

脑卒中后偏瘫肩痛的病因分析及治疗进展

周媚媚¹, 李放^{2,3}, 路微波¹, 吴军发², 裴松³

【关键词】 脑卒中; 偏瘫; 肩痛

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.04.019

偏瘫肩痛是脑卒中后偏瘫侧肩部疼痛的总称,其发生率为30%~80%^[1-2],疼痛可出现在休息时、肩关节主动或被动活动时,极大地阻碍了脑卒中患者的康复训练,降低了生活质量。本文综述近些年国内外研究,了解脑卒中后偏瘫肩痛的主要病因,以及基于病因的康复治疗进展,以便为科学规范诊治偏瘫肩痛提供更好的依据。

1 肌肉软组织因素及治疗

1.1 肩袖、肱二头肌肌腱疾病及治疗 偏瘫肩痛患者肩袖肌腱末端病和撕裂、肱二头肌肌腱炎、滑囊炎等的发生率较高。Barlak等^[3]发现,61%的偏瘫肩痛患者有撞击综合征,33%的患者有肩袖撕裂。Pongy等^[4]对偏瘫肩痛患者的肩关节周围组织进行超声检查,发现急性期患者主要表现为肱二头肌长头腱腱鞘炎或积液、冈上肌腱炎和肩峰下-三角肌滑囊炎或积液;慢性期最常见的超声表现为冈上肌腱炎、肩胛下肌腱炎和肱二头肌长头腱腱鞘炎或积液。多重因素可以导致肩袖损伤,包括解剖学改变、年龄增加、过度牵拉、肩峰撞击综合征和其他原因所致的反复创伤^[5]。偏瘫患者本身或医护人员进行不正确的被动或辅助主动肩外展、上举、内旋时,冈上肌肌腱和大结节产生撞击,肱二头肌肌腱在肱骨头、肩峰和喙锁韧带之间产生撞击,引起疼痛。这些因素常同时存在,共同组成偏瘫肩痛的病因。Rajiv等^[6]在89例慢性中风偏瘫肩痛患者的磁共振成像研究中,发现16%的患者表现为肩袖、肱二头肌或三角肌的多肌肉撕裂,20%表现为多个肌腱末端病。皮质类固醇注射已被广泛用于疼痛的治疗,通过降低炎症反应来达到缓解疼痛的作用。John等^[7]对脑卒中后肩痛伴有明确冈上肌撞击、冈上肌腱炎或肩峰下滑囊炎的患者进行关节内注

射皮质类固醇发现患者疼痛明显缓解,但皮质类固醇的注射效果会随着时间的推移而逐渐消失,且皮质类固醇注射可能会抑制肌腱局部毛细血管和胶原组织的生成,使肌腱弹性降低,容易断裂,因此仍需探索效果持久安全的治疗方法。

1.2 粘连性肩关节囊炎及治疗 偏瘫肩痛患者中粘连性关节囊炎的发生率较高^[8]。Hyung等^[9]对32例偏瘫肩痛患者进行关节造影检查,发现50%的患者有粘连性关节囊炎。Yi等^[8]进行了关节腔液压扩张的研究,发现多个方向关节活动受限的偏瘫肩痛患者与粘连性关节囊炎患者一样关节囊变硬,虽然严重程度不同。这一发现表明了偏瘫肩痛与粘连性关节囊炎可能存在共同的病理特性——紧密囊,即关节囊的硬度显著增加。偏瘫肩痛和粘连性关节囊炎之间的关系可以是双向的。脑卒中偏瘫肩痛患者常因为瘫痪、疼痛等导致运动受限及制动,长期制动使局部血液循环变慢、回流受阻、炎性渗出物增多,导致关节囊和肌间粘连,而随后的废用性萎缩和挛缩又会加重关节粘连,在肩关节活动时产生疼痛,疼痛进一步导致主动运动缺乏,如此形成恶性循环。有研究提示脑卒中早期肩关节无痛范围内的被动活动练习可以减少肩胛带周围肌肉的挛缩和粘连,并有效预防肩峰撞击综合征,减少肩痛^[10]。因此,保持肩关节活动度是脑卒中康复的首要任务之一,可防治肩关节活动受限和后续粘连。

