



Deutsche
ApothekerZeitung

Thomas Herdegen

Pharmako-logisch! Psychiatrie

Demenz

Depression

Schizophrenie

Schlafstörungen und Angst



Deutscher
Apotheker Verlag

Herdegen

Pharmako-logisch!
Psychiatrie

Thomas Herdegen

Pharmako-logisch! Psychiatrie

Demenz

Depression

Schizophrenie

Schlafstörungen und Angst

Von Thomas Herdegen, Kiel

Mit 61 farbigen Abbildungen und 57 Tabellen

Anschrift des Autors

Prof. Dr. med. Thomas Herdegen
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Hospitalstr. 4
24105 Kiel

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können der Autor und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek.

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

ISBN 978-3-7692-6436-4

© 2015 Deutscher Apotheker Verlag
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.deutscher-apotheker-verlag.de

Printed in Germany

Satz: W. Kohlhammer, Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburgener Straße 722, 70329 Stuttgart
Druck und Bindung: W. Kohlhammer, Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburgener Straße 722, 70329 Stuttgart
Umschlaggestaltung: G0: Grafik und Konzept GmbH, Stuttgart
Umschlagabbildung: psdesign1/fotolia.de

Vorwort

Im Jahr 2009 ging die Serie „Pharmako-logisch!“ an den Start. Das Ziel ist seither, die moderne Pharmakotherapie der großen und weit verbreiteten Krankheiten für das Apothekenteam im HV aber auch für Studenten der Pharmazie verständlich zu beschreiben. Im Mittelpunkt der publikatorischen Mühen steht das erklärende „Warum“ und „Wie“. Logisch!

Warum sind bestimmte Arzneistoffe indiziert? Warum verursachen Arzneistoffe Nebenwirkungen, die von Krankheiten mitbestimmt werden? Warum interagieren Arzneimittel? Welche Hinweise sind in der Beratung wichtig?

Die großen medizinischen Wissenslandschaften präsentieren sich in einem modularen Aufbau: zuerst die Beschreibung der Krankheit mit den Problemen für den Patienten, dann die Wirkmechanismen und Angriffspunkte der häufig verordneten Arzneimittel, deren Nebenwirkungen und Interaktionen und zuletzt die praktische Umsetzung dieses Wissens.

„Pharmako-logisch!“ steht für einen bis dato einmaligen Dreiklang aus Pharmazie, Pharmakologie und ärztlichem Wissen, der auch als eine umfassende Grundlage für die neuen Anforderungen in der Beratung (AMTS, Medikationsmanagement) gelten darf.

Die Therapie der großen neurologisch-psychischen Störungen wird immer wichtiger, immer häufiger werden „Psychopharmaka“ verordnet. Millionen Menschen leiden unter affektiven Störungen wie der Depression, unter Schlaf- und Angststörungen, unter Schizophrenie. Und dann ist da noch die dramatische Zunahme der Demenz, an der im hohen Alter jeder zweite Mensch erkrankt.

Die vier großen Kapitel dieses Buchs erklären diese so häufigen Krankheiten und zeigen Wege, wie die Pharmakotherapie und Ihre Beratung in der Apotheke dabei helfen können.

