Investigation of the effect of changes in the deflection angles of cerebral arteries aneurysms on intra-aneurysmal hemodynamic

Abdi M[1], Razmkon A[2], Navidbakhsh M[1], Sharifi G [3*]

[1]Iran University of Science and Technology

[2]MD, Assistant professor of Neurosurgery, Shiraz Neuroscience Research Center, Shiraz University of Medical Sciences

[3]MD, Associate professor of Neurosurgery, Shahid-Beheshti University of Medical Sciences

Abstract

Background: A limited number of studies have been conducted on the relationship between the geometry of the aneurysm and artery of origin, and its effects on the hemodynamic parameters. The present study was aimed to analyze the deflection angle between U-shaped and S-shaped aneurysms and the artery of origin as one of the geometrical parameters in order to determine its effect on intra-aneurysmal hemodynamics.

Methods: In this study, deflection angles of 0, 45, 90, 135, and 180 degrees were considered for U-shaped and S-shaped aneurysms. In this way, the amount and distribution of shear stress on the aneurysm wall, the affected area, and the susceptible area for remodeling of the aneurysm wall were investigated.

Results: According to the results, 135° angle for the U-shaped aneurysm and 90° angle for the S-shaped aneurysm were the most dangerous angles for aneurysm growth. In addition, 90° and 180° angles evoking posterior and abdominal aortic aneurysms in U- and S-shaped aneurysms were shown as the most dangerous angles for aneurysm rupture.

Conclusion: The findings of the current study can be effective in estimating the probable risk and clinical decision making in cerebral aneurysm patients.

Keywords: Aneurysm, Hemodynamic, Deflection angle, Remodeling of the vessel wall

Sadra Med Sci J 2013; 1(3): 149-156
Received: Mar. 20th, 2013
Accepted: Jun. 21st, 2013

[*]**Corresponding author:** Guive Sharifi, MD, Associate professor at Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Shahid-Beheshti University of Medical Sciences, sharifi@sbmu.ac.ir

مقاله پژوهشی
(Original Article)

مجـــــله علمی علـــــوم پزشکی صدرا
دوره ۱، شماره ۳، تابستان ۱۳۹۲، صفحات ۱۴۹ تا ۱۵۶
تاریخ پذیرش:۹۲/۳/۳۱ تاریخ دریافت:۹۱/۱۲/۳۰

تحلیل و بررسی تاثیر تغییرات زاویه انحراف انوریسمهای موجود در شریانهای مغزی روی همودینامیک درون آنوریسم

محسن عبدی[۱]، علی رزم کن[۲]، مهدی نوید بخش[۱]، گیو شریفی[۳*]

[۱]دانشگاه علم و صنعت ایران
[۲] دانشگاه علوم پزشکی شیراز
[۳] دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

مقدمه: تحقیقات بسیار کمی روی رابطه بین هندسه آنوریسم و شریان مادر و اثر آن روی پارامترهای همودینامیکی انجام شده است. در این مطالعه زاویه انحراف بین انوریسمهای U شکل و S شکل و شریان مادر به عنوان یکی از پارامترهای هندسی مورد تحلیل قرار گرفته است تا بدانیم اثر آن روی همودینامیک درون انوریسم به چه صورت می‌باشد.

مواد و روش: به همین منظور زاویه انحراف در انوریسمهای U و S شکل ۰،۴۵،۹۰،۱۳۵ و۱۸۰ در نظر گرفته شده است تا با این متغیر پارامترهای مقدار تنش برشی دیواره انوریسم و توزیع آن، ناحیه تحت تاثیر و ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره انوریسم مورد مطالعه قرار گیرند.

یافته‌ها: از میان زوایای انحراف مختلف زاویه ۱۳۵ درجه برای انوریسم U شکل و زاویه ۹۰ درجه برای انوریسم S شکل خطرناکترین زاویه از لحاظ رشد انوریسم و دو زاویه ۰ و۱۸۰ درجه که تداعی کننده انوریسمهای شکمی و خلفی می باشند، در انوریسمهای U و S شکل خطرناکترین زوایا از لحاظ پارگی انوریسم میباشند.