1.3 肩关节半脱位及治疗 肩关节半脱位通常发生在脑卒中软瘫期,其与偏瘫肩痛之间的关系目前仍存在争议。有研究认为偏瘫肩痛与肩关节半脱位无关^[3];而另一些研究发现两者之间有相关性,认为肱骨头前下半脱位可能是偏瘫肩痛的一个诱因^[11]。近期, Kim等^[12]对94例首次脑卒中后偏瘫肩痛患者进行纵向研究发现肩关节半脱位与脑卒中后1及3个月的偏瘫肩痛显著相关,与脑卒中后6个月的偏瘫肩痛无相关性。脑卒中软瘫期,患者的运动控制受损,松弛的肩部肌群、韧带及关节囊不能为肩关节提供静态和动态稳定性,重力和外力牵拉都可能使肱骨头相对于关节

基金项目:宝山区科委(KY2013-334)

收稿日期:2016-03-25

作者单位:1.上海市第一康复医院,上海 200040;2.复旦大学附属华山医院,上海 200040;3.上海市宝山区仁和医院,上海 200431

作者简介:周媚媚(1990-),女,在读硕士,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:李放, fangl@fudan.edu.cn

盂的位移增加,引起半脱位,半脱位进一步损害运动控制路径,增加软组织损伤和偏瘫肩痛的风险。Sumalee等^[13]研究发现偏瘫肩痛在肩关节半脱位的患者中发生率较高,然而,50%肩关节半脱位的患者没有发生偏瘫肩痛。两者不相关的可能原因是肩关节半脱位的严重程度可能与周围软组织损伤的范围无关^[14],这一推论仍需进一步研究论证。尽管肩关节半脱位与偏瘫肩痛的关系还不能确定,但也应积极防治。良肢位摆放、肩部吊带是临床常用的预防方法,但目前仍缺乏随机对照试验证明其有效性。此外,Engin等^[15]发现功能性电刺激通过刺激冈上肌和三角肌后束可以有效改善肩关节半脱位。

2 运动控制因素及治疗

2.1 肌张力降低及治疗 研究表明急性脑卒中Brunnstrom分期I、II、III期的患者,上肢易发生软组织损伤和偏瘫肩痛^[4,11]。脑卒中后软瘫期患者,肩部肌群松弛、张力降低,无法对抗重力作用且需要依赖他人辅助转移,从而增加了反复牵拉损伤肩关节周围软组织引起肩痛的风险。运动功能障碍本身不会引起偏瘫肩痛,然而,严重的运动功能丧失很有可能导致上肢长时间制动,引起粘连。因此肩关节被动活动度练习应在患者病情稳定后尽早开始。雷从杰等^[16]对58例偏瘫肩痛患者进行肩胛带控制训练发现患者肩痛、上肢功能得到明显改善。另外,肩部肌肉松弛可能导致肩半脱位,而肩半脱位也可引起周围神经卡压和软组织病变,也应早期预防。

2.2 肌张力增高及治疗 目前,越来越多的研究表明肩胛带肌肉痉挛可能是偏瘫肩痛的原因之一^[17-18]。脑卒中后痉挛期,肩关节周围肌肉肌张力增高,肩部运动模式出现异常,痉挛肌肉附着部位的骨膜受到持续牵拉而产生疼痛。肉毒毒素已被广泛用于治疗肌肉痉挛,近年来也被用于治疗慢性疼痛。肉毒毒素减轻疼痛的机制可能包括抑制乙酰胆碱的释放使肌肉松弛;抑制感觉神经元的神经递质和神经肽(如谷氨酸和P物质)释放达到抗炎和镇痛作用^[19]。有研究对偏瘫肩痛患者进行肩胛下肌肉毒毒素注射发现其疼痛和痉挛明显减轻^[18]。另外Castiglione等^[17]对11例偏瘫肩痛伴有痉挛的患者进行胸大肌和大圆肌的肉毒毒素注射发现4周后其疼痛显著改善。Marciniak等^[20]对以往的肉毒毒素治疗偏瘫肩痛的研究进行总结发现,低剂量/低稀释的肉毒毒素注射与高剂量/高稀释无定位的注射效果一样,两者都优于低剂量/低稀释无定位的注射,这可能与在较高稀释度时肉毒毒素能够更容易地扩散到目标肌肉的运动终板有关。但是,目前对于