Kiel, im Sommer 2015

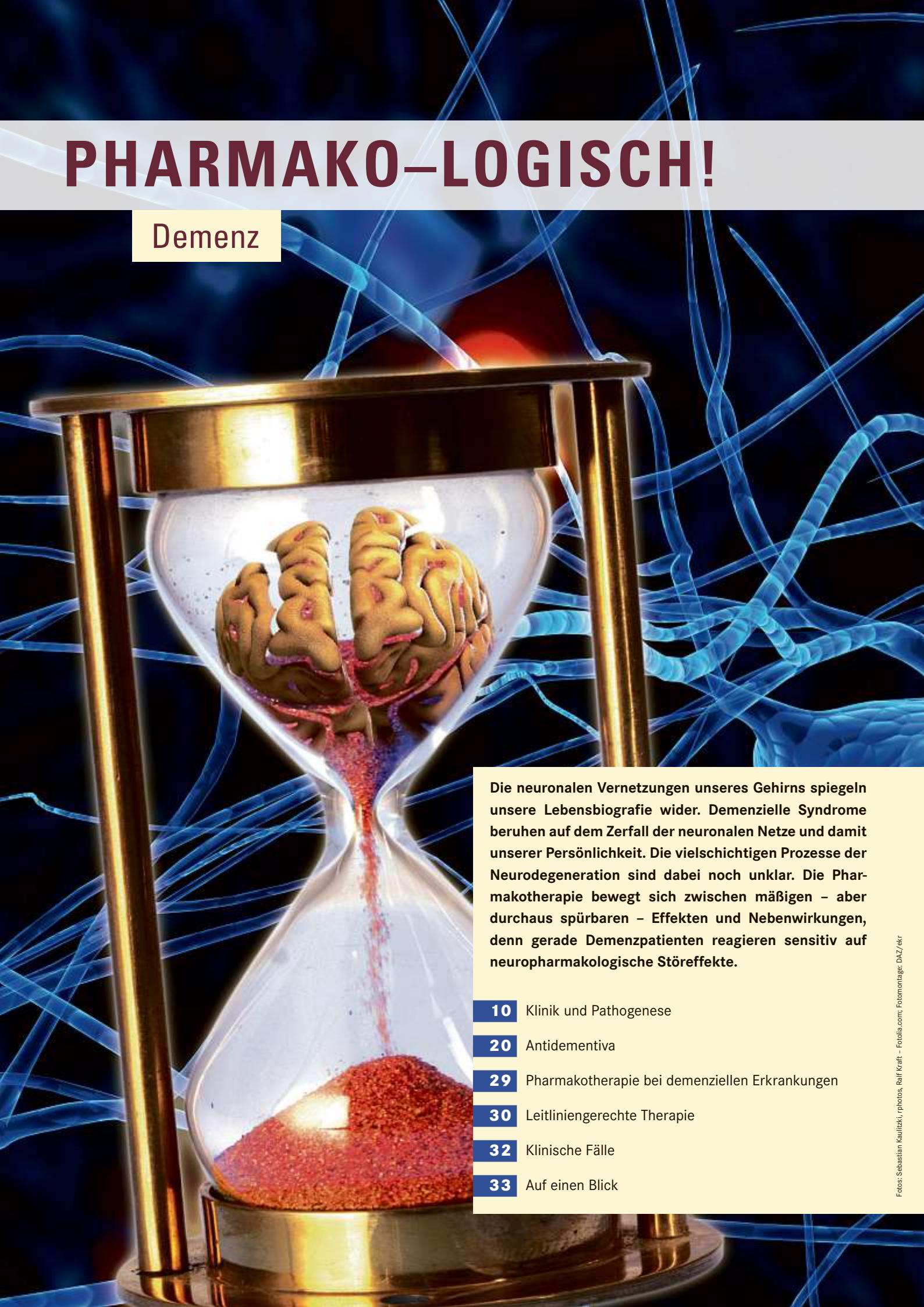
Prof. Dr. med. Thomas Herdegen

Inhalt

Demenz	9
Klinik und Pathogenese.....	10
Antidementiva	20
Pharmakotherapie bei demenziellen Erkrankungen	29
Leitliniengerechte Therapie	30
Klinische Fälle	32
Auf einen Blick.....	33
Depression	35
Pathophysiologie und Klinik.....	36
Antidepressiva: Ihre Wirkungen und Nebenwirkungen.....	45
Wichtige Arzneimittelinteraktionen	60
Die Pharmakotherapie affektiver Störungen	63
Leitliniengerechte Therapie	64
Klinische Fälle	66
Auf einen Blick.....	71
Schizophrenie	73
Epidemiologie, Klinik und Pathophysiologie	74
Neuroleptika: Wirkungen, Nebenwirkungen und Interaktionen.....	82
Pharmakotherapie psychotischer Störungen	94
Leitliniengerechte Therapie	96
Klinische Fälle	97
Auf einen Blick.....	101
Schlafstörungen und Angst	103
Medikamentöse Therapie	118
Nebenwirkungen und Interaktionen.....	130
Therapeutisches Vorgehen.....	137
Leitliniengerechte Therapie	138
Klinische Fälle	140
Auf einen Blick	142

PHARMAKO-LOGISCH!

