

Anna Latawiec

Transplantacja mózgu — szansa czy zagrożenie ludzkości?

Studia Philosophiae Christianae 25/1, 93-110

1989

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

ANNA LATAWIEC

TRANSPLANTACJA MÓZGU — SZANSA CZY ZAGROŻENIE LUDZKOŚCI?

1. Wprowadzenie, 2. Budowa i rozwój mózgu, 3. Zarys historii badań mózgu, 4. Problemy etyczne związane z transplantacją, 4.1. Problem dawcy, 4.2. Problem biorcy, 5. Zamiast zakończenia.

1. WPROWADZENIE

Jak daleko sięgnąć w przeszłość, człowieka zawsze pasjonowało pokonywanie tajemnic biologii. Podejmowano eksperymenty w świecie roślin, zwierząt, zaczęto także wkraczać w świat ludzi. Podejmowane prace miały zarówno charakter poznawczy, jak i praktyczny. Chodziło o to, by po doświadczeniach na zwierzętach, serii prób symulacyjnych na komputerach podejmować również eksperymenty weryfikacyjne na organizmie człowieka. Wszelka działalność mająca na celu niesienie ulgi cierpiącemu człowiekowi (o to przede wszystkim chodziło w eksperymentach nad człowiekiem) jest słuszną, humanitarną, o ile nie ma efektów ubocznych. Taką ważną działalnością jest między innymi transplantacja narządów.

W świetle rozważań o budowie, rozwoju mózgu ludzkiego, historii badań nad mózgiem i eksperymentów biologiczno-medycznych omówione zostaną najbardziej istotne problemy etyczne związane z zabiegami transplantacyjnymi mózgu oraz wskazane zostaną moralne aspekty tej wąskiej działalności człowieka:

2. BUDOWA I ROZWÓJ MÓZGU

Coraz częściej podawane są informacje o przeprowadzanych operacjach przeszczepiania poszczególnych narządów: nerek, wątroby, serca, a ostatnio — kilku już transplantacji tkanki mózgowej. Należy wspomnieć także o sztucznym zapładnianiu, wielu eksperymentach tzw. inżynierii genetycznej. Zjawisko to stało się w ostatnim czasie na tyle ważne, że Kościół katolicki podjął się wypowiedzi na te trudne i kontrowersyjne

tematy. W wypowiedziach tych można odczytać ogromną troskę o człowieka¹.

Mózg jest jednym z najdoskonalszych i najbardziej skomplikowanych narządów człowieka. Jest starannie chroniony przed ewentualnymi uszkodzeniami oponami mózgowymi, kośćmi czaszki, systemem komór mózgowych i przestrzeni podoponowych wypełnionych płynem mózgowo-rdzeniowym. Składa się z trzech części: półkól mózgowych (kresomózgowia), pnia mózgu, mózdzku. Półkule stanowi istota szara (kora mózgowa), istota biała i jądra podstawowe. W każdej półkuli wyróżnia się cztery płaty: czołowy, ciemieniowy, skroniowy, potyliczny. Pień mózgu składa się ze wzgórza, podwzgórza, śródmózgowia, mostu i rdzenia. Działanie obu półkul jest koordynowane przez szereg spoidel, między innymi przez spoidło wielkie łączące korę obu półkul. Mózg jako centralny narząd połączony jest z resztą organizmu przez nerwy mózgowo-rdzeniowe (rdzeń). Nerwy przenoszą dwa rodzaje impulsów: aferentne od receptorów i eferentne do efektorów organizmu czyli do mięśni i gruczołów².

Poszczególne części mózgu wypełniają różne funkcje w życiu człowieka. W korze kresomózgowia można wyróżnić ośrodki ruchowe kierujące działalnością mięśni, ośrodki czuciowe — pozwalające na uświadomienie sobie wrażeń dotykowych, słuchowych, wzrokowych, ośrodki kojarzeniowe, w których dokonuje się synteza czynności korowych. Ośrodki ruchowe i czuciowe są parzyście rozmieszczone po obu stronach mózgu, zaś ośrodek mowy znajduje się asymetrycznie po lewej stronie. Istota szara kory mózdkowej stanowi ośrodek regulujący działalność umięśnienia ciała i jego równowagę. W śródmózgowiu przebiegają drogi czuciowe pochodzące z oka i ucha. Międzymózgowie (część mózgu położona między śródmózgowiem a półkulami mózgowymi) składające się z podwzgórza i wzgórzomózgowia jest ośrodkiem regulującym gospodarkę wodną, tłuszczową, węglowodanową oraz ciepłą organizmu, przełącza impulsy czuciowe. Rdzeniomózgowie (rdzeń przedłużony) reguluje takie czynności organizmu jak oddychanie,

¹ Jan Paweł II; *Redemptor hominis*, nr 15, 16; Jan Paweł II: *Sollicitudo rei socialis*, nr III, IV; Paweł VI: *Humanae vitae*.

² B. Zernicki: *Mechanizmy działania mózgu*, Warszawa 1980, 7—8; dokładny opis budowy mózgu oraz jego funkcjonowania znajdzie Czytelnik w pracy: J. Kreiner: *Biologia mózgu*, Warszawa 1970; *Anatomia człowieka*, praca zb. red. W. Sylwanowicz, Warszawa 1978; Wł. Jakimowicz: *Neurologia kliniczna w zarysie*, Warszawa 1987; Wł. Z. Traczyk: *Fizjologia człowieka w zarysie*, Warszawa 1978.

krążenie krwi, przemianę materii. Z mózgowia odchodzi 12 par nerwów unerwiających narządy głowy i szyi oraz narządy klatki piersiowej i jamy brzusznej (nerw błędny).

Mózg jest bardzo skomplikowany w swej budowie i funkcjonowaniu. Do dziś jest nie do końca poznany. Temu poznaniu towarzyszy szereg trudności. Pierwsza z nich wypływa z wielkiej złożoności budowy i funkcji. Badając mózg neurofizjolog podejmuje izolację mózgu lub jego części, usuwa poszczególne jego fragmenty, bądź przecina określone szlaki nerwowe. Prac takich dokonuje się na zwierzętach ewolucyjnie zbliżonych do człowieka. Druga trudność wynika z faktu, iż podczas eksperymentu następuje w różnym stopniu uszkodzenie badanej struktury. Badać więc można jedynie mózg zwierzęcy, zaś ludzki tylko przy okazji innych zabiegów neurochirurgicznych. Trzecia wreszcie trudność pojawia się w związku z obecnością bólu podczas eksperymentu fizjologicznego. W celu znieczulenia stosuje się narkozę, która zdecydowanie wpływa na sposób funkcjonowania mózgu znosząc świadomość i większość odruchów zawiadywanych przez mózg. Stąd często stosuje się znieczulenie miejscowe, które jednak nastrocza szeregi problemów natury technicznej³.

