

# **SISTEM ODKRIVANJA NOVIH PSIHOAKTIVNIH SNOVI V SLOVENIJI (SONDA)**

## **UVOD**

V Evropski uniji, vključno s Slovenijo, se v zadnjih letih povečuje uživanje novih sintetičnih psihoaktivnih snovi (NPS), ki jih delimo v pet velikih skupin: fenetilamini (vključno s katinoni) (npr. skupina 2C, 3-MMC, 4-MMC), piperazini (npr. BZP, MCPP, MeOPP), piperidini (npr. D2PM), triptamini (npr. 5-Meo-DIPT) in sintetični kanabinoidi (npr. SGT-24) (1, 2).

NPS najpogosteje uživajo najstniki in mlajši odrasli na plesnih zabavah, saj NPS povzročajo evforijo in sprostitvev, dajejo občutek energije in vzbujajo željo po druženju. Vse večja popularnost in tudi zlorabljanje NPS sta v največji meri posledica enostavnega in hitrega širjenja informacij, ki ga je omogočil razvoj svetovnega spleta, boljših možnosti transporta ter dostopnosti do tehnoloških naprav in postopkov za sintezo NPS. NPS so na voljo v različnih oblikah, kot prah, kapsule, tekočine, mešanice zelišč ali tablete, in sicer pod pretvezo, da gre za različne rastlinske izdelke, kopalne soli in dišave, rastlinske mešanice, gnojila in podobno. NPS prodajajo ulični prodajalci, predvsem pa na spletnih straneh, kjer so izdelki pogosto označeni »ni za uživanje«, saj se preprodajalci na ta način skušajo izogniti kazenskemu pregonu zaradi preprodajanja prepovedanih drog.

Zastrupitve z NPS so nepredvidljive in se lahko pojavijo že ob zaužitju priporočenega odmerka, saj NPS proizvajajo v ilegalnih laboratorijih, zato natančna kemijska sestava pripravkov ni znana. Znaki zastrupitve z NPS so predvsem posledica prevelike spodbude simpatičnega živčevja in serotoninskega sindroma. Pri bolnikih največkrat ugotavljamo midriazo, anksioznost, agitiranost, agresijo in tahikardijo, pogosto tudi epileptične krče. Bolniki lahko tudi bruhamo ter imajo glavobole, bolečine v prsnem košu in trebuhu, povišan krvni tlak, motnje srčnega ritma, možganski edem, hipertermijo itn. Omeniti moramo tudi, da gre pri zastrupitvah z NPS pogosto za kombinirane zastrupitve z več NPS hkrati ter dodatno uživanje etanola, sintetičnega kofeina, marihuane, GHB itd.

Podatki o načinu delovanja NPS in morebitnih dolgotrajnih oziroma poznih posledicah rednega uživanja in zastrupitvah z njimi so še zelo pomanjkljivi, saj pri večini primerov nimamo vseh podatkov o klinični sliki in/ali natančnih analitičnih podatkov o njihovi kemijski sestavi. Pretežno stimulirajoče droge (npr. mefedron) zlasti zavirajo ponovni prevzem monoaminov (dopamina) in pri zastrupitvah

povzročijo simpatikomimetični sindrom. Entaktogene droge (npr. metilon) po drugi strani povzročijo povečano sproščanje serotonina, medtem ko predvsem halucinogene NPS (npr. 5-MeO-DiPT) neposredno spodbujajo serotoninske receptorje, zato omenjeni skupini drog pri zastrupitvah povzročita serotoninski sindrom.

Zastrupitve z NPS ne moremo potrditi na osnovi klinične slike ali s hitrimi imunokemijskimi testi, ampak jih lahko na osnovi suma potrdimo le s tekočinsko ali plinsko kromatografijo in masno spektrometrijo (LC-MS/MS oz. GC-MS) v dobro opremljenem toksikološkem laboratoriju (3). Pri tem je ključno, da zdravniki v urgentnih ambulantah sploh pomislijo na možnost zastrupitve z NPS.

Zbiranje podatkov o zastrupitvah z NPS je težavno tudi zaradi neustreznega šifriranja odpustnih diagnoz zastrupljenec po končanem zdravljenju v urgentnih ambulantah ali bolnišnicah. Novejše droge (npr. katinone, sintetične kanabinoide) je pravzaprav nemogoče šifrirati na osnovi Mednarodne klasifikacije bolezni, saj sploh nimajo ustreznih šifer. Zato zastrupitev z NPS ne moremo ugotavljati z iskanjem po zbirkah podatkov, ki temeljijo na šifrantu MKB (npr. zbirka NIJZ).

