

ПСИХИАТРИЯ И НАРКОЛОГИЯ/PSYCHIATRY AND NARCOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.73>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СТОЙКОЙ ПСИХОТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЛЯТЕЛЬНЫМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ КАННАБИНОИДОВ

Научная статья

Степанов Я.А.^{1,*}, Зайцева А.В.², Трусова А.Н.³, Степанова М.Д.⁴

¹ ORCID : 0000-0001-5335-5479;

^{1, 2, 3, 4} Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (toxrespect[at]yandex.ru)

Аннотация

В данной статье рассматривается клинический случай развития стойкого психоза без ответа на психофармакотерапию антипсихотиками, возникшего после длительного употребления каннабиноидов. Описаны обстоятельства поступления пациентки в отделение неотложной наркологической помощи ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», анамнез жизни, анамнез употребления психоактивных веществ, кратко изложены основные результаты экспериментально-психологического исследования по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), обоснование перевода в psychiatрический стационар. На основании данных литературы отмечена необходимость публикаций клинических случаев каннабиноидных психозов ввиду ограниченного количества исследований и недостаточной доказательной базой о взаимосвязи развития эндогенных психотических расстройств, индуцированных употреблением каннабиноидов.

Ключевые слова: каннабиноиды, психоз, шизофреноформное психотическое расстройство.

A CLINICAL CASE OF THE DEVELOPMENT OF PERSISTENT PSYCHOTIC PRODUCTION INDUCED BY LONG-TERM CANNABINOID USE

Research article

Stepanov Y.A.^{1,*}, Zaitseva A.V.², Trusova A.N.³, Stepanova M.D.⁴

¹ ORCID : 0000-0001-5335-5479;

^{1, 2, 3, 4} Moscow Scientific and Practical Center of Narcology of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (toxrespect[at]yandex.ru)

Abstract

This article reviews a clinical case of persistent psychosis without response to psychopharmacotherapy with antipsychotics after long-term cannabinoid use. The circumstances of the patient's admission to the Department of Emergency Narcological Care of the State Budgetary Institution "Narcology Centre of the Department of Health Care Medicine", life history, history of psychoactive substance use, the main results of the experimental-psychological study using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and the rationale for transfer to a psychiatric hospital are described. On the basis of literature data, the need for publications of clinical cases of cannabinoid psychoses is noted due to the limited number of studies and insufficient evidence base on the relationship between the development of endogenous psychotic disorders induced by cannabinoid use.

Keywords: cannabinoids, psychosis, psychotic disorder.

Введение

Употребление каннабиноидов является наиболее распространенным в Европе среди всех психоактивных веществ (ПАВ). По данным национальных исследований установлено, что около 8% взрослого населения Европы (22,6 миллиона в возрасте от 15 до 64 лет), употребляли каннабиноиды в 2022 году. Около 1,3% взрослого населения в Европейском Союзе (3,7 миллиона человек) ежедневно или почти ежедневно употребляют каннабиноиды [1].

На сегодняшний день существует довольно большое количество исследований, направленных на выявление взаимосвязи между употреблением каннабиноидов и развитием длительное время сохраняющейся психотической продукции. В ранее опубликованных работах оценивались положительные и отрицательные свойства каннабиноидов [2], предпринимались попытки исследований гендерных различий в развитии психотической симптоматики, вследствие употребления каннабиноидов [3], оценивались эпидемиологические показатели взаимосвязи между употреблением каннабиноидов и психозом [4]. Многие авторы указывают на повышенный риск развития психоза при употреблении каннабиноидов, но вместе с тем признают необходимость дальнейших исследований для определения величины данного риска. В коллективной монографии Клименко Т.В. и соавт. (2022) отдельной главой описана потенциальная взаимосвязь между употреблением синтетических каннабиноидов и развитием психотических состояний, в которой представлен анализ некоторых опубликованных клинических случаев данной проблемы. На основании литературного анализа было проанализировано, что психотические состояния, впервые возникшие на фоне употребления синтетических каннабиноидов у лиц с неотягощенным психиатрическим анамнезом, зачастую возникают при ежедневном употреблении. Также авторы отметили, что на текущий момент ввиду ограниченного количества исследований и недостаточной доказательной базой о взаимосвязи развития эндогенных психотических

расстройств, индуцированных употреблением каннабиноидов, представляется актуальным подробное изучение и описание отдельных подобных клинических наблюдений [5].

