearce AC, Davies P, Bowler GM, Naidu B, Gao F. A prospective, multicentre, observational cohort study of analgesia and outcome after pneumonectomy. Br J Anaesth 2011; 106: 364-370.
7. Leslie K, Myles P, Devereaux P, Williamson E, Rao-Melancini P, Forbes A, Xu S, Foex P, Pogue J, Arrieta M, Bryson G, Paul J, Paech M, Merchant R, Choi P, Badner N, Peyton P, Sear J, Yang H. Neuraxial block, death and serious cardiovascular morbidity in the POISE trial. Br J Anaesth 2013; 111: 382-390.
8. Rex S, Missant C, Segers P, Wouters PF. Thoracic epidural anesthesia impairs the hemodynamic response to acute pulmonary hypertension by deteriorating right ventricular-pulmonary arterial coupling. Crit Care Med 2007; 35: 222-229.
9. Missant C, Claus P, Rex S, Wouters PF. Differential effects of lumbar and thoracic epidural anaesthesia on the haemodynamic response to acute right ventricular pressure overload. Br J Anaesth 2010; 104: 143-149.
10. Wink J, de Wilde RB, Wouters PF, van Dorp EL, Veering BT, Versteegh MI, Aarts LP, Steendijk P. Thoracic Epidural Anesthesia Reduces Right Ventricular Systolic Function With Maintained Ventricular-Pulmonary Coupling. Circulation 2016;134:1163- 1175.
11. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AG. The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine. Anesth Analg 2002;94:1325-1330.
12. Hirabayashi Y, Shimizu R. Effect of age on extradural dose requirement in thoracic extradural anaesthesia. Br J Anaesth 1993;71:445-446.
13. de Vroomen M, Cardozo RH, Steendijk P, van BF, Baan J. Improved contractile performance of right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lamb. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;278:H100-H105.