Ena od posledic pomanjkljivega zbiranja podatkov o zastrupitvah z NPS na nacionalni ravni je tudi pomanjkljivo zbiranje podatkov na evropskem ravni. Trenutno iz Slovenije v evropski projekt »Sistem zgodnjega obveščanja o pojavu novih NPS« v sklopu organizacije European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) sporočamo samo podatke, ki smo jih pridobili v Ljubljani (4).

## **ZBIRANJE PODATKOV O ZASTRUPITVAH Z NPS**

V Sloveniji zbiramo podatke o akutnih zastrupitvah z NPS v Centru za zastrupitve (CZ), ki deluje v sklopu Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo (CKTF) v UKC Ljubljana. V sklopu 24-urne toksikološko-konzultativne službe CZ (CKTF), ki je namenjena vsem zdravnikom v Sloveniji, zdravnikom svetujemo glede zdravljenja bolnikov, zastrupljenih z NPS, v drugih urgentnih centrih in bolnišnicah po Sloveniji. Žal se zdravniki iz drugih bolnišnic zelo redko odločijo za toksikološko preiskavo urina ali krvi glede prisotnosti NPS. Vzrok je delno posledica načina zdravljenja zastrupitev z NPS, ki je pogosto le simptomatsko in tako ni odvisno o vrste NPS, delno pa tudi ekonomskega stanja zdravstvenih ustanov in pritiska njihovih vodstev na zdravnike, naj ne naročajo preiskav, ki niso nujno potrebne za zdravljenje

bolnikov, čeprav bi bili rezultati za državo s strokovnega, raziskovalnega, pedagoškega in preventivnega vidika zelo zanimivi. S podobnimi težavami se srečujejo tudi drugje po Evropi, zato v Evropski uniji že poteka več nacionalnih projektov, s katerimi spremljajo uživanje NPS in pojavljanje zastrupitev z njimi. Najuspešnejši projekt poteka na Švedskem (projekt STRIDA), kjer že več let spremljajo pojavljanje in trende zastrupitev z NPS, ki jih obravnavajo v urgentnih ambulantah in intenzivnih enotah bolnišnic po celi državi (5). Pri vseh bolnikih, ki jih zdravijo zaradi zastrupitve z NPS, vzamejo in shranijo vzorce urina in krvi ter jih kasneje brezplačno analizirajo v univerzitetnem toksikološkem laboratoriju. Po mnenju njihove etične komisije za to ne potrebujejo privolitve zastrupljenec. Klinične podatke o zastrupljenih z NPS in rezultate toksikoloških analiz nato zbirajo in obdelujejo v švedskem Centru za zastrupitve, ki tudi vodi projekt STRIDA (5). Bistvo izjemne uspešnosti projekta STRIDA je prav v sodelovanju toksikološke konzultativne službe švedskega Centra za zastrupitve, ki neprestano (24/7) sprejema klice zdravnikov o zastrupljenih iz cele države ter skrbi za centralizirano zbiranje in analiziranje bioloških vzorcev zastrupljenec z NPS. S projektom STRIDA so v petih letih ugotovili približno 150 novih NPS in zastrupitev z njimi, s projektom pa lahko spremljajo tudi trende pojavljanja NPS in delujejo preventivno z obveščanjem zainteresirane javnosti preko javnih medijev in z izobraževanjem zdravnikov o pojavljanju novih NPS na Švedskem (5–8). Zaradi velike uspešnosti projekta STRIDA so podobne projekte začeli izvajati tudi v drugih evropskih državah, npr. v Italiji in Veliki Britaniji (9, 10). V Italiji je pobudo za zbiranje podatkov in bioloških vzorcev pri zastrupitvah z NPS v urgentnih centrih prevzel Center za zastrupitve v Pavii (9). Evropska komisija pa je predstavila poskusni projekt Euro-DEN (The European Drug Emergencies Network) (4, 10), ki naj bi povezal omenjene projekte in zbiranje podatkov o NPS po celi EU. Rezultati pilotnega evropskega projekta, v katerega je vključenih 16 centrov za zastrupitve iz 10 držav (Velika Britanija, Nemčija, Španija, Francija, Švica, Estonija, Irska, Poljska in Norveška), so obetavni in so bili že predstavljenih s prispevki in predavanji na strokovnih srečanjih (npr. katinoni) (11–13).