Rozwój układu nerwowego człowieka rozpoczyna się już w fazie zarodkowej⁴. Na skutek bruzdkowania wytwarza się tarczka zarodkowa, na której wyróżnicowuje się płytka nerwowa przechodząca potem w rynienkę nerwową. W zarodku człowieka następuje to mniej więcej około trzeciego tygodnia życia płodowego, czyli gdy osiąga on wielkość 1,2—1,8 mm. Pod koniec czwartego tygodnia życia rynienka zamyka się od środka ku tyłowi i ku przodowi. Procesowi temu towarzyszy intensywny rozplem i zróżnicowanie się komórek. Komórki układają się w ściśle określonym porządku. Część komórek przesuwa się w głąb tkanki cewki nerwowej, różnicuje się na dwa zasadnicze typy: neuroblasty, z których powstaną właściwe komórki nerwowe, oraz spongioblasty, z których powstanie glej. Neuroblasty i spongioblasty różnicują się w zarodku człowieka do końca pierwszego miesiąca życia; osiąga on wówczas wielkość około 6—7 mm. Spongioblasty wytwarzają wypustki w kształcie siatki glejowej przekształcając się w komórki glejowe różnych typów rozmieszczone we wszystkich warstwach mózgu i rdzenia.

³ B. Żernicki: *Mechanizmy działania mózgu*, 9—11.

⁴ J. Kreiner: *Biologia mózgu*, dz. cyt., 157—176; także: *Antropologia*,

Neuroblasty natomiast najpierw wytwarzają neurytową wypustkę, po czym kilka dendrytów. Wypustki te wydłużają się coraz bardziej zdążając do określonych punktów synaptycznych.

W piątym tygodniu życia płodowego pojawia się przodomózgowie, śródmózgowie i tyłomózgowie (wielkość całego zarodka sięga w tym czasie blisko 20 mm). Rozwój mózgu odbywa się w ciasnej przestrzeni jamy czaszkowej, co przyczynia się do powstawania charakterystycznych zgięć cewki nerwowej. Pojawienie się szeregu zgięć powoduje, iż załazek mózgu różni się w swej budowie od mózgu dojrzałego.

W dalszym rozwoju przodomózgowie ulega podziałowi na kresomózgowie i międzymózgowie. Dzieje się to na skutek wyrastania na boki zawiązków półkul mózgowych; szczególną rolę odgrywa tu nabłonek węchowy. Niemal jednocześnie następuje podział tyłomózgowia na mózdzek i rdzeń przedłużony. W ten sposób wykształca się klasyczny, pięciocłonowy układ mózgu. Proces ten dokonuje się u zarodków ludzkich o wielkości 25—30 mm; następuje to w 7—8 tygodniu życia. W tym samym mniej więcej czasie zawiązują się opony mózgowe.

Dalszy rozwój mózgu polega na różnicowaniu się i przesuwananiu mas neuronów wraz z ich wypustkami. Na tym etapie obowiązują ściśle określone prawidłowości.

Rozwój kresomózgowia polega na przemianach, którym ulegają uwypuklone z przodomózgowia pęcherzyki boczne. Następuje silny rozrost ku przodowi, potem w górę do tyłu i w dół do przodu. Każdy z pęcherzyków zarodkowych kresomózgowia podlega podziałowi na trzy części: węchomózgowie, podstawę półkul oraz płaszcz. Z płaszczu rozwinię się stopniowo kora mózgowa poprzez przesuwanie się komórek ku powierzchni zewnętrznej oraz ich różnicowanie się. Na tym etapie rozwoju kresomózgowia typowe jest duże światło komory oraz niewielka grubość ścian płaszczu.

U człowieka procesowi rozrastania się kory oraz różnicowaniu się jej na poszczególne pola towarzyszy fałdowanie się kory w zawoje i bruzdy. Wypustki komórek korowych oraz wypustki neuronów innych narządów mózgu zdążające do ko-

pr. zb. red. A. Malinowski, J. Strzałko, Warszawa-Poznań 1985, 490; Z. Osuchowska: *Pierwsze momenty życia i rozwój embrionalny człowieka*, Chrześcijanin w świetle 95—96(1980)12, 18—32; B. M. Patten: *Podstawy embriologii*, Warszawa 1963, 323—334.

ry tworzą istotę białą półkul pod warstwą korową, która oddziela korę od światła komory. Włókna wyprowadzone z kory do drugiej półkuli tworzą spoidła.

Około 7 tygodnia życia z części brzusznej pęcherzyka wyrasta wypustka ściany pęcherzyka, która obejmuje wewnątrz odgałęzienie światła komory bocznej. Zmierza ona do błony węchowej nosa i na skutek dalszych przemian tworzy opuszkę węchową. Zmierzają do niej włókna komórek węchowych nosa i w niej biorą początek drogi prowadzące do brzusznej części półkuli. Powstaje tu tzw. stara kora (prakora).

Ostatnim procesem rozwoju osobniczego jest tak zwany proces mielogenezy czyli tworzenie się osłonek mielinowych. Osłonki te pojawiają się na włóknach nerwowych kolejno w różnych układach włókien, powtarzając kolejność filogenetyczną rozwoju ich układów. Moment ich pojawienia się jest uzależniony od czasu włączenia się odnośnych włókien w pracę układu nerwowego. Wytwarzanie osłonek mielinowych kończy się około 40-tego roku życia.

Przytoczony w ogromnym skrócie zarys tworzenia się mózgu jest procesem bardzo złożonym. Zdarzają się niekiedy zaburzenia w przebiegu normalnego toku rozwoju, co prowadzi do pojawiania się rozmaitych anomalii. Jedną z form takich zakłóceń jest zatrzymanie się rozwoju całości lub części układu. Cewka nerwowa nie zamyka się wtedy w całości lub częściowo. W najcięższych przypadkach może to spowodować całkowity brak rdzenia lub mózgu.