Цель. Описать клинический случай пациентки с развитием стойкой психотической продукции после длительного употребления каннабиноидов, не подвергающейся психофармакологической коррекции, для дополнения наблюдений о возможном влиянии употребления каннабиноидов в манифестации и становлении эндогенных психотических расстройств.

Рассмотрен клинический случай пациентки с развитием стойкой психотической продукции после длительного употребления каннабиноидов.

Основные результаты

Клинический случай. Пациентка И., 39 лет, поступила в отделение неотложной наркологической помощи клинического филиала «Московского научно-практического центра наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы («МНПЦ наркологии» ДЗМ) по каналу скорой медицинской помощи с диагнозом «Шизофреноидное расстройство, вызванное одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ, отнесенных к наркотикам (F19.50H)». В день госпитализации пациентка навязчиво пыталась проникнуть в квартиру к соседям, утверждая, что им угрожает опасность, которую она «предвидела», в связи с чем соседи вызвали бригаду скорой психиатрической помощи. При осмотре психиатром, пациентка призналась, что длительное время употребляет каннабиноиды, в связи с чем направлена в клинический филиал «МНПЦ наркологии» ДЗМ для лечения.

Анамнез жизни со слов пациентки. Родилась в Москве в полной семье, но родители развелись, когда пациентке было 1,5 года. Роды протекали без осложнений, родоразрешение в срок, естественным путем. Есть старшая сестра, злоупотребляющая различными ПАВ, включая опиаты. Отец злоупотребляет алкоголем. Воспитывалась в семье материю, бабушкой и дедушкой по матери. С отцом практически не поддерживала отношений. В детском возрасте наблюдались регулярные сноговорение и снохождение. Недолго посещала детские дошкольные учреждения из-за конфликтов с другими детьми и воспитателями, часто сбегала из детского сада домой. Вспоминает, как «бабушка в итоге забрала из детского садика, потому что несправедливо относились». Окончила 9 классов средней образовательной школы. До 5 класса включительно была отличницей, с 6-7 класса стала испытывать трудности в освоении точных математических предметов – алгебра и геометрия. Адаптировалась в коллективе посредственно, была замкнутым, недоверчивым ребенком, вместе с тем чрезмерно активным, что провоцировало конфликты в учебной среде. После 9 класса руководитель «попросила уйти в колледж». Поступила и окончила колледж среднего профессионального образования по направлению «бухгалтерский учет». В колледже адаптировалась лучше, появились компании и первые гетеросексуальные отношения. После обучения в колледже поступила в университет по направлению «экономика» на контрактной основе, но прервала обучение на 4 курсе по причине финансовых проблем, поскольку умерла бабушка, которая обеспечивала внучку. Длительно нигде не работала, проходила стажировку в период учебы в Министерстве образования. Работала торговым представителем в нескольких компаниях, но увольнялась в основном из-за конфликтов в коллективах. Дважды была замужем, два ребенка 16 и 8 лет. Первый муж умер, когда пациентке было 24 года. Со вторым развелась, потому что «характерами не сошлись». Дети проживают с родственниками пациентки. Сама пациентка арендует отдельную квартиру с соупотребителем ПАВ.