## **PROJEKT SONDA**

V Sloveniji smo v letu 2016 razvili nacionalni sistem za stalno spremljanje zastrupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi s centraliziranim zbiranjem bioloških vzorcev in

njihovo ustrezno brezplačno toksikološko analizo. V projektu »**Sistem odkrivanja novih psihoaktivnih snovi v Sloveniji (akronim SONDA)**« smo povezali delovanje 24-urne toksikološke konzultativne službe CKTF z mrežo urgentnih ambulant in intenzivnih enot slovenskih bolnišnic s ciljem centraliziranega zbiranja bioloških vzorcev pri zastrupljenih z NPS. V CKTF tako biološke vzorce zbiramo, shranjujemo in poskrbimo za njihovo toksikološko analizo na Inštitutu za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, ki je za pošiljatelje vzorcev (npr. urgentni center) brezplačna. Ob tem v CKTF pridobivamo tudi podatke o kliničnem poteku zastrupitev z NPS. Tako lahko ugotovimo znake zastrupitev s posameznimi NPS in njihovo zdravljenje. Zbrane podatke o zastrupitvah z NPS sproti sporočamo v »Sistem zgodnjega obveščanja o pojavu novih NPS«, ki je del evropskega projekta »Sistem zgodnjega obveščanja o pojavu novih NPS« v sklopu organizacije EMCDDA, in v evropski projekt »European Drug Emergencies Network«.

V CKTF bomo v nadaljevanju projekta SONDA na osnovi zbranih podatkov o zastrupitvah z NPS v Sloveniji izvedli izobraževanje zdravnikov in drugih strokovnjakov o zastrupitvah z NPS.

Projekt SONDA je odobrila Komisija za medicinsko etiko (KME 34/08/15, 0120-367/2015-2), financiran pa je s strani **Javne agencije za raziskovanje RS in Ministrstva za zdravje v sklopu Ciljnih raziskovalnih projektov**.

### **Zbiranje bioloških vzorcev zastrupljenecv z NPS**

V projekt SONDA so vključeni vsi bolniki, ki se zdravijo zaradi zastrupitev z NPS v urgentnih ambulantah zdravstvenih domov in bolnišnic, za katere se zdravniki o zdravljenju posvetujejo z dežurnim toksikologom Centra za zastrupitve CKTF (24/7). Zdravljenje zastrupljenecv v urgentnih ambulantah vključuje čim hitrejši odvzem vzorcev krvi in urina za morebitno kasnejšo toksikološko analizo, saj so rezultati takšnih analiz lahko odločujoči pri zdravljenju določenih zastrupitev (14). Vzorec moramo vedno odvzeti čim hitreje, ker lahko določene toksine zaznamo v krvi samo na začetku zastrupitve (14). Vzorca krvi in urina moramo zato vedno vzeti hkrati ob jemanju prvih vzorcev za druge rutinske laboratorijske preiskave, ki jih potrebujemo za zdravljenje zastrupljenca (npr. krvna slika, elektroliti, mioglobin, troponin, etanol itn.). V sklopu projekta SONDA tako ni potrebno dodatno jemanje vzorcev krvi in urina, ampak zdravniki in medicinske sestre v dogovoru z dežurnim toksikologom le poskrbijo, da vzorci krvi in urina, ki so jih vzeli bolniku ob pregledu v urgentni

ambulanti in jih niso urgentno poslali v toksikološki laboratorij, ostanejo shranjeni v hladilniku pri 4 °C in jih naknadno, označene s šifrirano oznako, pošljejo v laboratorij CKTF. V CKTF poskrbimo za prevoz oz. dostavo vzorcev v naš laboratorij, kjer prejete šifrirane biološke vzorce shranimo v zamrzovalni skrinji pri temperaturi -50 °C ter poskrbimo za njihovo toksikološko analizo v Toksikološkem laboratoriju Inštituta za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, ki je edini primeren laboratorij za tovrstne analize v Sloveniji.

Zdravljenje bolnikov zaradi zastrupitev z NPS se v urgentnih ambulantah ne razlikuje glede na sodelovanje v projektu SONDA. V projekt SONDA smo namreč vključili vzorce krvi in urina, ki so jih zastrupljencem odvzeli na začetku zdravljenja zaradi toksikološke analize, ki potem ni bila izvedena oz. potrebna. V urgentnih ambulantah sicer vzorce krvi in urina, odvzete ob sprejemu zaradi toksikološke analize, ki se je kasneje izkazala za nepotrebno, po nekaj dneh zavržejo.

Po našem mnenju in mnenju Komisije za medicinsko etiko potek projekta SONDA ni etično sporen, saj se zdravljenje bolnikov, ki se zastrupijo z NPS, zaradi sodelovanja v raziskavi v ničemer ne spremeni. Obrazca o privolitvi ne uporabljamo, s čimer se strinja tudi Komisija za medicinsko etiko. Tako je tudi v vseh podobnih evropskih projektih, saj bi jih bilo sicer nemogoče izvesti.