Demenz



Die neuronalen Vernetzungen unseres Gehirns spiegeln unsere Lebensbiografie wider. Demenzielle Syndrome beruhen auf dem Zerfall der neuronalen Netze und damit unserer Persönlichkeit. Die vielschichtigen Prozesse der Neurodegeneration sind dabei noch unklar. Die Pharmakotherapie bewegt sich zwischen mäßigen – aber durchaus spürbaren – Effekten und Nebenwirkungen, denn gerade Demenzpatienten reagieren sensitiv auf neuropharmakologische Störeffekte.

- 10** Klinik und Pathogenese
- 20** Antidementiva
- 29** Pharmakotherapie bei demenziellen Erkrankungen
- 30** Leitliniengerechte Therapie
- 32** Klinische Fälle
- 33** Auf einen Blick

Klinik und Pathogenese demenzieller Erkrankungen

Demenzielle Erkrankungen wie der Morbus Alzheimer umfassen einen komplexen Formenkreis von Krankheiten des höheren Alters, deren Hauptsymptom der Verlust von erworbenen (kognitiven, geistigen) Fähigkeiten ist. Sie können idiopathisch ohne erkennbare Ursache entstehen oder als Folge ischämischer Ereignisse bei vaskulären Störungen und auch im Zusammenhang mit einer Parkinson-Pathogenese auftreten. Das wesentliche pathologische Merkmal ist die Ablagerung von Amyloid bestehend aus A β -Peptiden und von Neurofibrillen bestehend aus hyperphosphoryliertem Tau, deren Auftreten mit der Degeneration von Nervengewebe verbunden ist. Die Diagnose wird hauptsächlich klinisch gestellt. Die Bestimmung von Biomarkern aus dem Liquor dient der Diagnosesicherung und Risikoabschätzung.

In einer älter werdenden Gesellschaft (Abb. 1A) gewinnen Alterskrankheiten immer mehr an Bedeutung. So auch die besonders altersabhängigen Demenzerkrankungen. **!** Man schätzt, dass in Deutschland im Jahre 2030 2,1 Millionen Bürger oder 27% (!) der Menschen über 65 Jahre an einer Demenz erkrankt sein werden. Das Alter ist dabei

der wichtigste Risikofaktor. Die Gesamtprävalenz der Alzheimer-Demenz bei über 60-Jährigen beträgt 10%. Von besonderer Bedeutung ist dabei der altersspezifische Anstieg mit Verdoppelung der Prävalenzraten ungefähr alle fünf Jahre von 2% (65 bis 69 Jahre) auf 35 bis 40% bei den über 85-Jährigen (Abb. 1B).

Das Drama dieser neurologischen Erkrankung liegt in der Verbindung von hoher Prävalenz und dem erschreckenden klinischen Bild: zunächst die Störung des Neuerwerbs von Informationen, dann später schwere kognitive Störungen – der Kranke verliert wesentliche Fähigkeiten, die zum integralen Bild einer Persönlichkeit gehören. Die Entgeistigung als eine der häufigsten Erkrankungen im hohen Alter ist der Sprengstoff, der langsam aber sicher in unserer Gesellschaft wie im Gesundheitssystem vor einer schwer kontrollierbaren Explosion steht.

Klinik

Über die klinische Ausprägung von Demenzerkrankungen herrscht oft Unverständnis. So werden Unkonzentriertheit oder Alltagsvergesslichkeit sowie Gedächtnis- und Orientierungsprobleme als Zeichen einer beginnenden Demenz gewertet, was in den meisten Fällen nicht zutrifft. Andererseits wird Demenz einfach auf Vergesslichkeit („Verkalkung“) reduziert. Die für Patienten wie Angehörige schwerwiegenden Veränderungen der Patientenpersönlichkeit werden unterschätzt.