Наркологический анамнез со слов пациентки. Первая проба алкоголя в 13 лет: в компании сверстников с целью удовлетворить свое любопытство выпила «ерш» – 0,2 л пива и 50 мл водки, испытала неприятные ощущения: «Было плохо, тошило, рвало, потом сильно болела голова». Получив первый негативный опыт, некоторое время алкоголь не употребляла. В 15 лет, под давлением внешних обстоятельств («все друзья употребляли») намеренно, с целью получения «приятных ощущений и удовольствия», начала употреблять алкоголь. Сначала алкоголизация была 3-4 раза в месяц «по праздникам и выходным дням», а объем употребляемого алкоголя не превышал 1 л пива. К 17 годам начала выпивать раз в неделю, потом появились сдвоенные-строенные дни пьянства (пьянство выходного дня), суточная толерантность составила 0,3 л крепких спиртных напитков. В состоянии отмены алкоголя испытывала «похмелье». Алкогольный абстинентный синдром, длительностью до 2-х дней, сопровождался сомато-вегетативными, психическими расстройствами: бессонница, немотивированная тревога, беспокойство, головная боль, тошнота, рвота, отсутствие аппетита. В 20 лет самостоятельно прекратила прием алкоголя, так как забеременела. В 15 лет отмечались пробы гашиша и синтетических каннабиноидов («спайс»). Под действием «спайс» возникло ощущение пребывания в фантастическом ярком мире, где «перевоплощалась в рыб, дельфинов». Было ощущение «безмятежного полета, божьей благодати». При употреблении гашиша испытывала чувство комфорtnого опьянения, расслабленности, веселости. С 24 лет, после смерти мужа, перешла на систематическое употребление гашиша до 3-х раз в неделю с суточной толерантностью до 1 гр. Периоды воздержания сократились до нескольких дней, появились симптомы первичного патологического влечения и начала формирования зависимости от ПАВ. В возрасте 34 лет впервые употребила «соли» путем курения, причиной послужило желание испытать наркотический эффект. В состоянии опьянения испытала эйфорию, стала активнее, выносливее и подвижнее, «захотелось всю квартиру отдраить». Также эпизодически употребляла «экстази» для обострения ощущений во время секса. Систематический прием стимуляторов и наличие синдрома отмены отрицают. С 27 лет сформировалась периодическая форма употребления каннабиноидов, а влечение к употреблению ПАВ стало навязчивым. Абстинентный синдром, вызванный употреблением каннабиноидов сформирован и протекает с преобладанием психопатологических, аффективных (сниженное настроение, раздражительность, злобность) и поведенческих расстройств, на фоне сильного влечения к приему ПАВ. Тяжесть состояния зависит от выраженности психопатологических расстройств, длительности предшествующей отмене наркотизации и дозы употребляемого ПАВ. Утрачены количественный и ситуационный контроль употребления ПАВ.

Впервые состояние изменилось за 7-8 лет до текущей госпитализации, когда постепенно стала подозрительной, появилось ощущение, что «научилась чувствовать людей». В 2019 г., после 7 лет регулярно приема каннабиноидов и

после того, как переболела пневмонией «Sars-Cov-2», появилось чувство, что «способна читать мысли, предвидеть будущее, влиять на процессы в жизни людей». Данные ощущения оставались стойкими как на фоне употребления каннабиноидов, так и в трезвости. Пациентка вспоминает, как в 2022 г. на протяжении 8 месяцев была в ремиссии от употребления ПАВ и алкоголя, но «умела предсказывать будущее людей и человечества, предсказала распад Украины». Летом 2023 г., находясь в активном употреблении каннабиноидов, в состоянии интоксикации, услышав по радио голос известного режиссера, сочла, что знакомый «продал ее как сенсацию на кино и телевидения». По окончании психоактивного действия каннабиноидов и по сей день, подобные убеждения остаются актуальными.

Соматический и неврологический статус без патологий.

Пациентке проводилась психофармакотерапия типичными антипсихотиками (галоперидол 20 мг/сут), бензодиазепиновыми транквилизаторами (диазепам 10 мг/сут), витаминами группы В (тиамин 150 мг/сут).

Психический статус на 7 день госпитализации. Пациентка осмотрена в кабинете. Входит по приглашению уверенной походкой. Контакт с пациенткой устанавливается постепенно, преподносит себя как доброжелательную и активную собеседницу, но в процессе беседы настроение и поведение изменчиво. Внезапно отказывается от консультации, выходит из кабинета, но через несколько минут заходит и извиняется. Эмоциональный фон неустойчивый, легко раздражается. Неусидчива, принимает различные позы, иногда встает и делает несколько шагов по кабинету. Жестикуляция активная и чрезмерная. Мимика не всегда адекватна обсуждаемому, может невпопад улыбнуться. При разговоре о своих «сверхспособностях» оживляется, начинает убеждать, что является «ясновидящей и может влиять на людей и вкладывать им нужные мысли». Не может ответить прямо на вопрос обусловлены ли данные способности приемом каннабиноидов, но размышляя признается, что «спайс и гашиш открыли то, что было и без них». Убеждена, что несколько лет назад «приятель через радио пытался продать ее, как суперзвезду» и не поддается разубеждению. Заявляет, что в соседней палате находится сотрудник полиции, который забирал ее перед поступлением, но переодетый в пациента. Данный пациент был приглашен в кабинет, но даже после личного общения с ним, заявляет: «Он может притворяться, он был у меня дома». Не исключает, что врачи отделения тоже были в доме пациентки, но задумывается и сомневается в этом. Подтверждает наличие «врожденных всемогущих телепатических способностей вселенского масштаба», но не может подтвердить их на конкретном примере, «потому что обстановка не располагает».