V sklopu projekta SONDA v CKTF poleg bioloških vzorcev zastrupljencev z NPS zbiramo tudi podatke o okoliščinah zastrupitev ter kliničnem poteku zastrupitev in njihovem zdravljenju. Toksikologi zdravnike, ki zdravijo zastrupljence z NPS, opozorimo, da morajo vse zastrupitve prijaviti v **Register zastrupitev Republike Slovenije**, in sicer na natisnjem ali spletnem obrazcu Prijava zastrupitve (<http://kt.kclj.si>). Ob prijavi zastrupitev zdravniki navedejo tudi šifre vzorcev, ki so jih poslali v CKTF. Pravilnik o sporočanju, zbiranju in urejanju podatkov o zastrupitvah na območju Republike Slovenije (Uradni list RS, št. 38/2000) namreč določa, da morajo vse pravne in fizične osebe, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, sproti prijavljati zastrupitve v Register zastrupitev RS, ki ga vodi Center za zastrupitve Interne klinike UKC Ljubljana (CKTF) (15). Podatke o zastrupitvah morajo poslati v 24 urah ali prvi naslednji delovni dan, in sicer:

- pri bolnišnično obravnavanih zastrupitvah po odpustni diagnozi;
- pri ambulantno obravnavanih zastrupitvah po postavitvi diagnoze, utemeljenem sumu na zastrupitev ali spremembi diagnoze (če se spremeni v zastrupitev);

- po prejetju obdukcijskega izvida, ki potrjuje zastrupitev (15).

V CKTF tako dobivamo šifrirane rezultate toksikoloških analiz krvi in urina zastrupljencev z NPS, hkrati pa imamo tudi podatke o poteku zastrupitev z NPS s šifro rezultata toksikološke analize. Ključ za šifrirano povezavo kliničnih in analitičnih podatkov poznajo le sodelujoči raziskovalci. Ena glavnih prednosti takšnih projektov spremljanja novih NPS je namreč možnost povezave kliničnih podatkov o zastrupitvah z rezultati toksikoloških analiz bioloških vzorcev. Tako potekajo tudi podobni uspešni projekti spremljanja novih NPS v EU, npr. projekt STRIDA (5).

Za sodelujoče zdravstvene ustanove je pomembno, pravzaprav ključno, da je toksikološka analiza poslanih vzorcev v sklopu projekta zanje **brezplačna**, saj so prav visoki stroški toksikoloških analiz eden glavnih razlogov, da toksikološke analize NPS v bolnišnicah naročajo zelo redko. Zato trenutno v Sloveniji ne poznamo NPS, s katerimi se zastrupljajo mladi.

V projekt SONDA niso vključeni bolniki, ki jim zdravniki med zdravljenjem zastrupitve ne odvzamejo vzorcev krvi ali urina, ter tudi ne zastrupljenci z NPS, pri katerih zdravniki zaradi zdravljenja potrebujejo takojšnjo toksikološko analizo in zato vzorce krvi in urina takoj pošljejo v ustrezen toksikološki laboratorij, kot je predvideno v protokolu za takšne primere. Pri teh bolnikih toksikološke podatke prejmemo naknadno, saj dežurni toksikolog razpolaga s podatki klica zdravnika v 24-urno toksikološko konzultativno službo ter s podatki iz obvezne prijave zastrupitve v Register zastrupitev RS, ki vključuje tudi rezultate toksikološke analize.

### **Določanje NPS v serumu in urinu**

Vzorci krvi in urina za določitev NPS, ki jih zberemo in hranimo v CKTF, analizirajo v Toksikološkem laboratoriju Inštituta za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Toksikološki laboratorij Inštituta za sodno medicino je edini tovrstni laboratorij v Sloveniji, ki je opremljen in usposobljen za forenzično toksikološko analizo bioloških vzorcev, kot sta kri in urin zastrupljencev z NPS. Za kvalitativne in kvantitativne analize vzorcev uporabljajo kombinacije plinske ali tekočinske kromatografije z masno spektrometrijo (GC-MS, LC-MS/MS). Pri iskanju drog in zdravil največkrat z GC-MS ali LC-MS/MS najprej analizirajo vzorec urina, saj vsebuje matične spojine in/ali presnovke v bistveno večjih koncentracijah, kot se pojavljajo v krvi. Ker se nekatere NPS po zaužitju intenzivno presnovijo in jih je

praktično nemogoče zaznati v krvi, moramo analizirati tako vzorce urina kot tudi vzorce krvi.