3. ZARYS HISTORII BADAŃ MÓZGU

Mózg stanowi najbardziej pasjonujący przedmiot badań; jest bowiem podstawą życia psychicznego, świadomości, rozumności, przeżywania wolności.

Szczególnie interesujące są próby izolowania mózgu czuwającego, mimo iż napotyka ją one na szereg trudności. Mózg po wyjęciu z czaszki musi być prawidłowo przechowywany, odżywiany, oraz winien posiadać choć w minimalnym zakresie kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Tego typu badania podejmuje się tylko na zwierzętach (głównie psach, kotach i małpach).

Do najbardziej szokujących i śmiałych prac należą niewątpliwie próby przeprowadzane przez R. J. White'a. Wyizolował on całe mózgowie mały podłączając je w krwioobieg innej

dużej małpy. Przez dwie doby EEG wykazywał stan czynnościowy. Maszyna przejęła funkcję serca i płuc⁵.

Podjęto także próby przeszczepienia mózgowia do innego organizmu. Miejscem zabiegów była najczęściej szyja, jej dolny odcinek. Stwierdzano stan czynnościowy mózgu przez kilka dni; przyczyną odrzucania przeszczepu było podawanie zbyt dużej ilości heparyny niezbędnej do uniknięcia zakrzepów⁶. Mózg przeszczepiony do czaszki drugiego zwierzęcia nie potrafił zagospodarować nowego ciała, gdyż w ośrodkowym układzie nerwowym procesy regeneracyjne praktycznie nie występują. Spowodowane jest to głównie na skutek barier, jakie tworzą pooperacyjne blizny tkanki łącznej i gleyowej. Sytuację tą mogą znacznie poprawić środki ułatwiające procesy neuroregeneracyjne⁷.

Próby przeszczepiania mózgu do niewielkich struktur układu limbicznego ukazały, iż w pewnym zakresie wytwarzają się wówczas połączenia synaptyczne między przeszczepem a mózgiem gospodarza. Zdaniem B. Żernickiego⁸, właśnie takie doświadczenia dają interesujące możliwości na przyszłość. Przeszczepianie mogłoby dotyczyć tylko tej części mózgu, która jest związana z naszą osobowością, a więc przede wszystkim z układem limbicznym. Ograniczenia biologiczne i techniczne możliwości utrzymania mózgu przez dłuższy czas poza organizmem własnym zwalniają tempo badań⁹.

⁵ B. Żernicki: *Czuwający mózg izolowany*, Warszawa 1986, 115; T. Wojciechowski: *Z zagadnień manipulacji ludzkim mózgiem*, Roczn. Filoz. KUL 31(1983)3, 23—25; R. J. White, M. S. Albin, J. Verdura: *Isolation of the monkey brain in vitro preparation and maintenance*, Science 141(1963) 1060—1061; R. J. White: *Preparation and mechanical perfusion of the isolated monkey brain*. Karolinska symposia on research methods in reproductive endocrinology 4th Symposium Perfusion Techniques 1971, 200—216; L. C. Massopust Jr, R. J. White, L. R. Walin, M. S. Albin, D. Yaskon, N. Taslitz: *Electrical activity of the isolated macaque brain*, Exp. Neurol. 22(1968) 303—325 — cyt. za B. Żernicki: *Czuwający mózg izolowany*.

⁶ B. Żernicki: *Czuwający mózg izolowany*, dz. cyt., 115; R. J. White; Brain, w: A. M. Karow, D. E. Pegg red., *Organ preservation for transplantation*, N. York 1981, 655—674; R. J. White, M. S. Albin, G. E. Locke, E. Davidson: *Brain transplantation: prolonged survival of brain after carotid-jugular interposition*, Science 150(1965) 779—781.

⁷ B. Żernicki: *Mózg czuwający*, dz. cyt., 116; V. M. Mark, P. L. Gildenberg, P. O. Franklin red.: *Proceeding of the colloquium on the use of embryonic cell transplantation for correction of CNS disorders*, Appl. Neurophysiol. 47(1984), 5—76.

⁸ B. Żernicki: *Mózg czuwający*, dz. cyt., 116.

⁹ B. Żernicki: *Mózg czuwający*, dz. cyt., 121. Może warto przypomnieć iż już w XIX wieku Labarde i Gley w ramach podejmowanych

Tymczasem badania J. R. White'a potwierdzają, że mózg oziębiony do temperatury bliskiej 0° żyje wiele godzin po ustaniu dopływu krwi. W zamrożonym mózgu zanikają prądy czynnościowe, lecz mózg jest jedynie pozornie martwy, gdyż z chwilą ponownego podniesienia temperatury do około 30°C pojawiają się w nim samorzutnie elektryczne fale mózgowe. Dane te stwarzają nowe możliwości neurochirurgom w operacjach mózgu przy chwilowym odcięciu przepływu krwi.

Zamrożone mózgi kotów maksymalnie po 203 dniach odzyskiwały zdolności czynnościowe po ociepleniu i włączeniu ich w normalny krwiobieg (I. Suda, K. Kito, C. Adachi). Okazało się nadto, iż krew w mózgu można zastąpić fizjologicznym roztworem soli. Jeszcze przed oziębieniem dokonywano wymiany krwi na fizjologiczny roztwór soli oziębiony do minus 10°C, dodawano polimer glukozy (dekstran), jako środek zastępujący plazmę krwi, po czym po izolacji mózgu dodawano stopniowo do 15% gliceryny, która chroniła mózg przed zamrożeniem. Następnie mózg był przekładany do plastikowego pojemnika zawierającego roztwór fizjologiczny soli, dekstran i glicerynę i zamykany w lodówce. W celu ponownego ożywienia mózgu należało bardzo delikatnie go odmrozić, zastąpić glicerynę najpierw roztworem soli, a ten ciepłą krwią kotów. Ocieplone tą drogą mózgi wykazywały normalne prądy czynnościowe. Doświadczenia te wskazały na niezwykle odporność mózgu na niskie temperatury oraz udowodniły możliwość całkowitej wymiany krwi na środek zastępczy bez niszczenia mózgu. Sądzi się także, iż przyczyną uszkodzeń mózgu jest nie tyle brak dopływu tlenu, ile wysoka wrażliwość drobnych naczyń krwionośnych mózgu na uszkodzenia¹⁰.