بحث و نتیجه‌گیری: اطلاعات بدست آمده در این مطالعه می تواند در تخمین خطر احتمالی و تصمیم گیری بالینی در بیماران آنوریسم مغزی موثر باشد.

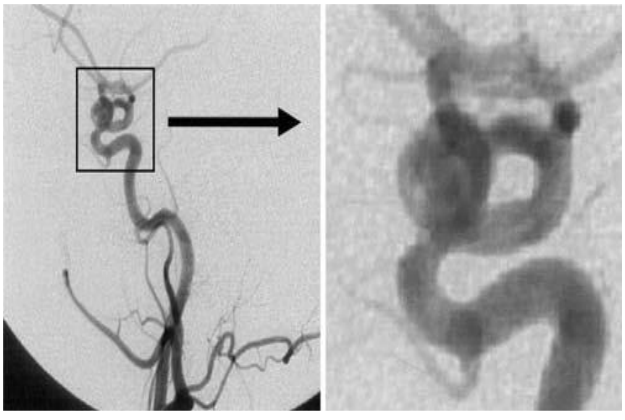
واژگان کلیدی: آنوریسم، همودینامیک، زاویه انحراف، دوباره مدل شدن دیواره رگ

* نویسنده مسئول: **گیو شریفی** ، دانشیار جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، شیراز، ایران، sharifi@sbmu.ac.ir

مقدمه

استروک(stroke) سومین عامل مرگ و میر در ایالات متحده است. حدود ۷ درصد از استروک‌ها منجر به خونریزی ناحیه زیرعنکبوتیه می‌شود و بسیاری از خونریزی‌های ناحیه زیرعنکبوتیه ناشی از پارگی انوریسم‌های مغزی است(۱). حدود ۵۰ درصد بیماران مبتلا به خونریزی ناحیه زیر عنکبوتیه می‌میرند و یا به ناتوانی‌های حرکتی ناشی از خونریزی اولیه دچار می‌شوند. حدود ۲۳ تا ۳۵ درصد بیماران از خونریزی‌های بعدی نشات گرفته از عدم درمان انوریسم‌های مغزی خواهند مرد(۲).

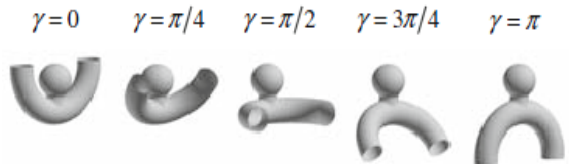
رشد انوریسم‌های مغزی عمدتاً تحت تاثیر محیط همودینامیکی محلی (local hemodynamic environment) می‌باشد. درمان موفقیت‌آمیز انوریسم این محیط را تغییر خواهد داد که گرفتگی انوریسم ترومبوزی را افزایش خواهد داد و منجر به دوباره مدل شدن شریان می‌شود و شریان را به سمت سالم شدن سوق خواهد داد. از لحاظ کلینیکی مشاهده شده است که بیشتر انوریسمهای مغزی در ناحیه‌هایی به وجود می‌آیند که نیروهای همودینامیکی افزایش یافته باشند، در واقع این نواحی شامل دو راهی‌ها وانحناهای شریانها می‌شود(۳).



شکل ۱: این شکل عکس انژیوگرافی از آنوریسم مغزی را نشان می‌دهد که در انحنای شریان مغزی به وجود می‌آید.

پارامترهای همودینامیکی همچون حجم انوریسم، شکل، نسبت اسپکت(aspect ratio) و نسبت قطر انوریسم به گردن آن به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است (۴،۵،۶،۷). اما اطلاعات کمی در مورد رابطه آنوریسم و شریان مادر وجود دارد. در این مطالعه به صورت کمی و کیفی تاثیر زاویه انحراف بین انوریسم و شریان مادر به عنوان یکی از مولفه های ارتباطی بین انوریسم و شریان مادر در شریان های مادر U شکل و S شکل مورد تحلیل قرار گرفت.