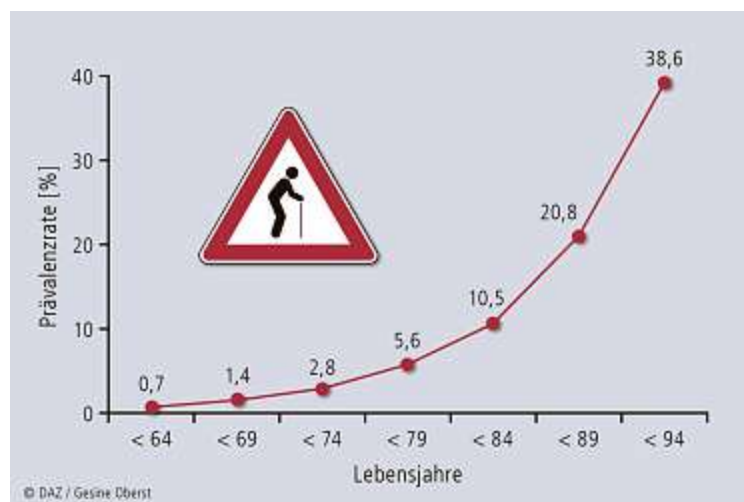
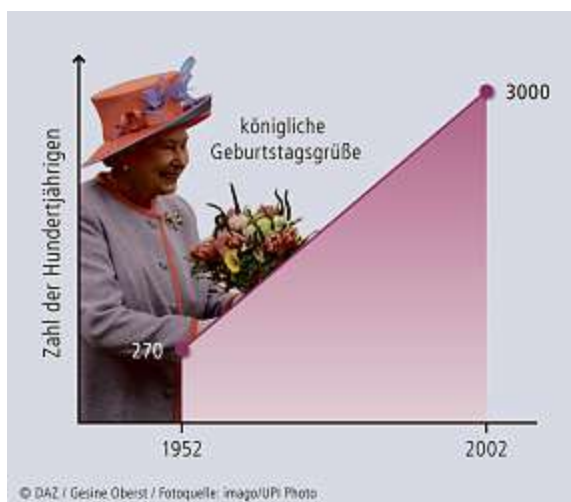


ABB. 1: ÜBERALTERUNG DER BEVÖLKERUNG UND ZUNAHME DER DEMENZERKRANKUNGEN

(A) Es ist eine der Aufgaben der englischen Queen, Glückwunschtelegramme zum Geburtstag von 100-Jährigen zu unterzeichnen. 1952, im Jahr ihres Amtsantritts, musste die Queen 270 Glückwünsche signieren. 50 Jahre später, 2002, waren es bereits über 3000.

(B) Die Prävalenz von Demenzerkrankungen verdoppelt sich ziemlich genau innerhalb von fünf Jahren.