Podczas pobierania przeszczepu bardzo trudno jest uniknąć uszkodzenia sąsiednich struktur. Najwięcej problemów technicznych pojawia się w przypadku usuwania struktur podkorowych, gdyż zabieg wykonywany jest w ograniczonym polu widzenia. Poszczególne części mózgu są ściśle ze sobą powiązane, co w znacznym stopniu utrudnia interpretację pojawia-

przez siebie doświadczeń nad mózgiem człowieka dokonywali prób włączenia w krwiobieg dużego psa odciętej głowy skazańca — por. C. Heymans: *Survival and revival of neurons tissues after arrest of circulation*, *Physiol. Rev.* 30 (1950) 375—381 — dane te potwierdzają brak granic w podejmowaniu eksperymentów i doświadczeń.

¹⁰ T. Wojciechowski: *Z zagadnień manipulacji...*, dz. cyt., 25; W. Rowiński: *Przechowywanie narządów*, w: *Doświadczalne przeszczepianie narządów*, red. W. Olszewski, Warszawa 1976, 149—163.

jących się zmian zachowania obserwowanych po operacji. Usunięcie obszaru tkanki, wywołujące zaburzenie w funkcjonowaniu nie musi być równoznaczne z uszkodzeniem ośrodka danej funkcji, lecz może także oznaczać uszkodzenie dróg przechodzących w obszarze operowanym, łączących inne struktury mózgu związane z daną funkcją¹¹.

Zastosowanie techniki autoradiografii dezyksyglukozy, opracowanej w latach 1975-1977 w USA, pozwala na równoczesne śledzenie aktywności wszystkich okolic mózgu. Zasadą tej metody jest ściśle powiązanie funkcjonowania neuronów z ich metabolizmem energetycznym i polega na śledzeniu zużycia glukozy przez ośrodki mózgowe. Mózg w swym funkcjonowaniu jest uzależniony od glukozy jako substratu energetycznego. Obniżenie poziomu glukozy we krwi szybko prowadzi do zakłócenia prawidłowego funkcjonowania mózgu, po utracie przytomności włącznie.

W tym nawet tak bardzo skrótowym zarysie nie można nie wspomnieć polskich uczonych: Adolfa Becka — który wykazał, że pracy mózgu towarzyszą zjawiska elektryczne i że ulegają one zmianom pod wpływem bodźców zewnętrznych; Józefa Babińskiego — który opisał odruch patologiczny pojawiający się u chorych z uszkodzeniem szlaku piramidowego układu ruchowego; Jerzego Konarskiego — twórcy polskiej szkoły neurofizjologicznej¹².

4. PROBLEMY ETYCZNE ZWIĄZANE Z TRANSPLANTACJĄ

Można wyróżnić pięć typów przeszczepów:

1. autologiczny — gdy dawcą i biorcą jest ten sam osobnik,
2. izogeniczny — gdy dawcą i biorcą są jednakowe genotypowo bliźnięta,
3. allogeniczny — gdy dawcą i biorcą są osobniki tego samego gatunku,
4. ksenogeniczny (heterogeniczny) — gdy dawcą i biorcą są osobniki różnych gatunków,

¹¹ M. Kossut: *Radioaktywna dezoksyglukoza w badaniach aktywności mózgu*, w: *Nowe metody w badaniach mózgu*, Warszawa 1983, 63—80.

¹² B. Żernicki: *Mechanizmy działania mózgu*, dz. cyt., 13—15; J. Szumska: *Jerzy Konorski — badacz funkcji gnostycznych mózgu u ludzi*, *Kosmos* 33(1984)4, 465—473; A. Trzebski: *Jerzy Konorski — drogi do wielkiej syntezy*, *Kosmos* 33(1984)4, 452—463; B. Żernicki: *Konorskiego szkoła fizjologii mózgu — Zakład neurofizjologii Instytutu Nenckiego*, *Kosmos* 33(1984)4, 445—452; K. Zieliński: *Teoria odruchów warunkowych Jerzego Konorskiego*, *Kosmos* 33(1984)4, 431—443.

5. alloplastyka — gdy przeszczep jest wykonany z materiałów niebiologicznych¹³. Jeśli przeszczepy dotyczą człowieka, czy to jako dawcy, czy też biorcy, wówczas pojawia się problem moralny: czy wolno dokonywać transplantacji na człowieku?

Obecnie przeszczepia się do mózgowia własne komórki rdzenia nadnerczy lub komórki jednego z jąder mózgowia istoty czarnej płodów ludzkich do określonej okolicy mózgowia w celu leczenia choroby Parkinsona. Doświadczenia prowadzone są przede wszystkim przez lekarzy meksykańskich na podstawie metody i wyników badań wykonanych w Szwecji. Najlepsze wyniki daje transplantacja ludzkich neuronów pochodzących z substancji czarnej pobieranej z wczesnych płodów ludzkich lub komórek rdzenia nadnercza (w tym przypadku dawcą może być sam biorca). Pojedyncze doniesienia wskazują na to, że dochodzi do odtworzenia normalnego stanu anatomicznego. Sugeruje się także, iż efekty lecznicze daje sam zabieg, a nie przeszczepione komórki. Dokonana sekcja zwłok pacjenta po 43 dniach po zabiegu transplantacji (zmarłego wskutek zawału serca) wykazała, że komórki przeszczepu obumarły. Sugeruje się, iż poprawę wywołują jakieś inne czynniki niż przeszczepione komórki¹⁴.

W świetle przytoczonych danych wydaje się nie budzić żadnych wątpliwości potrzeba transplantacji tkanki mózgowej (jak każdej transplantacji), gdy dawcą i biorcą jest ta sama osoba. Przeszczep ma służyć dawcy. Nie budzi także żadnych wątpliwości sytuacja, gdy mamy do czynienia z alloplastyką. Jednakże, na razie, nie dokonuje się w obrębie transplantacji mózgu przeszczepów z tworzyw sztucznych. Prawdopodobnie wynika to ze specyfiki narządu, jakim jest mózg. Problemy etyczne jawią się, gdy wykonywane są pozostałe trzy typy przeszczepów.

Wydaje się, iż dyskusja przeprowadzona przez ks. prof. Tadeusza Ślipko na temat transplantacji serca znajduje potwier-

¹³ S. Kornas: *Współczesne eksperymenty medyczne w ocenie etyki katolickiej*, Częstochowa 1986, 25—26.