دینامیک سیالات محاسباتی به عنوان یک روش شبیه سازی کامپیوتری برای مدل کردن جریان درون بدنی پچیده مرتبط با آنوریسمهای مغزی مورد استفاده قرار گرفته است. از آنجایی‌که رهگیری یک پارامتر خاص مدنظر است، استفاده از داده‌های برگرفته از عکس‌های پزشکی نمی‌تواند مفید باشد و به کار گرفتن مدل‌های ایده‌ال که فقط یک پارامتر تغییر می‌کند اهمیت قابل توجهی پیدا می‌کند.



فهم درست رابطه بین جنبه‌های پاتولوژیکی آنوریسم و همودینامیک محلی با پارامترهای هندسی مانند زاویه انحراف برای درک رشد آنوریسم، پیش‌بینی رشد دوباره آنوریسم بعد از درمان و بهبود روش‌های جراحی مهم تلقی می‌شود.

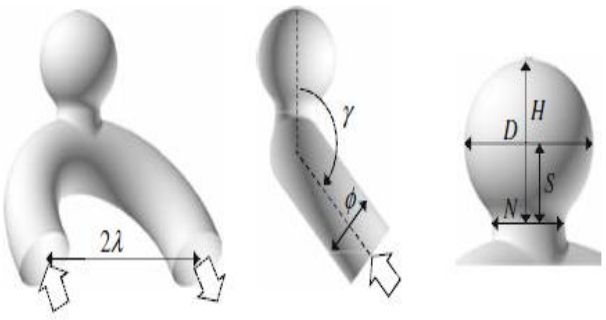
در این مطالعه تنش برشی دیواره انوریسم به عنوان یکی از مهم‌ترین پارامترهای همودینامیکی مورد تحلیل قرار گرفته است.

مواد و روش

در این مطالعه مدلهای آنوریسم‌های کروی سه بعدی با زاوایای انحرافی متغیر آنوریسم نسبت به شریان مادر برای بدست آوردن نقش کمی و کیفی نیروهای همودینامیکی درون انوریسم‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. به منظور تحلیل درست بقیه پارامترهای هندسی ثابت، در نظر گرفته شد.

- پارامترهای هندسی

تعاریف ذیل برای ثابت‌ها و متغیرهای هندسی مورد استفاده قرار خواهد گرفت: 2λ انحنای شریان مادر، D قطر انوریسم، N عرض گردن انوریسم، H ارتفاع انوریسم، S نیم ارتفاع، γ زاویه انحرافی نسبت به شریان مادر و Φ شعاع داخلی شریان مادر.



شکل ۲: این شکل متغیرها و ثابت‌های هندسی آنوریسم‌های مغزی را نشان می‌دهد.

در گروه اول مدل‌ها که با U1 تا U6 نشان داده شده است، همه پارامترهای هندسی ثابت هستند به جز زاویه انحرفی که از ۰ تا ۱۸۰ تغییر می‌کند. گروه دوم نیز آنوریسم‌های S شکلی هستند که با S1 تا S6 به نمایش گذاشته می‌شوند. در این مدل‌ها نیز فقط زاویه انحرافی از ۰ تا ۱۸۰ تغییر می‌کند. این مدل‌ها در شکلهای ۳ و ۴ نشان داده شده‌اند.