肉毒毒素注射的最佳剂量、稀释度和注射点仍没有一个确切的标准,仍需进一步研究来明确。

3 神经性因素及治疗

3.1 外周神经因素及治疗 痉挛状态、半脱位、肩关节不稳以及护理不当都可能会引起脑卒中患者肩部周围神经损伤,产生偏瘫肩痛。目前周围神经损伤与偏瘫肩痛的关系仍存在争议。Kingery等^[21]通过对50例脑卒中患者的前瞻性研究发现,臂丛神经损伤或近端单神经病和偏瘫肩痛之间没有相关性。而Chino^[22]认为臂丛神经上干损伤会导致偏瘫肩痛。此外,Tsur等^[23]研究指出引起偏瘫肩痛最常见的是腋神经病变,可由肩关节向下脱位导致,下方半脱位可能会牵拉腋神经,继而引起神经脱髓鞘甚至轴突病变。另有研究认为肩胛上神经卡压也可导致偏瘫肩痛^[24]。尽管目前很难得出关于周围神经在偏瘫肩痛发展中的确切结论,但近些年来,不断有研究报道单导线完全植入式外周神经电刺激治疗顽固性偏瘫肩痛的有效性^[25-26]。另有研究认为联合使用布比卡因和甲泼尼龙进行肩胛上神经阻滞也是一种安全、有效的方法来治疗偏瘫肩痛^[27]。此外正确的护理方式以及对半脱位的及时处理都应是偏瘫肩痛患者康复的重要组成部分。

3.2 中枢神经因素及治疗 ①复合型区域性疼痛综合征及治疗:研究认为偏瘫肩痛最重要的原因是I型复合型区域性疼痛综合征(包括肩手综合征)^[3]。Chae^[27]发现偏瘫肩部周围软组织损伤与肩手综合征有关。其可能的发病机制为肩部周围软组织损伤引起的伤害性刺激,经感觉神经传入中枢系统,使患肢交感神经兴奋引起炎症反应、血管痉挛,导致水肿和疼痛。Geha等^[28]报道肩手综合征患者的右脑岛、前额叶皮层腹内侧和伏隔核的灰质萎缩与疼痛强度和持续时间有关。虽然,肩手综合征的发展与中枢神经可塑性改变的关系仍有待证实,且肩手综合征和偏瘫肩痛之间的因果关系仍有待进一步研究,但仍应积极治疗。Topcuoglu等^[29]对脑卒中6个月内诊断为复合型区域性疼痛综合征的患者进行上肢有氧训练,发现89.9%的患者肩部和手部疼痛得到了显著改善。此外,有研究发现经皮神经刺激对脑卒中后肩手综合征肩痛的控制能取得较好疗效^[30]。②中枢敏化、脑卒中后中枢性疼痛及治疗:中枢敏化是指中枢神经系统中神经信号的放大,它是感觉神经系统的可塑性对炎症和神经损伤的一种表现^[31]。偏瘫肩痛患者的疼痛感受神经元的正常生理活动发生改变,表现出对机械、冷热刺激的敏感性增强及痛觉过敏,以致非伤害性刺激、微小的组织损伤或者牵拉都会产生疼痛。研究发现组