¹⁴ R. Lewin: *Dramatic results with brain grafts*, Science 237(1987) 245—247. Wykonano dwa rodzaje eksperymentalnej transplantacji: dawcami i biorcami były małpy. W jednej grupie pobierano komórki rdzenia nadnerczy, zaś w drugiej — komórek płodowych neuronów. W grupie pierwszej poprawa była krótkotrwała, w drugiej natomiast — znaczna i długotrwała. Stwierdzono nadto, iż po 7 miesiącach od transplantacji przeszczep był nadal żywy, zaś u neuronów wyrosły liczne włókna nerwowe wnikaające do okolicznej tkanki mózgowej.

dzenie w odniesieniu do transplantacji tkanki mózgowej¹⁵. Autor zwraca uwagę na trzy, jego zdaniem, najważniejsze zagadnienia natury etycznej: 1. czy transplantacja nie narusza prawa do życia dawcy, 2. czy nie stanowi nieuprawnionej ingerencji w psychiczną sferę osobowości biorcy, 3. czy nie popada w sprzeczność z szacunkiem należnym ludzkiemu ciału?

4.1. PROBLEM DAWCY

W przypadku transplantacji tkanki mózgowej największe nadzieje rokuje dawca płód. W skrócie przedstawiono, jak przebiega rozwój tkanki mózgowej u płodu ludzkiego. Jest to żywy organizm, który czuje, reaguje, ma prawo do życia.

Nie ma tu problemu, czy nastąpiła śmierć dawcy. Problemem jest bezsprzeczny fakt naruszenia prawa do życia osoby ludzkiej. Dawca tkanki mózgowej z góry skazany jest na śmierć. Już tylko z tej racji zabieg taki wymaga moralnego potępienia. Ratuje się, bądź leczy kosztem życia dawcy. Takie podejście jest niezgodne z prawem osoby do życia.

Należy, zdaniem E. Kowalskiego¹⁶, odrzucić (i moralnie potępić) usiłowania zmierzające do przeprowadzenia transplantacji mózgu, które są równoznaczne z faktem pozbawienia dawcy życia i zmianą osobowości (tożsamości) biorcy. Pobranie mózgu (jego fragmentu) oznacza działanie bezpośrednio zabójcze, czyli moralnie złe.

Z przytoczonych danych wynika, iż najlepsze wyniki dają transplantacje tkanki mózgowej płodu. W takiej sytuacji istniałaby więc potrzeba zabijania nienarodzonych. Zabieg taki jest godzeniem w życie człowieka. Człowiek jest bytem biologicznym, ale także, z racji swej duchowości, rozumności, wolności posiada niezbywalną godność, ukierunkowanie do życia nadprzyrodzonego i dlatego nie może być nigdy używany jako „przedmiot” w zabiegach transplantacyjnych.

W USA istnieje klinika, w której przebywają kobiety oczekujące dzieci upośledzonych (m. in. pozbawionych kresomózgowia). Ich matki podejmują świadomą decyzję urodzenia dziecka i „przekazania” go na dawcę potrzebnych narządów do przeszczepów. Rodzące te dzieci, otrzymują akt zgonu. Wydają więc wyrok na własne dziecko. Tymczasem prawo do życia jest prawem nadrzędnym, jemu jest podporządkowane każde inne prawo, np. prawo do szczęścia.

¹⁵ T. Ślipko, *Zarys etyki szczegółowej*, cz. 1, Kraków 1982, 245—249.

¹⁶ E. Kowalski: *Niektóre pytania i próby odpowiedzi z bioetyki*, *Życie Katolickie* 4(1987)12, 78.

Przyjęcie przez rodziców niepełnosprawnego dziecka nie jest przejawem egoizmu, jak sądzi M. Fritzhand¹⁷, lecz jak słusznie zauważa M. Kowalski¹⁸, jest właściwym uchwyceciem hierarchii wartości, ponieważ jest to afirmacja człowieka w duchu miłości i uszanowania jego prawa do życia, do rodziców, do swego rodzaju szczęścia¹⁹.

Może się pojawić próba przekonywania, że płód we wczesnym okresie swego istnienia nie jest jeszcze istotą ludzką. W tym względzie wydaje się służyć wyjaśnieniem zarówno biologia, jak i teoria hylemorfizmu.

Przytoczone w pierwszym punkcie tych rozważań dane na temat rozwoju mózgu zdają się podważać taki sąd. Od najwcześniejszych dni życia płodowego, co można dokładnie prześledzić biorąc pod uwagę kolejne fazy rozwoju mózgu, człowiek wykształca ten narząd odpowiedzialny za wszelkie przejawy dalszego życia. Z dużą dozą prawdopodobieństwa o zaistnieniu ciąży można powiedzieć w 6 tygodniu jej trwania, a więc w momencie, gdy wykształcone są już znaczne fragmenty mózgu (przedmózgowie, śródmózgowie, tyłomózgowie), zaczynają się zawiązywać opony mózgowie. Jest to już organ zdolny do przesyłania i odbierania prostych impulsów. Z drugiej jednak strony wiadomo, że kształtowanie się niektórych partii mózgu trwa znacznie dłużej niż 9 miesięcy życia płodowego. Koordynacja pracy poszczególnych narządów w życiu płodowym jest w znacznej mierze zasługą pracy układu nerwowego.

Człowiek jest niewątpliwie czymś więcej niż tylko żywą komórką, jest osobą. E. Bone²⁰ przypomina, iż radykalne rozgra-

¹⁷ M. Fritzhand: *Wartość a fakty*, Warszawa 1982, 290.

¹⁸ E. Kowalski: *Niektóre pytania...*, dz. cyt., 72—73.

¹⁹ Warto tu przytoczyć wstrząsające relacje osób niepełnosprawnych, ich wizję i opinie na temat ich szczęścia i ewentualnej możliwości przerwania ich życia — por.: J. Toulat: *Sztuczne poronienie. Wyzwolenie czy zbrodnia?*, Paryż 1978, 69—79. Nikt nie ma prawa odbierać człowiekowi życia, gdyż życie pojawia się nie za przyczyną człowieka, nie człowiek jest dawcą życia. Wszelka sztuczna selekcja w obrębie gatunku ludzkiego stanowi naruszenie podstawowego prawa każdego człowieka, jest nadto pierwszym krokiem do sztucznej i zbrodniczej selekcji — znanych już przejawów z najnowszej historii.