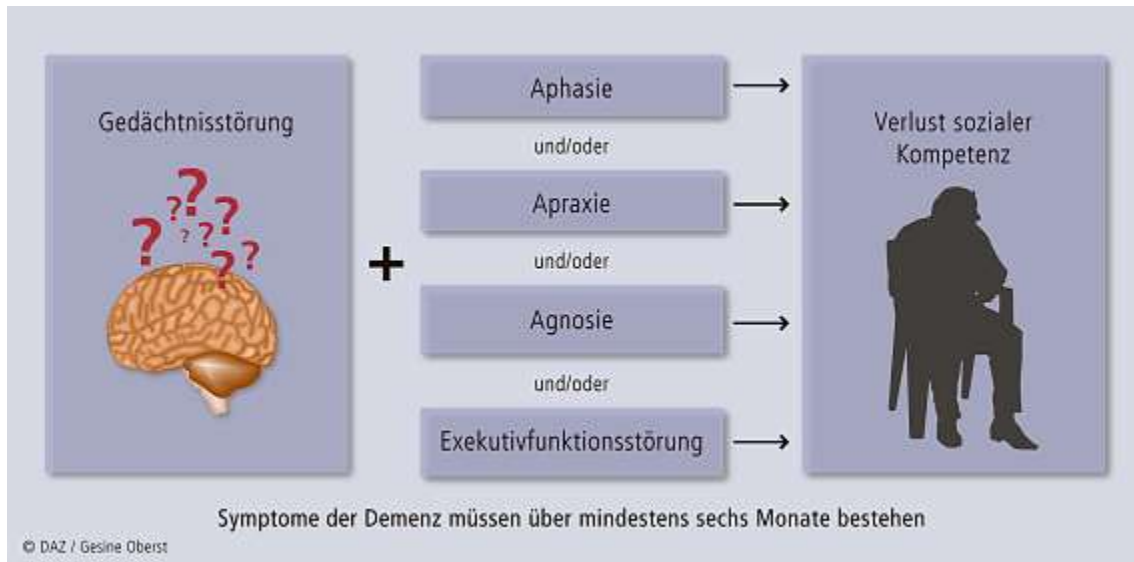


ABB. 2: KERNSYMPTOME DER DEMENZ – KRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSE EINER DEMENZ Hauptsymptom ist die Gedächtnisstörung, zu der sich weitere Kersymptome gesellen müssen, was letztlich zum Verlust der sozialen Kompetenz führt.

Der Begriff Demenz beschreibt ein klinisches Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Verlust von bereits erworbenen Fertigkeiten bzw. Störungen vieler höherer kortikaler Funktionen wie:

- Gedächtnis, Denken, Orientierung
- Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit
- Sprache, Sprechen (Aphasie)
- Urteilsvermögen i. S. der Fähigkeit zur Entscheidung.

Diese Symptome müssen mindestens sechs Monate bestehen (Abb. 2).

Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigung.

! Nicht beeinträchtigt sind

- das Bewusstsein, d. h. es liegen keine Trübungen des Bewusstseins vor,
- die Sinne (Wahrnehmung oder Funktion der Sinnesorgane).

Der Dichter Rudolf-Alexander Schröder hat in seinem Gedicht „Vom alten Mann“ mit wunderbarer lyrischer Einfühlungsgabe die geistige Entäußerung beschrieben, die im Laufe einer Demenz voranschreitet. Die erste Strophe lautet:

*Mit altem Mann geht's wunderbar:
Hat viel gelernt, muss viel verlernen.
Ihm ist, als wollt sein eigen Ich
Sich leis aus ihm entfernen.*

Demenzformen

Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Schon dieser Begriff zeigt, dass die Demenz nur ein Teil der Krankheit ist und umgekehrt nicht jede Demenz mit dem M. Alzheimer gleichzusetzen ist.

Mit 60% ist die Alzheimer-Demenz zwar die häufigste Demenzerkrankung, aber immerhin 40% der Demenzerkrankungen haben eine andere Ursache.

Alzheimer-Demenz ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie, aber mit charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen (senilen Plaques, neurofibrillären Tangles). Sie beginnt schleichend und schreitet langsam und unaufhaltsam über Jahre fort. Je früher der Beginn (unter 65 Jahren, meist infolge genetischer autosomal-dominanter Störungen), desto schneller die Progression und desto ausgeprägter die Störungen der höheren kortikalen Funktionen. Bei der späten Alzheimer-Demenz jenseits des 70. Lebensjahres entwickelt sich das Krankheitsbild langsamer und ist stärker von der Gedächtnisstörung geprägt.

Diagnosekriterien einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz sind

- der Nachweis einer Demenz (Abb. 2) durch klinische Untersuchung einschließlich neurophysiologischer Testverfahren,
- Defizite in mindestens zwei kognitiven Bereichen,
- progrediente Störung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen.

! Wichtig: andere ursächliche System- oder Hirnerkrankungen müssen ausgeschlossen werden.

Nachfolgende klinische Befunde sind mit einer Alzheimer-Demenz vereinbar, sofern andere Ursachen ausgeschlossen sind:

- Depression, Schlaflosigkeit,
- Illusionen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen,
- plötzliche aggressive Ausbrüche, sexuelle Dysfunktionen,
- vegetative Störungen wie Inkontinenz oder Gewichtsverlust,
- neurologische Auffälligkeiten (v.a. im fortgeschrittenen Stadium) wie Gangstörungen, Myoklonien, Epilepsien.

Ausschlusskriterien sind:

- plötzlicher, apoplektischer Beginn,
- fokale neurologische Zeichen wie Halbseitenparese (Hemiparese), Gesichtsfelddefekte, sensorische Ausfälle.