织损伤后,神经递质、神经肽、细胞因子和生长因子的产生和分泌的改变可能会增加伤害感受器敏感度(即外周敏化),这些分泌物受体的表达或活性改变及脊髓相关节段细胞之间的相互物理作用的改变(如轴突出芽)将持续的伤害性信号传给大脑(即脊髓中枢敏化),继而促使脊髓水平以上中枢敏化的发展^[32]。Soo等^[31]研究发现偏瘫肩痛患者的上肢近端和远端具有较低的压力疼痛阈值,从而证实偏瘫肩痛患者可能存在中枢敏化。然而 Alburquerque 等^[33]对双侧肩部肌肉以及胫骨前肌进行压力疼痛阈测试的实验数据结果支持外周敏化,而非中枢敏化。但这些研究均为小样本研究,且研究结果并不一致,故将来需样本量大、随访时间长、偏倚风险低的研究来进一步论证敏化(中枢和外周)与偏瘫肩痛之间的关系。脑卒中后中枢性疼痛是发生于脊髓-丘脑-皮质通路任何水平的神经性疼痛综合征。Anderson 等^[34]通过电极植入式深部脑刺激,结果发现卒中后疼痛与丘脑重组和神经可塑性表达相关,它改变了伤害性和非伤害性刺激在丘脑中的投射,从而影响感官信息处理。Gabi 等^[35]研究发现脑卒中后中枢性疼痛和偏瘫肩痛之间存在一些相似的特征:一致的发病时间、相似的疼痛分布(患侧大面积持续性自发性疼痛)及感觉障碍(温度觉迟钝、痛觉过敏)等。从而认为偏瘫肩痛可能是中枢性卒中后疼痛的一种具体形式/亚型。脑卒中后中枢性疼痛与中枢敏化存在一些共同的机制,因此很难将其区分开来。另外,脑卒中患者可能经历了一种或几种类型疼痛的各种组合,包括脑卒中后肌肉骨骼性、神经性和痉挛性疼痛。经皮神经电刺激是基于闸门控制学说,以感觉阈上的强度刺激感觉神经,可减轻或消除疼痛的方法。此外,神经肌肉电刺激通过刺激肌肉使其收缩,以恢复运动功能,缓解痉挛及疼痛^[36]。Chae 等^[37]使用4根导线的神经肌肉电刺激刺激冈上肌、三角肌中后束和斜方肌上部后,每天6h,连续6周,患者疼痛显著改善。但目前电刺激仍存在治疗时间、频率、强度、部位等的不统一,在对于偏瘫肩痛的治疗上仍缺乏强有力的循证学依据,仍需大样本量严格对照的临床研究来证明其疗效。

4 心理因素及治疗

研究发现心理学因素也参与了许多慢性骨骼肌肉疼痛不适的发病机制,其中包括抑郁、焦虑、恐惧回避、高度警觉、疼痛灾难化等^[38]。Valencia 等^[39]对59例脑卒中后肩痛患者进行定量感觉测试(包括压力、热痛觉),同时还进行了关于疼痛强度、疼痛灾难化、焦虑和抑郁的问卷调查,通过一系列的阈上刺激发现,疼痛灾

难化和抑郁及疼痛强度的预测显著相关。因此对于偏瘫肩痛的治疗也应注意心理上的疏导与精神上的支持,必要时可配合音乐疗法、抗抑郁药物治疗。

5 其他

一些研究认为偏瘫肩痛和年龄、性别、偏瘫侧之间没有任何关联,与病程存在相关性^[3,13],约16%~20%的患者在脑卒中后立即出现肩痛,而大多数是在数周或数月后出现,其病因和治疗如前所述。Demirci 等^[40]在对1000名偏瘫患者的回顾性研究中发现偏瘫肩痛的发生率与年龄显著相关,老年人发病率较高。老年人是脑卒中的高风险人群,他们有着更多的合并症和较低的功能水平,且这种风险随着年龄而增大。因此,积极治疗合并症可以预防脑卒中的发生,同时加强对老年患者的护理也可以减少偏瘫肩痛的发生。