²⁰ E. Boné: *Manipulacja człowiekiem*, *Studia Phil. Christ.* 20(1984)2, 151; por. także: N. A. Luyten: *Koncepcja człowieka w naukach przyrodniczych*, *Studia Phil. Christ.* 20(1984)2, 133—142; na temat naruszania godności człowieka — J. Bogusz: *Etyczne granice eksperymentu klinicznego*, *Studia Phil. Christ.* 20(1984)2, 165—177; J. Orchowski: *Prawo do życia nienarodzonych*, *Chrześcijanin w świecie* 19(1987) 11, 36—46.

niczenie procesów molekularnych od organicznych niweczyłoby zdolność gruntownego wyjaśnienia rozwoju biologicznego. Badania biologiczne wyjaśniły i pomogły w sprecyzowaniu sądu odnośnie do początku życia człowieka, to znaczy, że od samego początku, czyli od poczęcia biologicznie stwierdza się pełną ludzką indywidualność chromosomów już w pierwszej komórce i nie ma co do tego żadnych wątpliwości²¹.

Człowiek jest bytem psychofizycznym, na którego jedność składa się istotowe zespolenie ciała i ducha. Istnieje w człowieku duchowe podłoże, dzięki czemu jako całość istnieje on nie tylko sam w sobie, ale też sam siebie poznaje, sam sobą rządzi, jest po prostu podmiotem rozumnego i wolnego działania. Właśnie z racji właściwej człowiekowi duchowości i rozumności jest on osobą. Moralna godność tkwi w człowieku od początku jako jego niezbywalny atrybut związany z samą treścią człowieczeństwa²². Nie ma żadnych racji usprawiedliwiających pozbawienie życia, nawet gdy dotyczy to człowieka niepełnosprawnego. T. Ślipko pisze: „...Godność i wartość osoby ludzkiej oparta na duchowym pierwiastku jej natury jest niezależna od zalet fizycznych czy duchowych i od nich wyższa”²³.

Na międzynarodowym Kongresie Zrzeszenia Studiów Psychologii Prenatalnej w 1972 roku we Fryburgu Badeńskim i w Paryżu 1973 roku uznano chwilę poczęcia za początek życia ludzkiego²⁴. Także Międzynarodowy Kongres World Federation of Doctors who Respect Human Life 1976 w Innstbrucku potwierdził tezę, że początek indywidualnego życia ludzkiego pokrywa się z chwilą poczęcia²⁵.

Natomiast teoria hylemorfizmu zdaje się jedynie wzmacniać tezę, iż człowiek od swego zaistnienia stanowi indywidualny byt, stanowi osobę. Według hylemorfizmu bowiem, każdy byt materialny złożony jest z materii pierwszej i formy substan-

²¹ J. Orchowski: *Prawo do życia...*, dz. cyt., 44.

²² T. Ślipko: *Eutanazja — śmiercią godną czy niegodną człowieka*, *Ateneum kapłańskie*, 72(1980)1, 86.

²³ T. Ślipko: *Eutanazja...*, dz. cyt., 88.

²⁴ cyt. za: S. Kornas: *Współczesne eksperymenty...*, dz. cyt., 52; *Pränatale Psychologie, De Erforschung vorgeburt Warrnehmung und Empfänd ungen*, pr. zb. München 1974, 40.

²⁵ W. Waldstein, *Das Recht auf Leben bei Pius XII w: Pius XII zum Gedächtnis*, pr. zb. red. H. Schambeck, Berlin 1977, 544; szereg argumentów przytacza: H. T. Engelhardt, *The Ontology of Abortion*, *Eth* 85(1974)4, 217—240 cyt. za S. Kornas: *Współczesne eksperymenty*, dz. cyt., 52.

cialnej, która tę materię kształtuje. Był tak ukształtowany podlega różnym przemianom np. o charakterze przypadłościowym. Aby był zaistniał, materia pierwsza musi przyjąć określoną formę substancjalną. Moment zapłodnienia jest, jak się zadaje, momentem zaistnienia osoby ludzkiej. Połączenie się dwu komórek rozrodczych powoduje pojawienie się materii pierwszej przyjmującej konkretną formę substancjalną pod postacią zarodka ludzkiego. Wszelki rozwój doskonalący formę substancjalną to ciąg zmian przypadłościowych, prowadzących do coraz to doskonalszej postaci człowieka. Jest to stale ten sam byt, w procesie doskonalenia. Można także spojrzeć na ten proces doskonalenia jakby od końca: cofając się od momentu urodzenia człowieka po moment poczęcia, czyli do chwili zaistnienia człowieka. Nie wydaje się, by można było wskazać w tym procesie moment, w którym zaistniał człowiek w swym człowieczeństwie inaczej, niż przy poczęciu.

4.2. PROBLEM BIORCY

W przypadku biorcy przeszczepu jawi się także szereg moralnych wątpliwości. Warto tu podkreślić, że nie pojawiają się one (lub w bardzo małym stopniu) w alloplastyce. Natrafiamy wówczas raczej na problemy natury psychologicznej u samego biorcy (podobnie, jak w przypadku przeszczepu ksenogenicznego). Nie wydaje się na razie możliwe skonstruowanie sztucznego narządu przejmującego funkcje mózgu. Nawet przy przeszczepie serca stanowiącego jedynie pompę ssąco-tłoczącą, problem jest na tyle trudny, że nie widać możliwości, by twór sztuczny mógł na stałe zastąpić chory organ. Z dotychczasowych danych wynika, iż najdłużej sztuczne serce może pracować przez dwa lata, po czym wymaga wymiany. Być może wynika to z nieodpowiedniego jeszcze technicznie materiału. Być może problem zostanie rozwiązany, gdy uda się takie sztuczne serce umieścić na zewnątrz organizmu człowieka. Nasuwa to jednak szereg trudności technicznych i psychologicznych. A zatem transplantacja sztucznego mózgu tym bardziej wydaje się być odległą i bardziej skomplikowaną.