Vaskuläre Demenz (VD). In 10 bis 15% der Fälle lassen sich die demenziellen Symptome auf vaskulär bedingte Schädigungen des Gehirns zurückführen, sowohl infolge makro- wie mikrovaskulärer Erkrankungen. Meist sind sie die Folge von Schlaganfällen, aber auch eine zerebrovaskuläre Hypertonie kann verantwortlich sein. Die Infarkte sind überwiegend klein (oft asymptomatische Verläufe), aber sie kumulieren in ihrer pathogenen Wirkung. Ein akuter Beginn ist als Folge von meist mehreren Schlaganfällen (bedingt durch zerebrovaskuläre Thrombosen, Embolien oder Blutungen) oder transitorisch-ischämischer Attacken (TIA) möglich, selten als Folge einer einzigen massiven Infarzierung. Entsprechend der Lokalisation der ischämischen Herde können bei der vaskulären Demenz – im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz – auch subkortikale Areale (z.B. die Marklager) – betroffen sein, die Hirnrinde ist intakt. Deshalb ist das klinisch-neurologische Bild anders.

Zur **Diagnose einer vaskulären Demenz** müssen sowohl die Kriterien der demenziellen Diagnostik erfüllt sein (s.o.) sowie der Nachweis von zerebrovaskulären Störungen (radiologischer Befund). Beide Befundkomplexe müssen sich verknüpfen lassen wie:

- Beginn der Demenz innerhalb von drei Monaten nach einem Schlaganfall,
- abrupte Verschlechterung der kognitiven Funktionen,
- Progression der kognitiven Defizite.

Wichtige Merkmale können die Diagnose einer vaskulären Demenz stützen:

- frühe Gangstörungen, motorische Unsicherheit, Stürze,
- Blasenstörungen (häufiger Harndrang ohne urologischen Befund),
- emotionale Instabilität mit Stimmungswechseln bis hin zur offenen Feindseligkeit und Aggression sowie mit depressiven und psychotischen Symptomen.

Im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz zeigt die vaskuläre Demenz häufiger Störungen der Aufmerksamkeit, Verlangsamung der Psychomotorik und Denkabläufe sowie depressive Symptome (40% versus 20%).

Demenz und Parkinson. Im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung kann sich eine Demenz entwickeln, sie kann aber auch vor oder mit Beginn der Parkinson-Erkrankung auftreten (Lewy-Körperchen-Demenz). Der Unterschied der beiden Formen liegt also in der zeitlichen Abfolge von kognitiven Einbußen und Parkinson-Symptomatik. Beide Demenzformen zeigen einen größeren Mangel an kortikalem Acetylcholin als die Alzheimer-Demenz, außerdem Mangel an biogenen Aminen, was die vermehrten Depressionen und Angststörungen erklärt. Eine Parkinson-Krankheit erhöht das Risiko für eine Demenz um das

Zwei- bis Vierfache, bei den über 85-jährigen Parkinson-Patienten haben 65% auch eine Demenz.

30 bis 80% der Parkinsonpatienten entwickeln kognitive Störungen bis hin zum Vollbild der Demenz. Kernmerkmale sind Parkinson-Krankheit und ein demenzielles Syndrom mit langsamer Progression. Die Diagnose einer beginnenden Demenz ist erschwert durch die Wesensveränderungen infolge des M. Parkinson und seiner Pharmakotherapie.

Entsprechend der „1-Jahres-Regel“ wird jede Demenz vor oder innerhalb eines Jahres nach Beginn eines Parkinson-Syndroms als **Lewy-Körperchen-Demenz** definiert. Das zentrale Merkmal dieser Demenz ist die Funktionseinschränkung im Alltag bei zumindest initial noch gut erhaltenem Gedächtnis. Kernsymptome der Lewy-Körperchen-Demenz sind Parkinson-Symptome, wiederkehrende visuelle Halluzinationen und Fluktuationen der Kognition (Aufmerksamkeit, Wachheit). Wichtige vegetative Störungen – wesentlich häufiger als bei Alzheimer-Demenz – umfassen Schwindel und orthostatische Dysregulation mit Sturzgefahr sowie Harninkontinenz. Weiterhin finden sich Störungen des REM-Schlafes (Schreien, motorisches Ausagieren von Träumen) und – pharmakologisch bedeutsam – eine ausgeprägte Überempfindlichkeit für Neuroleptika.