6 小结

综上所述,偏瘫肩痛会严重阻碍脑卒中患者康复进程,且发生率高,其发生机制较为复杂,涉及肌肉软组织因素、运动控制因素(肌张力的变化)、神经性因素(外周和中枢神经系统)及心理因素等,且彼此之间尚有交织。肩袖和肱二头肌肌腱疾病以及滑囊炎,可触发粘连性关节囊炎的发展。软组织病变也可能触发中枢敏化和肩手综合征。痉挛状态损害了肩关节节律,导致周围软组织损伤。另一方面,肌肉松弛可能导致肩关节半脱位,而这又可能牵拉外周神经引起卡压或软组织病变。因此,系统而客观地分析偏瘫肩痛的病因及病理生理,为个体化多途径联合康复治疗方案的实施提供基础。尽管目前偏瘫肩痛的治疗方法较多,但其中较多方法尚缺乏可靠的证据支持,而且这些方法尚需进一步优化和规范,以最终提高偏瘫肩痛的康复治疗水平。

【参考文献】

- [1] Adey WZ, Arima H, Crotty M, et al. Incidence and associations of hemiplegic shoulder pain poststroke: prospective population-based study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(2): 241-247.
- [2] Kalichman L, Ratmanský M. Underlying Pathology and Associated Factors of Hemiplegic Shoulder Pain[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 90(9): 768-780.
- [3] Barlak A, Unsal S, Kaya K, et al. Poststroke shoulder pain in Turkish stroke patients: relationship with clinical factors and functional outcomes[J]. Int J Rehabil Res, 2009, 32(4): 309-315.
- [4] Pongy P, Wang Ly, Huangy C, et al. Sonography and physical findings in stroke patients with hemiplegic shoulders: a longitudinal study[J]. J Rehabil Med, 2012, 44(5): 553-557.