Результаты экспериментально-психологического исследования на 7 день госпитализации по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) представлены на рисунках 1-3.

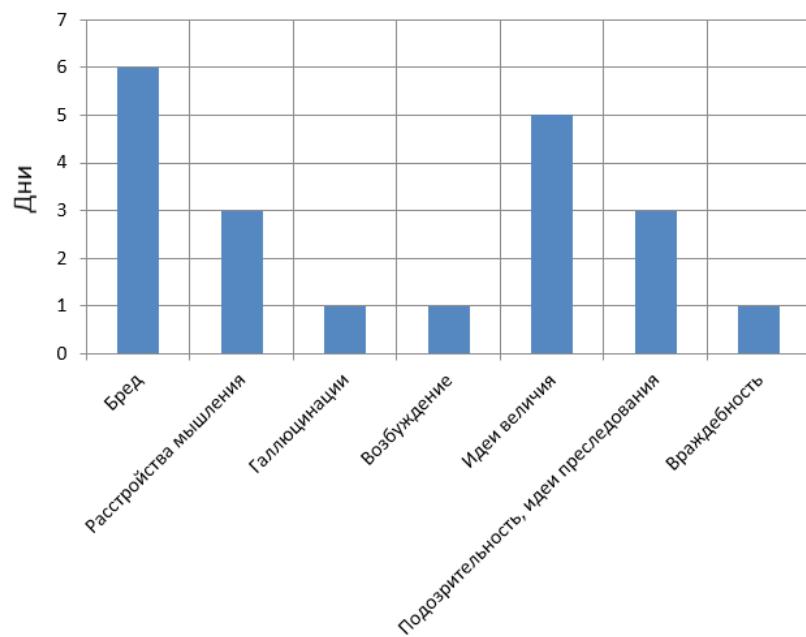


Рисунок 1 - Шкала позитивных симптомов
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.73.1>

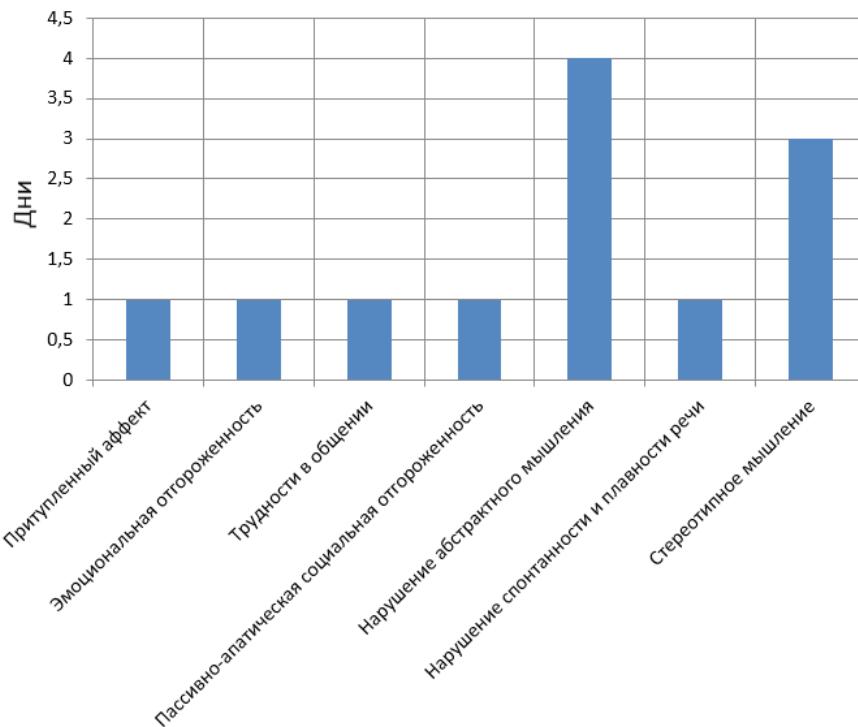


Рисунок 2 - Шкала негативных симптомов
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.73.2>