Neuropathologisch finden sich nur gering ausgeprägte Alzheimer-Demenz-Merkmale, es überwiegen die Lewy-Körperchen mit den typischen Ablagerungen von α -Synuclein, die die Parkinson-Komorbidität widerspiegeln.

Von der Lewy-Körperchen-Demenz sind schließlich noch spontane Parkinson-Symptome abzugrenzen, die ausschließlich bei schwerer Demenz auftreten.

Frontotemporale Demenz (Pick-Krankheit). Diese Demenzform tritt früh im mittleren Lebensalter auf, mit Persönlichkeitsänderung, Verlust sozialer Fähigkeiten, Beeinträchtigung von Intellekt, Gedächtnis und Sprache. Wesentlich für die klinisch gestellte Diagnose sind die frühen Störungen von mehreren kognitiven Systemen.

Diagnose

11% der Demenzen sind heilbar, da sie sekundär ausgelöst und durch die Beseitigung der Ursache zu therapieren sind. Aber auch bei den primären nicht-heilbaren Demenzen ist die Diagnose und ätiologische Zuordnung der Syndrome sinnvoll. Therapeutische und präventive Ansätze können den Demenzverlauf und die Entwicklung von Begleiterkrankungen besonders im Frühstadium hinauszögern. Die frühe Diagnose ist auch Grundlage für die rechtzeitige Planung der späteren Pflege.

! Prinzipiell erlaubt die Diagnose Demenz keine Auskunft über Verlauf und Prognose. Hauptbestandteil der Diagnose ist die neurologisch-psychopathologische Befunderhebung und der Ausschluss oder die Feststellung weiterer körperlicher Störungen.

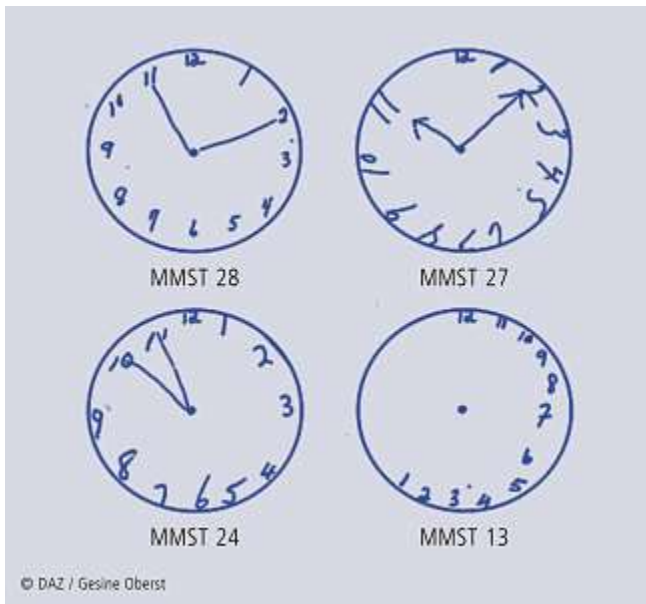


Abb. 3: DIAGNOSE DER DEMENZ Der Uhrentest ist ein leicht durchzuführender orientierender Test, der die Fähigkeiten für räumliches Denken und Problemlösungen „misst“. Jede mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) gemessene kognitive Verschlechterung korreliert mit zunehmender Unfähigkeit, eine vorgegebene Uhrzeit korrekt wiederzugeben. Bereits eine relativ geringe Differenz wie zwischen MMST 28 und MMST 24 zeigt eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten im Uhrentest.

! Erschwert wird die Diagnose durch die ausgeprägte Präsenz von wichtigen pathologischen Markern auch bei nicht-dementen Altersgenossen (Tab. 1). Mit anderen Worten: die bloße Erfassung pathologischer Veränderungen sichert keine Diagnose.