W sytuacji, gdy brak jest jakiegoś dobra, pojawia się problem jego uzyskania i przydziału. Takim niewątpliwie dobrem jest dla osoby potrzebującej mózg do transplantacji. Istnieje więc realne zagrożenie manipulacją. Jakie kryterium ma decydować o pierwszeństwie w otrzymaniu potrzebnego narządu? Kto ma o tym decydować? Skąd brać brakujący narząd? Czy wspomniane wcześniej kobiety decydujące się na urodze-

nie dzieci upośledzonych tylko po to, by skazać je na śmierć, nie są obiektem manipulacji innych ludzi? Usprawiedliwianie ich czynu wyższym celem (ratowanie życia innych), być może także korzyści finansowe, własna wygoda (pozbycie się ciężaru wychowania) jest usprawiedliwieniem pozornym. Otwartym pozostaje jednak nadal problem kryterium przydziału przeszczepu. Im większy problem z pozyskaniem, tym większe ryzyko i możliwość manipulacji²⁶.

W chwili wykonania przeszczepu jawią się kolejne problemy: w przypadku transplantacji szczególnie duże zagrożenie ingerencji w osobowość biorcy, problemy natury immunologicznej. W świetle omówionego wcześniej problemu naruszenia godności człowieka, możliwość zmiany osobowości wydaje się być bardzo istotna.

Jedną z bardziej podstawowych właściwości mózgu jest jego plastyczność, czyli zdolność ulegania trwałym zmianom w wyniku działania środowiska zewnętrznego czyli bodźców czuciowych. Najsilniej właściwość ta przejawia się we wczesnym okresie życia. Ilustruje to zjawisko tzw. „imprintingu”, czyli uczenie się określonych reakcji. Obserwacje czynione w świecie zwierząt dostarczają szeregu interesujących danych (np. słynne już gęsi K. Lorenza, które na skutek pokazywania im przez pierwszy okres ich życia człowieka, jako pierwszego poruszającego się przedmiotu, uznawały go za swą matkę — normalnie tym pierwszym poruszającym się obiektem jest matka)²⁷. Plastyczność mózgu jest w świecie zwierzęcym dość powszechną cechą. U człowieka dotyczy ona dość znacznych obszarów mózgu. Istnieją trzy grupy neuronów: nieplastyczne rozwijające się w oparciu o program genetyczny; neurony o krótkotrwałej plastyczności — posiadające okres krytyczny, w czasie którego zewnętrznego bodźce mogą wpływać na ich rozwój, oraz plastyczne przez całe życie, które prawdopodobnie znajdują się na najwyższych piętrach układów czuciowych, czyli tam, gdzie odbywa się percepcja bodźców²⁸. Bodźcem do powstawania nowych połączeń synaptycznych może być także uszkodzenie struktury mózgowej. Plastyczność mózgu jest wykorzystana w procesach kompensacyjnych²⁹.

²⁶ Pojawiają się w prasie informacje o porwaniach mających na celu pobranie potrzebnych narządów do transplantacji.

²⁷ B. Żernicki: *Mechanizmy działania mózgu*, Wrocław 1980, 52.

²⁸ B. Żernicki: *Mechanizmy...*, dz. cyt., 58—59; B. Żernicki: *Od neuronu do psychiki*, Warszawa 1988, 67—83.

W procesach mózgowych równie ważna jest pamięć. Nie obejmuje ona efektów pojawiających się na różnych piętrach układów czuciowych i zmieniających zakres bodźców ulegających percepcji. Nie obejmuje ona także efektów reorganizacji synaptycznej powstającej w wyniku uszkodzeń mózgu. Pojęcie pamięci jest pojęciem szerszym niż plastyczność. Można wyróżnić trzy fazy pamięci: zapamiętywanie, przechowywanie śladu (engramu) pamięciowego, przywoływanie śladu pamięciowego. Plastyczności odpowiadałaby zdolność do zapamiętywania, czyli faza pierwsza. Pamięć cechuje wyższe piętra percepcyjne układów czuciowych²⁹. Mózg człowieka posiada bardzo dużą plastyczność, czego przykładem może być opanowanie języka, jego rozumienie i używanie pojęć.

Mózg (kora mózgowa) jest także siedliskiem czynności psychicznych. Percepcja i wyobrażenia określonej moralności czuciowej są związane z pracą najwyższych pięter korowych odpowiednich analizatorów. Drażnienie tych okolic słabym prądem elektrycznym wywołuje zjawiska psychiczne, zaś usunięcie tych okolic wywołuje defekty percepcyjne (gnozje). Drażnienie kory mózgowej młodej kobiety wykonane w celach diagnostycznych, przeprowadzone w narkozie miejscowej pozwoliło na zarejestrowanie opisywanych przez nią przeżyć psychicznych. I tak np. drażnienie wybranego punktu wywoływało u niej wspomnienie matki, innego — wspomnienie cyrku³¹. W świetle opisywanych właściwości mózgu, tj. jego plastyczności oraz zdolności pamiętania, nasuwają się obawy dotyczące transplantacji. Obraz matki, cyrku został zarejestrowany przez pacjentkę wcześniej i był przechowywany w korze mózgowej dzięki plastyczności mózgu. Czy zatem nie

²⁹ B. Żernicki: *Kontrola środowiska wzrokowego*, w: *Nowe metody w badaniach mózgu*, Wrocław-Warszawa 1983, 239—247; P. Jastreboff: *Odruch przedślonkowo-okoruchowy Pjako model w badaniu plastyczności mózgu*, w: *Nowe metody w badaniach mózgu*, dz. cyt., 261—283.

³⁰ B. Żernicki: *Mechanizmy...*, dz. cyt., 63—64; W. Z. Traczyk: *Fizjologia człowieka w zarysie*, Warszawa 1978, 163—165; Dane doświadczalne uzyskane na drodze eksperymentu z małpami, jak i próby sprawdzenia ich w badaniach klinicznych ludzi prowadzą do konkluzji, iż istnieje w mózgu system struktur połączonych ze sobą istotny dla formowania się pamięci nowych zdarzeń. Struktury te znajdują się w rejonie przyśrodkowym skroniowym, przyśrodkowym wzgórzowym oraz w korze przedczołowej brzuszno-przyśrodkowej — są to obszary sprawczości pobierane do transplantacji — D. M. Kowalska: *Neuronalne substraty pamięci — nowe koncepcje*, Kosmos 35(1986)4, 529—548.