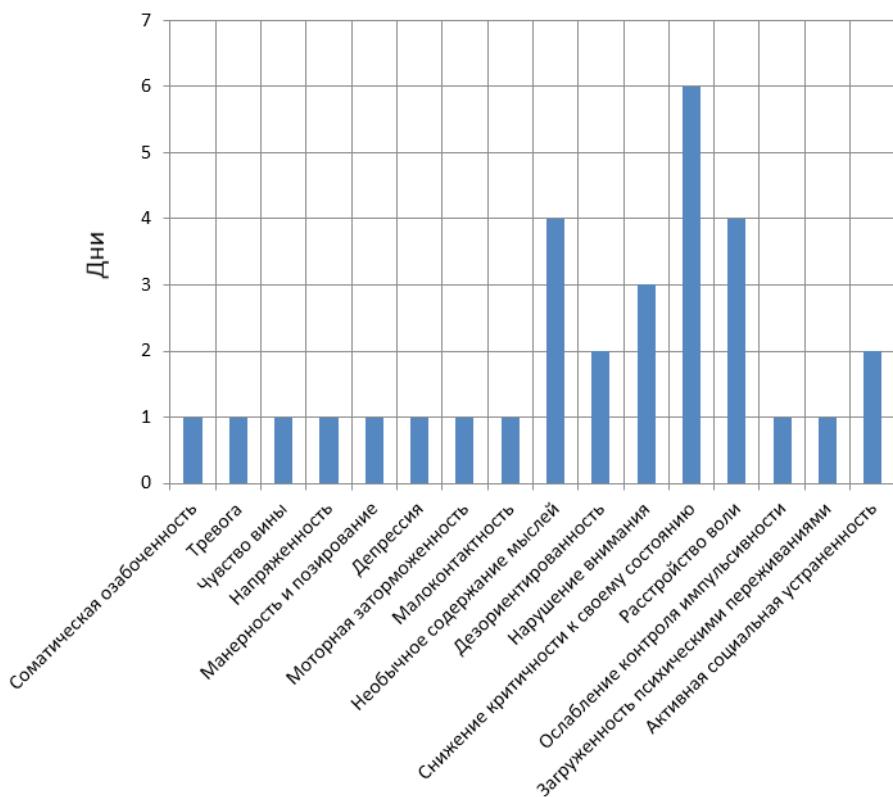


Рисунок 3 - Шкала общих психопатологических симптомов
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.73.3>

По своему состоянию, а именно продолжающейся острой психотической продукции преимущественно по предовому типу с тенденцией к парафрении, наличию инвертированных психических автоматизмов, нарушений мышления, ложноузнавания (положительный симптом Капгра), пациентка была переведена в психиатрический

стационар с диагнозом «Острое шизофеноформное (шизофреноподобное) психотическое расстройство, шизофреническая реакция без ассоциированного стресса (F23.25)» на 8 день госпитализации.

Обсуждение

По шкале PANSS у пациентки отмечались повышенные показатели позитивных симптомов, особенно, в показателях бред, идеи величия, расстройства мышления, подозрительность, идеи преследования. Среди проявлений негативного симптомокомплекса были характерны повышенные показатели нарушения абстрактного мышления и отмечалось наличие стереотипного мышления. В показателях общих психопатологических синдромов было выявлено снижение критики, необычное содержание мыслей, расстройство воли.