شکل ۳: مدل‌های آنوریسمهای U شکل با زوایای انحراف مختلف

شکل ۴: مدل‌های آنوریسمهای S شکل با زوایای انحراف مختلف

- ابزار محاسباتی

مدل‌های مورد مطالعه در نرم افزار اباکوس(Abaqus 6.1) ساخته شده است و در نرم افزار انسیس(Ansys Workbench 12.1) عمل مشزنی انجام شده است. حدود ۵۰۰۰۰۰ سلول در مدل‌ها به وجود آمده است. پس از این مرحله برای شبیه‌سازی مدلها وارد نرم افزار فلوئنت(Ansys Fluent 12.1) می‌شوند.

- مدل جریان

در این مطالعه از روش دینامیک سیالات محاسباتی در رگهای بزرگ استفاده شده است. ما جریان را غیر قابل ترکم و لمینار فرض می‌کنیم و مدل‌سازی با روش حجم محدود در دامنه سه بعدی انجام می‌شود(۸،۹). در رگهای بزرگ (≥۰،۵mm) با نرخ تنش برشی بسیار پایین مانند مدلی که ما ساخته‌ایم اثر غیر نیوتنی در مرتبه دوم قرار می‌گیرد و بنابراین می‌توانیم از ان صرف‌نظر کنیم. در این صورت خون به عنوان یک سیال نیوتنی با ویسکوزیته ۰،۰۰۳۵kg/m-s و دانسیته $۱۰۵۰kg/m^3$ مدل می‌شود. شرایط بدون لغزش در دیواره‌ها وجود دارد و خروجی فشار آزاد در نظر گرفته می‌شود. در ورودی سرعت به عنوان شرایط اولیه ۰،۳ m/s در رینولدز ۱۳۵ لحاظ می‌شود. این ساده‌سازی از این جهت انجام می‌شود که حجم محاسبات کاهش پیدا کند. شرایط پایدار و بدون ضربان از دیگر ساده‌سازی‌های این مدل‌سازی است.

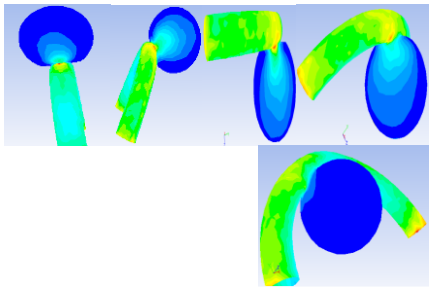
یافته‌ها

۱- اثر زاویه انحراف(tilt angle) روی همودینامیک درون آنوریسمهای U شکل

- تنش برشی

تنش برشی دیواره در گردن آنوریسم بیشتر از سایر نقاط است و مانند تقسیم‌کننده جریان از رگ مادر عمل می‌کند. این نتیجه با مطالعات شوهیما (Shohima) ۲۰۰۴ (۱۰) مطابقت دارد. شکل ۵ تنش برشی دیواره را در دیواره انوریسم و رگ مادر را نشان می‌دهد. همان‌طور که ملاحظه میشود با بیشتر شدن زاویه از ۰ درجه به ۱۸۰ درجه تنش

برشی دیواره بیشتر می‌شود، تنش برشی دیواره در زاویه ۱۳۵ درجه بیشترین تنش برشی دیواره را به خود اختصاص خواهد داد. جدول۱ مقدار تنش برشی را در زاویه‌های مختلف نشان می‌دهد.



شکل ۵: در این شکل زاویه انوریسم نسبت به رگ مادر به ترتیب ازراست به چپ ۰،۴۵،۹۰،۱۳۵،۱۸۰ است.در این شکل تنش برشی ازراست به چپ بیشتر شده است و در ۱۳۵ درجه به بیشترین مقدار خود میرسد.