- [5] Maffulli N, Longo UG, Berton A, et al. Biological factors in the pathogenesis of rotator cuff tears[J]. *Sports Med Arthrosc*, 2011, 19(2): 194-201.
- [6] Rajiv R, Shah, Sepideh, et al. MRI findings in the painful post-stroke shoulder[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1808-1813.
- [7] John C, Lynn J. Subacromial corticosteroid injection for post-stroke shoulder pain: an exploratory prospective case series[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2009, 90(3): 501-506.
- [8] Yi Y, Lee KJ, Kim W, et al. Biomechanical properties of the glenohumeral joint capsule in hemiplegic shoulder pain[J]. *Clin Biomech*, 2013, 28(8): 873-878.
- [9] Hyung KY, Sik JS, Kwon Y, et al. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials[J]. *Disabil Rehabil*, 2010, 32(4): 282-291.
- [10] Griffin C. Management of the hemiplegic shoulder complex[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2014, 21(4): 316-318.
- [11] Huang YC, Liang PJ, Pong YP, et al. physical findings and sonography of hemiplegic shoulder in patients after acute stroke during rehabilitation[J]. *J Rehabil Med*, 2010, 42(1): 21-26.
- [12] Kim YH, Jung SJ, Yang EJ, et al. Clinical and sonographic risk factors for hemiplegic shoulder pain: A longitudinal observational study[J]. *J Rehabil Med*, 2014, 46(1): 81-87.
- [13] Sumalee S, Vilai K, Pimwipa U, et al. Post stroke shoulder subluxation and shoulder pain: a cohort multicenter study[J]. *J Med Assoc Thai*, 2008, 91(12): 1885-1892.
- [14] Kalichman L, Ratmansky M. Underlying pathology and associated factors of hemiplegic shoulder pain[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011, 90(6): 768-780.
- [15] Engin K, Güldal Funda NY, Asuman D, et al. The effectiveness of functional electrical stimulation for the treatment of shoulder subluxation and shoulder pain in hemiplegic patients: A randomized controlled trial[J]. *Disabil Rehabil*, 2010, 32(7): 560-566.
- [16] 雷从杰, 钟慧, 沈晓华, 等. 强化肩胛带训练对脑卒中后偏瘫肩痛的疗效[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(7): 826-829.
- [17] Castiglione A, Bagnato S, Boccagni C, et al. Efficacy of Intra-Articular Injection of Botulinum Toxin Type A in Refractory Hemiplegic Shoulder Pain[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(7): 1034-1037.
- [18] 张安静, 李放, 吴军发, 等. 肉毒毒素注射为主治疗偏瘫肩痛[J]. *中国康复*, 2012, 27(1): 76-76.
- [19] Jabbari B. Botulinum neurotoxins in the treatment of refractory pain[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(6): 676-685.
- [20] Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, et al. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(12): 1007-1019.
- [21] Kingery WS, Date ES, Bocobo CR. The absence of brachial plexus injury in stroke[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 1993, 72(3): 127-35.
- [22] Chino N. Electrophysiological investigation on shoulder subluxation in hemiplegics[J]. *Scand J Rehabil Med*, 1981, 13(1): 17-21.
- [23] Tsur A, Ring H. Axillary nerve conduction changes in hemiplegia[J]. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*, 2008, 3(1): 1-5.
- [24] Adey-Wakeling Z, Crotty M, Shanahan EM. Suprascapular nerve block for shoulder pain in the first year after stroke: a randomized controlled trial[J]. *Stroke, a journal of cerebral circulation*, 2013, 44(11): 3136-3141.
- [25] John MD, Chae ME. Single-lead Percutaneous Peripheral Nerve Stimulation for the Treatment of Hemiplegic Shoulder Pain: A Case Series[J]. *Pain Pract*, 2013, 13(1): 59-67.
- [26] Nguyen VQC, Bock WC, Groves CC, et al. Fully implantable peripheral nerve stimulation for the treatment of hemiplegic shoulder pain: a case report[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 94(2): 146-153.
- [27] Chae J. Poststroke complex regional pain syndrome[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2010, 17(3): 151-162.
- [28] Geha PY, Baliki MN, Harden RN, et al. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions[J]. *Neuron*, 2008, 60(4): 570-581.
- [29] Topcuoglu A, Gokkaya NK, Ucan H, et al. The effect of upper-extremity aerobic exercise on complex regional pain syndrome type I: a randomized controlled study on subacute stroke[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2015, 6(2): 107-119.
- [30] Anandkumar S, Manivasagam M. Multimodal physical therapy management of a 48-year-old female with post-stroke complex regional pain syndrome[J]. *Physiother Theory Pract*, 2014, 30(1): 38-48.
- [31] Soo Hoo J, Paul T, Chae J, et al. Central Hypersensitivity in Chronic Hemiplegic Shoulder Pain[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2013, 92(1): 1-13.
- [32] Hsinlin TC. Spinal cord mechanisms of chronic pain and clinical implications[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2010, 14(3): 213-220.
- [33] Albuquerque SF, Camargo PR, Vieira A, et al. Bilateral myofascial trigger points and pressure pain thresholds in the shoulder muscles in patients with unilateral shoulder impingement syndrome: a blinded, controlled study[J]. *Clin J Pain*, 2013, 29(6): 478-486.
- [34] Anderson WS, Ohara S, Lawson HC, et al. Plasticity of pain-related neuronal activity in the human thalamus[J]. *Prog Brain Res*, 2006, 157(5): 353-364.
- [35] Gabi Z, Michal R, Harold W, et al. Hemiplegic shoulder pain: Evidence of a neuropathic origin[J]. *Pain*, 2013, 154(3): 263-271.
- [36] Ekim A, Armagan O, Oner C. Efficiency of TENS treatment in hemiplegic shoulder pain: a placebo controlled study [Article in Turkish][J]. *Agri*, 2008, 20(1): 41-46.
- [37] Chae J, Yu DT, Walker ME, et al. Intramuscular electrical stimulation for hemiplegic shoulder pain: a 12-month follow-up of a multiple-center, randomized clinical trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2005, 84(7): 832-842.
- [38] Sanchis MN, Lluch E, Nijs J, et al. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review[J]. *Semin Arthritis Rheu*, 2015, 44(5): 710-716.
- [39] Valencia C, Fillingim RB, George SZ. Suprathreshold heat pain response is associated with clinical pain intensity for patients with shoulder pain[J]. *J Pain*, 2011, 12(2): 133-140.
- [40] Demirci A, Ocek B, Koseoglu F. Shoulder pain in hemiplegic patients[J]. *J PMR Sci*, 2007, 19(1): 25-30.