Опираясь на анамнестические сведения, клиническую картину и данные экспериментально-психологического исследования, можно констатировать, что у пациентки на фоне длительного регулярного употребления каннабиноидов, развилась стойкая психотическая продукция по шизофеноформному типу с ведущим бредовым синдромом. Обращает на себя внимание, что бред носит интерпретативный характер, а степень систематизации идей выходит за рамки параноида и имеет тенденцию к развитию парофrenии (обладание «сверхспособностями»). Содержание бредовых идей типично для параноидной шизофrenии (F20.0 по МКБ-10), особенно на это указывает наличие инвертированных идеаторных психических автоматизмов («способность вкладывать нужные мысли людям»), что характерно для проявлений синдрома Кандинского-Клерамбо. Обращает на себя внимание положительный симптом ложноузнавания Капгра. В работе Van der Veer N и соавт. (2011) был описан случай данного симптома при употреблении синтетических каннабиноидов («спайс»), но подтвердить специфичность не представляется возможным ввиду ограниченности выборки и исследовательских данных.

Подходы к диагностике данных состояний до сих пор остаются дискутабельными, особенно в части верификации эндогенных психозов у пациентов с наркологической патологией и их дифференциальной диагностики с экзогенными психозами. Согласно МКБ-10, к критериям экзогенных психозов относят возникновение психотической продукции на фоне употребления ПАВ в пределах 2 недель после его приема и ее сохранение на протяжении более 48 часов [6]. При экзогенной этиологии, психотическое расстройство обычно проходит частично через 1 месяц и полностью через 6 месяцев. Вместе с тем, в ряде работ отмечается и более длительное сохранение психотической продукции после регулярного и продолжительного употребления каннабиноидов [7], [8], [9], [10].

Помимо продолжительности употребления, немаловажную роль в формировании стойкой психотической продукции, индуцированной употреблением каннабиноидов, играют такие факторы, как отягощенная наследственность и перморбидные личностные черты. В настоящем клиническом случае, у пациентки И., были больны алкоголизмом отец и наркоманией родная сестра. Вместе с тем, объективных данных об отягощенной наследственности в части эндогенных психических расстройств нами получено не было. Трудно сказать что вносит больший вклад в формирование стойких психотических расстройств: отягощенная наследственность по наркологическим или психиатрическим заболеваниям.

По анамнестическим сведениям пациентки, были отмечены некоторые преморбидные особенности характера, которые могли повлиять на становление личности и провоцировать к изменению сознания путем употребления ПАВ. Пациентка в детстве была замкнутой, испытывала трудности в адаптации в коллективах, развитие протекало с конфликтами в среде сверстников. Можно предположить изначально аномальный вариант развития психической конституции по шизоидному типу, обусловленной и отягощенной наследственностью, и влиянием внешних социальных факторов с течением ее жизни.

Заключение

Нами рассмотрен клинический случай пациентки с сохраняющейся психотической продукцией после длительного употребления каннабиноидов. Отмечено отсутствие ответа на проводимую психофармакотерапию антипсихотиками. Описаны анамнестические сведения с указанием на возможное развитие преморбидных черт патологической психической конституции и их потенциальное влияние в становлении психотической продукции в совокупности с отягощенной наследственностью.

Данный клинический случай подтверждает необходимость систематизации и дополнения исследований, направленных на оценку влияния употребления каннабиноидов в манифестиации и становлении эндогенных психотических расстройств.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Шмакова О.П., Научный центр психического здоровья,
Москва Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.73.4>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Shmakova O.P., The Mental Health Research Center,
Moscow Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.73.4>

Список литературы / References

1. European Drug Report 2023: Trends and Developments / European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. — 2023. — URL:https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en (accessed: 02.02.2024).
2. Cohen K. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health / K. Cohen, A. Weizman, A. Weinstein // Clin Pharmacol Ther. — 2019. — № 105(5). — P. 1139-1147. — DOI: 10.1002/cpt.1381