جدول ۱: تنش برشی دیواره در زوایای مختلف انوریسم نسبت به شریان مادر

زاویه انوریسم نسبت به شریان مادر(درجه)	تنش برشی دیواره انوریسم (پاسکال)
۰	۱/۴۹
۴۵	۴/۶۷
۹۰	۱/۹۸
۱۳۵	۶/۴۵
۱۸۰	۴/۵۱

- ناحیه تحت تاثیر(impact zone)

از تعریف هی(Hoi) و همکارانش در سال ۲۰۰۴ (۱۱) برای بیان ناحیه تحت تاثیر استفاده می‌کنیم. ناحیه تحت تاثیر به ناحیه‌ای از گردن و بدنه آنوریسم گفته می‌شود که تنش برشی دیواره بیشتر از ۲ پاسکال داشته باشد. این تعریف یک عدد بی بعد است و به کل مساحت انوریسم تقسیم می شود. جدول ۲ ناحیه تحت تاثیر را در زوایای مختلف آنوریسم نسبت به شریان مادر را نشان می‌دهد.

جدول ۲: ناحیه تحت تاثیر در ازای زوایای مختلف انوریسم نسبت به شریان مادر

زاویه انوریسم نسبت به شریان مادر(درجه)	ناحیه تحت تاثیر
۰	۰
۴۵	۰/۰۲۸
۹۰	۰
۱۳۵	۰/۰۴۳
۱۸۰	۰/۰۱۱

ناحیه تحت تاثیر با افزایش زاویه افزایش می‌یابد و در زاویه ۱۳۵ درجه بیشترین مقدار را پیدا می‌کند. دلیل این امر بیشتر بودن جریان ثانویه در این زاویه است. جریان ثانویه باعث افزایش تنش برشی دیواره‌ای می‌شود که به آن برخورد می‌کند. در زاویه بین ۹۰ و ۱۳۵ درجه تنش برشی بالای دیواره افزایش می‌یابد و در زاویه ۱۳۵ درجه به بیشترین مقدار خود می‌رسد.

- توزیع تنش برشی دیواره

در شکل ۵ توزیع تنش برشی دیواره در زاویه ۰ درجه تقریباً متقارن است و در زوایای ۴۵ و ۹۰ درجه این تقارن به هم می‌خورد. در زاویه بین ۴۵ و ۱۳۵ درجه بیشترین عدم تقارن مشاهده می‌شود ، در زوایای ۱۳۵ و۱۸۰ درجه توزیع تنش برشی دیواره تقریباً متقارن است.

همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود تنش برشی دیواره در گردن آنوریسم یعنی جایی‌که تداخل جریان داریم بیشتر از سایر نقاطی است که در آنها جریان کمتری وجود دارد.

- ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ

تنش برشی پایین در محدوده بین ۰/۴- پاسکال و ۰/۴ پاسکال نقش مهمی در دژنره شدن لایه اندوتلیال دارد، چون در این محدوده گلبولهای سفید و دیگر سلولهای موجود در خون با دیواره رگ واکنش خواهد داد و منجر به ایجاد ناحیه تورمی خواهد شد که مسبب دوباره مدل شدن دیواره رگ می‌شود که در نهایت باعث پارگی آنوریسم می‌شود (۱۲). این ناحیه از آنوریسم ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ(Area

Prone to Vascular Remodeling) نامیده می‌شود. این ناحیه عددی بی بعد است، چون بر مساحت کل آنوریسم تقسیم می‌شود. در جدول ۳ این ناحیه به ازای زوایای مختلف آنوریسم نسبت به شریان مادر آورده شده است.

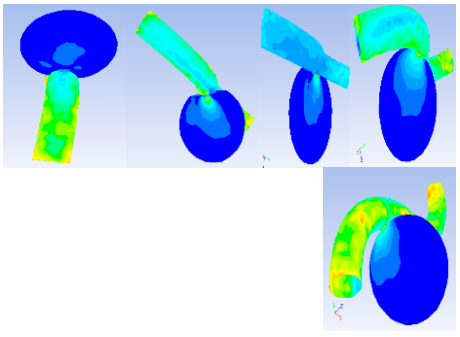
جدول ۳: ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ در ازای زوایای مختلف انوریسم نسبت به شریان مادر