³¹ B. Żernicki: *Mechanizmy...*, dz. cyt., 35.

istnieje obawa dokonania przeszczepu tkanki mózgowej dawcy wraz z zachowanymi w niej informacjami? Wprawdzie przeszczepy pobierane są z płodów ludzkich, lecz wobec szybko postępującej techniki, potrzeb samej medycyny i społeczeństw, nie wydaje się, by zabiegi transplantacji w najbliższym czasie nie objęły także dawców dojrzałych. Być może istnieje więc możliwość przeszczepienia wraz z pobraną tkanką informacji przechowywanych w mózgu dawcy. Każdy człowiek posiada własną indywidualną osobowość. Czy nie istnieje zatem obawa zniekształcenia osobowości biorcy (nie tylko z racji psychologicznych) np. poprzez wszczepienie neuronów plastycznych dawcy? A dalej idąc tym tokiem rozumowania, czy ingerencja operacyjna w tkankę mózgową biorcy nie wywoła zmiany w jego życiu psychicznym? Wiadomo także, iż odpowiednimi zabiegami wychowawczymi można modelować osobowość człowieka. Czy zatem przerywając takie zabiegi operacyjną ingerencją w pracę mózgu nie zagraża niebezpieczeństwo odblokowania latami wypracowanej struktury osobowości biorcy?

Jeśli zaś chodzi o dawcę płód ludzki, to nie możemy z całkowitą pewnością odmówić mu posiadania przejawów życia psychicznego. Wydaje się, że nie jest możliwe by życie psychiczne mogło pojawić się skokowo, nagle np. w chwili urodzenia. Życie psychiczne może ewoluować wraz z ewolucją mózgu, doskonalić się w miarę rozwoju tkanki mózgowej płodu. A zatem podjęte wcześniej obawy są także uzasadnione w sytuacji, gdy dawcą jest płód ludzki.

5. ZAMIAST ZAKOŃCZENIA

Wydaje się, iż wnioski z przeprowadzonych rozważań nasuwają się w sposób jasny i jednoznaczny. Czy dokonywać transplantacji mózgu? Tak, o ile nie godzi to w godność człowieka, w jego prawo do życia. Dwa przypadki przeszczepów zdają się nie budzić wątpliwości: autologiczny i alloplastyka. Przeszczep izogeniczny i allogeniczny nie znajdują żadnego usprawiedliwienia. Są moralnie złe. Godzą w podstawowe prawo każdego człowieka. W przypadku transplantacji mózgu z góry przyjmuje się akceptację pozbawienia życia dawcy (bez względu na wiek i dojrzałość). Poza tym pojawia się szereg moralnych problemów związanych z ingerencją w osobowość biorcy. Jest więc to zabieg szkodliwy dla dawcy i dla biorcy.

Przeszczep ksenogeniczny również nie pozostaje obojętny dla życia biorcy z racji wpływu na strukturę osobowości.

Podsumujmy dwoma cytatami:

„Sądzę, że wiele prawdy kryje się w słowach Jana Pawła II wypowiedzianych na Einsteinowskiej sesji Akademii Pontyfikalnej w 1979 r., gdy głosił że człowiek może ponownie odkryć swoje autentyczne królestwo nad światem i pełne panowanie nad rzeczami, które sam wytwarza, a królestwo to polega na pierwszeństwie etyki nad materią. Prawda ta jest równie prawdą agnostyków, gdyż jeśli nawet nie znajdują lub nie szukają sensu świata, sens ludzkiej, wielorakiej rzeczywistości znaleźć mogą w ludzkiej godności, odróżniającej człowieka od zwierząt, a budowanej za pomocą systemu wartości przyjmowanego aktem swojej woli a nie na podstawie badań naukowych.” (Wł. Kunicki-Goldfinger³²)

„Godność osoby ludzkiej sprawia, że ta osoba jest podmiotem uprawnień naturalnych i nadprzyrodzonych. Zabrania też człowiekowi arbitralnego dysponowania sobą czy innym człowiekiem. Zawiera również obowiązek poszanowania zdrowia i życia indywidualnego oraz innych ludzi. Posiadana przez człowieka godność nie pozwala nikomu degradować siebie samego albo dać się sprowadzić do roli przedmiotu, którym można posługiwać się jak rzeczą. Owa godność jest źródłem miłości, na jaką zasługuje człowiek ze strony Boga i innych ludzi, czyli ma do niej niejako «prawo»”. (St. Kornas³³)

A. J. Arutiunow, przewodniczący Światowego Stowarzyszenia Neurochirurgów nazwał przeszczepianie mózgu ludzkiego zabójstwem człowieka, którego by się nie podjął wykonać. Jego zdaniem, wszelkie próby podania możliwego momentu wykonania takiego zabiegu są możliwe tylko dla szarlatanów i ignorantów. Uważa on, iż będzie to zamach na życie człowieka³⁴.

Ostrzeżenie to zostało zlekceważone. Znaleźli się ludzie, którzy podejmują się wykonywania transplantacji tkanki mózgowej człowieka.

³² Wł. J. H. Kunicki-Goldfinger: *Ewolucyjna teoria poznania oraz miejsce i rola nauki*, Przegląd Powszechny 105(1988)3, 356—364.

³³ St. Kornas: *Współczesne eksperymenty...*, dz. cyt., 130.

³⁴ St. Kornas: *Współczesne eksperymenty...*, dz. cyt., 56.

**TRANSPLANTATION DU CERVEAU
— UNE CHANCE POUR L'HUMANITÉ OU BIEN UNE MENACE?**

Après une présentation de la structure, de l'évolution et du fonctionnement du cerveau humain, ainsi que de l'histoire des recherches et des expériences biologiques et médicales, on été présentés les principaux problèmes éthiques liés à la transplantation. Cette présentation a tenu compte de deux aspects différents: du point de vue du donneur et du point vue du receveur de l'organe transplanté.

Le présent article est une tentative de justification de la thèse que la transplantation du cerveau est une opération acceptable à condition qu'elle n'est pas une atteinte à la dignité de la personne humaine, à son droit de vivre. Deux genres de transplantation du cerveau sont donc acceptables: lorsque le donneur est en même temps receveur et lorsque est implanté un produit artificiel (ce qui n'est pas encore pratiqué). Les autres genres de transplantation de cerveau entraînent la mise à mort du donneur et sont pour cela moralement inadmissibles.