3. Bachetti M.C. Cannabinoid-Induced Psychosis: A Cross-Sectional Gender Study / M.C. Bachetti, R. Lanzi, G. Menculini [et al.] // Psychiatr Danub. — 2020. — № 32. — Suppl. 1. — P. 200-206.
4. Gage S.H. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence / S.H. Gage, M. Hickman, S. Zammit // Biol Psychiatry. — 2016. — № 79(7). — P. 549-556. — DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.001.
5. Клименко Т.В. Психические и поведенческие расстройства при употреблении и зависимости от синтетических каннабиноидов (эпидемиология, диагностика, клиника, терапия и профилактика) / Т.В. Клименко, А.А. Козлов, С.А. Игумнов [и др.] — Москва: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2022. — 296 с.
6. Концевой В.А. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) / В.А. Концевой, В.Н. Козырев, А.Л. Максутова [и др.] — Москва: Прометей, 2013. — 584 с.
7. Van der Veer N. Persistent psychosis following the use of Spice / N. Van der Veer, J. Friday // Schizophr Res. — 2011. — № 130(1-3). — P. 285-286. — DOI: 10.1016/j.schres.2011.04.022.
8. Berry-Cabán C.S. Synthetic cannabinoid overdose in a 20-year-old male US soldier / C.S. Berry-Cabán, J. Ee, V. Ingram [et al.] // Subst Abus. — 2013. — № 34(1). — P. 70-72. — DOI: 10.1080/08897077.2012.677754.
9. Tung C.K. Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: a potential emerging substance of abuse in Hong Kong / C.K. Tung, T.P. Chiang, M. Lam // East Asian Arch Psychiatry. — 2012. — № 22(1). — P. 31-33.
10. Benford D.M. Psychiatric sequelae of Spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists / D.M. Benford, J.P. Caplan // Psychosomatics. — 2011. — № 52(3). — P. 295. — DOI: 10.1016/j.psym.2011.01.004.

Список литературы на английском языке / References in English

1. European Drug Report 2023: Trends and Developments / European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. — 2023. — URL:https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en (accessed: 02.02.2024).
2. Cohen K. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health / K. Cohen, A. Weizman, A. Weinstein // Clin Pharmacol Ther. — 2019. — № 105(5). — P. 1139-1147. — DOI: 10.1002/cpt.1381
3. Bachetti M.C. Cannabinoid-Induced Psychosis: A Cross-Sectional Gender Study / M.C. Bachetti, R. Lanzi, G. Menculini [et al.] // Psychiatr Danub. — 2020. — № 32. — Suppl. 1. — P. 200-206.
4. Gage S.H. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence / S.H. Gage, M. Hickman, S. Zammit // Biol Psychiatry. — 2016. — № 79(7). — P. 549-556. — DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.001.
5. Klimenko T.V. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva pri upotreblenii i zavisimosti ot sinteticheskikh kannabinoidov (jepidemiologija, diagnostika, klinika, terapija i profilaktika) [Mental and behavioural disorders in the use of and dependence on synthetic cannabinoids (epidemiology, diagnosis, clinic, therapy and prevention)] / T.V. Klimenko, A.A. Kozlov, S.A. Igumnov [et al.] — Moscow: V.P. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, 2022. — 296 p. [in Russian]
6. Koncevoj V.A. Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedenija (F00-F99) (Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlja ispol'zovanija v Rossiskoj Federacii) [Mental and behavioural disorders (F00-F99) (ICD-10 Class V, adapted for use in the Russian Federation)] / V.A. Koncevoj, V.N. Kozyrev, A.L. Maksutova [et al.] — Moscow: Prometej, 2013. — 584 p. [in Russian]
7. Van der Veer N. Persistent psychosis following the use of Spice / N. Van der Veer, J. Friday // Schizophr Res. — 2011. — № 130(1-3). — P. 285-286. — DOI: 10.1016/j.schres.2011.04.022.
8. Berry-Cabán C.S. Synthetic cannabinoid overdose in a 20-year-old male US soldier / C.S. Berry-Cabán, J. Ee, V. Ingram [et al.] // Subst Abus. — 2013. — № 34(1). — P. 70-72. — DOI: 10.1080/08897077.2012.677754.
9. Tung C.K. Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: a potential emerging substance of abuse in Hong Kong / C.K. Tung, T.P. Chiang, M. Lam // East Asian Arch Psychiatry. — 2012. — № 22(1). — P. 31-33.
10. Benford D.M. Psychiatric sequelae of Spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists / D.M. Benford, J.P. Caplan // Psychosomatics. — 2011. — № 52(3). — P. 295. — DOI: 10.1016/j.psym.2011.01.004.