زاویه انوریسم نسبت به شریان مادر(درجه)	ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ
۰	۰/۳۱۵۱
۴۵	۰/۳۱۰۲
۹۰	۰/۲۴۴۴
۱۳۵	۰/۲۳۳۲
۱۸۰	۰/۳۹۱۴

ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ در زاویه صفر درجه بیشترین مقدار را به خود اختصاص می‌دهد، با زیاد شدن زاویه انوریسم نسبت به شریان مادر این مقدار کاهش می‌یابد تا اینکه در زاویه ۱۸۰ درجه افزایش می‌یابد. پس در دو زاویه ابتدایی و انتهایی یعنی ۰ و ۱۸۰ درجه بیشترین احتمال چسبیدگی گلبولهای سفید به دیواره آنوریسم و در نتیجه پارگی آنوریسم وجود خواهد داشت.

۲- اثر زاویه انحراف روی همودینامیک درون انوریسمهای S شکل

-تنش برشی



شکل ۶: در این شکل زاویه انوریسم نسبت به رگ مادر به ترتیب از راست به چپ ۰،۴۵،۹۰،۱۳۵،۱۸۰ است.در این شکل تنش برشی ازراست به چپ بیشتر شده است و در ۹۰ درجه به بیشترین مقدار خود می‌رسد وبعد از ان سیر نزولی خواهد گرفت.

جدول ۴ : تنش برشی دیواره در زوایای مختلف انوریسم نسبت به شریان مادر

زاویه انوریسم نسبت به شریان مادر(درجه)	تنش برشی دیواره انوریسم (پاسکال)
۰	۱/۸۹
۴۵	۲/۵۴
۹۰	۵/۰۸
۱۳۵	۲/۰۴
۱۸۰	۰/۹۶

- ناحیه تحت تاثیر

جدول ۵: ناحیه تحت تاثیر در ازای زوایای مختلف انوریسم نسبت به شریان مادر

زاویه انوریسم نسبت به شریان مادر(درجه)	ناحیه تحت تاثیر
۰	۰
۴۵	۰/۰۰۱
۹۰	۰/۰۳۱
۱۳۵	۰/۰۰۵
۱۸۰	۰

ناحیه تحت تاثیر با افزایش زاویه افزایش میابد و در زاویه ۹۰ درجه بیشترین مقدار را پیدا میکند.در این زاویه مرتبه ناحیه تحت تاثیر یک مرتبه بالاتر از سایر زاویه هاست و در ضمن در زوایای ۰ و ۱۸۰ درجه ناحیه تحت تاثیری نخواهیم داشت.

- توزیع تنش برشی دیواره

در شکل۶ توزیع تنش برشی دیواره در زاویه ۰ و ۹۰ درجه تقریبا متقارن است و در بقیه زوایا تقارنی نخواهیم داشت.

- ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ

جدول۶ : ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ در ازای زوایای مختلف انوریسم نسبت به شریان مادر

زاویه انوریسم نسبت به شریان مادر(درجه)	ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ
۰	۰/۹۱۸۷
۴۵	۰/۸۶۷۳
۹۰	۰/۸۰۸۵
۱۳۵	۰/۸۸۲۰
۱۸۰	۰/۹۶۰۱

ناحیه مستعد برای دوباره مدل‌شدن دیواره رگ در زاویه صفر و ۱۸۰ درجه بیشترین مقدار را به خود اختصاص می‌دهد، با زیاد شدن زاویه آنوریسم نسبت به شریان مادر این مقدار کاهش می‌یابد تا اینکه در زاویه ۱۸۰ درجه افزایش می‌یابد. پس در دو زاویه ابتدایی و انتهایی یعنی ۰ و ۱۸۰ درجه بیشترین احتمال چسبیدگی گلبولهای سفید به دیواره انوریسم و در نتیجه پارگی انوریسم وجود خواهد داشت.

بحث

در این مطالعه چهار پارامتر همودینامیکی تنش برشی دیواره و توزیع ان، ناحیه تحت تاثیر و ناحیه مستعد برای دوباره مدل‌شدن دیواره رگ مورد تحلیل قرار گرفت.