Diagnostisch wichtig sind die kognitiven Tests wie der Mini-Mental-Status-Test (MMST) oder der Früherkennungstest von Demenzen zur Abgrenzung einer Depression (TFDD) (Abb. 3). Die Testverfahren können auch Schweregrade bestimmen. Die Sensitivität von leicht durchzuführenden Kurzttests ist jedoch gerade bei leichtgradiger und fraglicher Demenz begrenzt und nicht zur Differenzialdiagnostik geeignet.

Geruchstest. Wie beim Parkinsonsyndrom geben Geruchsstörungen frühzeitige Hinweise auf ein Alzheimer-Demenz-Risiko. Diese Störung korreliert mit der frühen Neurofibrillen-Ablagerung im Hippokampus und entorhinalen Kortex (Braak-Stadien I und II).

Tab. 1: Histopathologische Veränderungen bei Alzheimer-Demenz und nicht-dementen Gleichaltrigen [MRC-CFAS Study group, Lancet 2001, 357: 169 – 175]

Histopathologie	dement [%]	nicht-dement [%]
unauffällig	2	13
Amyloid-Plaques	81	69
Neurofibrillen	98	82
vaskuläre Veränderungen	81	76
Lewy-Körperchen	12	9

Biomarker. Wie lassen sich Demenz-assoziierte Veränderungen nachweisen? Es gibt keine spezifischen Veränderungen im Blutbild. Immer wieder werden komplexe Biomarker-Analysen beschrieben, deren prognostischer oder diagnostischer Wert beschränkt ist. Beispielsweise ein von O'Bryant et al. in den Archives of Neurology (2010) veröffentlichter Serum-Protein-basierter Biomarkertest, der von Publikumsmedien schon als Durchbruch in der Alzheimer-Diagnostik gefeiert worden ist. Auch dieser Test ist (noch) nicht spezifisch für Alzheimer-Demenz und erlaubt keine Aussage für den Übergang von leichteren Symptomen (mild cognitive impairment; MCI) zur Alzheimer-Demenz.

Die Liquordiagnostik (Tab. 2) kann jedoch mit der Kombination von niedrigem (!) A β 42 (als Zeichen eines erhöhten Umsatzes) und phosphoryliertem Tau (hoch) mit hoher Zuverlässigkeit die Diagnose biochemisch sichern und eine mögliche Demenz vorhersagen. Dazu müssen die Sensitivität (d.h. die Erfassung eines definierten Parameters bzw. die Erkennung von Risikopatienten) und die Spezifität (d.h. das Erfassen von Gesunden) möglichst hoch sein. Die Aktivität der β -Sekretase

Tab. 2: Sensitivität und Spezifität von verschiedenen Biomarkern zur Diagnose einer Alzheimer-Demenz

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Radiologische Verfahren		
CT	56	85
MRT	82	90
PET	92	71
Biochemische Parameter		
ApoE4	40	40
A β 42	85	75
gesamt-Tau	63	75
phosphoryliertes Tau	93	65
Aβ42 + phosph. Tau	95	83

(synonym BACE1) ist zwar im Liquor bei MCI und Alzheimer-Demenz erhöht, aber das Ausmaß korreliert nur schwach mit verschiedenen klinischen und morphologischen Parametern.

! 60 – 80 % der symptomatisch unauffälligen Älteren zeigen pathologische Veränderungen ähnlich denjenigen von Alzheimer-Patienten.

Bildgebung. Alle bildgebenden Verfahren eignen sich nicht zur Untersuchung großer Populationen auf ihr Alzheimer-Risiko. Sensitivität und Spezifität sind nicht besser wie die Biomarker-Kombination (Tab. 2).

MCI und Alzheimer-Demenz zeigen vergrößerte Ventrikel und in typischen Arealen einen verminderten Hirnstoffwechsel (Abb. 4). Je größer die Ventrikel, desto höher das Risiko für einen Übergang zur Alzheimer-Demenz. Die Bildgebung erfasst aber auch hyperaktive Areale, die evtl. für minderaktive Gebiete kompensieren. In einigen Kerngebieten korreliert die Atrophie mit der Last der Neurofibrillen, doch lässt sich diese Korrelation nicht für eine frühe oder prognostische Diagnose nutzen.