به طور کلی دو زاویه ۹۰ و ۱۳۵ درجه در دو شکل U و S مانند، بیشترین تنش برشی دیواره را به خود اختصاص می‌دهند و از این جهت خطرناکترین زوایا محسوب می‌شوند.

در مورد ناحیه تحت تاثیر نیز وضع به همین منوال است یعنی در آنوریسم های U شکل در زاویه ۱۳۵ درجه و در انوریسم‌های S شکل در زاویه ۹۰ درجه بیشترین ناحیه تحت تاثیر قابل مشاهده است. در ضمن در هر دو شکل در دو زاویه ناحیه تحت تاثیر صفر خواهیم داشت.

می‌توان گفت توزیع تنش برشی دیواره در هر دو شکل در زوایای ابتدایی و انتهایی تقارن دارد. در آنوریسمهای U شکل در زاویه ۱۳۵ و در انوریسمهای S شکل در زاویه ۹۰ درجه تقریباً تقارن مشاهده می‌شود. پس همچنان می‌توان گفت زاویه ۱۳۵ در آنوریسمهای U شکل و زاویه ۹۰ درجه در انوریسم‌های S شکل کاندیدا از جهت خطرناک‌ترین بودن هستند.

ناحیه مستعد برای دوباره مدل شدن دیواره رگ در دو شکل U و S مانند، در زاویه صفر درجه بیشترین مقدار را به خود اختصاص می‌دهد، با زیاد شدن زاویه آنوریسم نسبت به شریان مادر این مقدار کاهش می‌یابد تا اینکه در زاویه ۱۸۰ درجه افزایش می‌یابد. پس در دو زاویه ابتدایی و انتهایی یعنی ۰ و ۱۸۰ درجه بیشترین احتمال چسبیدگی گلبولهای سفید به دیواره انوریسم و در نتیجه پارگی انوریسم وجود خواهد داشت.

نتیجه‌گیری

اطلاعات بدست آمده در این مطالعه می تواند در تخمین خطر احتمالی و تصمیم گیری بالینی در بیماران آنوریسم مغزی موثر باشد.

References

1- Ronkainen A, Hernesniemi J, and Puranen M. Familial intracranial aneurysms. Lancet 1997; 349:380–384.

2- Heros RC, Kistler JP. Intracranial arterial aneurysm. Stroke1983; 14:628–631.

3- Rhoton AL Jr. Aneurysms. Neurosurgery 2002; 51 (4):121–158.

4- Gonzalez CF, Cho YI, and Ortega HV. Intracranial aneurysms: flow analysis of their origin and progression. AJNR 1992; 13: 181–188.

5- Kassell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. Neurosurgery 2005;12:291–297.

6- Parlea L, Fahrig R and Holdsworth DW. An analysis of the geometry of saccular intracranial aneurysms. AJNR 1999; 20: 1079–1089.

7- Ujiie H, Tamano Y, and Sasaki K. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? Neurosurgery 2001; 48:495–503.

8- Burleson AC, Strother CM and Turitto VT. Computer modeling of intracranial saccular and lateral aneurysms for the study of their hemodynamics. Neurosurgery1995; 37:774–784.

9- Perktold K, Peter Rand Resch M. Pulsatile non-Newtonian blood flow simulation through a bifurcation with an aneurysm. Biorheology1989; 26:1011–1030.

10- Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, et al. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. Stroke. 2004; 35(11):2500-5.

11- Hoi Y, Meng H, Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, et al. Effects of arterial geometry on aneurysm growth: three-dimensional computational fluid dynamics study. Neurosurg. 2004; 101(4):676-81.

12. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Dowd CF, Halbach VV. Treatment of an intracranial aneurysm using a new three-dimensional-shape Guglielmi detachable coil: technical case report. Neurosurgery 1999; 44(5):1142-4.