### **Izboljšanje zbiranja podatkov za »Sistem zgodnjega obveščanja o pojavu novih NPS« in vključitev v evropski projekt »European Drug Emergencies Network«**

V sklopu projekta SONDA smo v CKTF vzpostavili sistem sprotnega obveščanja o zastrupitvah z NPS v Sloveniji in tudi redno poročamo nacionalnemu in evropskemu »Sistemu zgodnjega obveščanja o pojavu novih NPS« v sklopu organizacije EMCDDA.

V CKTF smo preko naših predstavnikov v »Evropskem združenju centrov za zastrupitve in kliničnih toksikologov« (EAPCCT) projekt SONDA povezali z evropskim projektom Euro-DEN ter s tem postali enakopravni član projekta Euro-DEN (4, 10).

### **ZAKLJUČEK**

S projektom SONDA smo razvili sistem spremljanja zastrupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi v Sloveniji z zbiranjem bioloških vzorcev in njihovo ustrezno toksikološko analizo ter hkratnim spremljanjem klinične slike zastrupitev in njihovega zdravljenja. Predvidevamo, da bomo s sodelovanjem 24-urne toksikološke službe ter mreže urgentnih ambulant in intenzivnih enot slovenskih bolnišnic uspeli letno zbrati vsaj 50 bioloških vzorcev zastrupljencev z NPS, ki jih bomo nato ustrezno toksikološko analizirali in hkrati pridobili opise kliničnih slik in načinov zdravljenja. Z izvedbo projekta bomo najverjetneje odkrili nove NPS in spremljali trende zastrupitev z NPS. Podatki o NPS, ki jih bomo pridobili z anamnezo bolnikov, in rezultati toksikoloških analiz njihovih bioloških vzorcev se bodo verjetno razlikovali, saj mladi ne bodo dobili oz. zaužili tistih NPS, ki so jih nameravali zaužiti. Pričakujemo, da se bo število zastrupitev z NPS z leti povečevalo. Znaki zastrupitev z NPS bodo značilni za simpatikomimetični in serotoninski sindrom s prevladujočimi simptomi, kot so zmedenost, agitiranost, agresija in psihoza. Najverjetneje se bodo klinične slike zastrupitev s posameznimi NPS oz. skupinami NPS pomembno razlikovale. Podatki o poteku zastrupitev z NPS bodo nedvomno pomembno prispevali k izboljšanju zdravljenja zastrupljencev z NPS.

Pričakujemo tudi, da bomo na osnovi rezultatov projekta izboljšali znanje o zastrupitvah z NPS med zdravniki in drugimi zdravstvenimi delavci v Sloveniji ter

optimizirali protokole zdravljenja zastrupljencev z NPS. Rezultate projekta bomo sproti objavljali v domači in mednarodni strokovni literaturi ter javnih medijih in pripravili smernice zdravljenja zastrupitev z NPS. Verjetno si lahko obetamo izboljšanje preventivnega delovanja na področju preprečevanja uživanja NPS v Sloveniji na osnovi dejanskih toksikoloških podatkov o uživanju NPS med mladimi.

Z rezultati projekta bomo izboljšali tudi zbiranje podatkov za »Sistem zgodnjega obveščanja o pojavu novih NPS« v sklopu EMCDDA in evropski projekt Euro-DEN.

## LITERATURA

1. Papaseit E, Farré M, Schifano F, Torrens M. Emerging drugs in Europe. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27: 243–50.
2. Riel van AJHP, Meulenbelt J, Vries de I. New Drugs of Abuse. *Clinical Toxicology* 2007; 45: 372.
3. Brvar M. Nove sintetične droge v Sloveniji. In: Križman I, eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Združenje internistov SZD; 2009. p. 181–5.
4. Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, Yates C, Dines AM, Sedefov R, et al. Current European data collection on emergency department presentations with acute recreational drug toxicity: gaps and national variations. *Clin Toxicol* 2014; 52 : 1005–12.
5. Helander A, Bäckberg M, Hultén P, Al-Saffar Y, Beck O. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci Int* 2014; 243: 23–9.
6. Bäckberg M, Beck O, Helander A. Phencyclidine analog use in Sweden--intoxication cases involving 3-MeO-PCP and 4-MeO-PCP from the STRIDA project. *Clin Toxicol* 2015; 53: 856–64.
7. Bäckberg M, Lindeman E, Beck O, Helander A. Characteristics of analytically confirmed 3-MMC-related intoxications from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol* 2015; 53: 46-53.
8. Helander A, Bäckberg M, Beck O. Intoxications involving the fentanyl analogs acetylfentanyl, 4-methoxybutyrfentanyl and furanylfentanyl: results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol* 2016; 54: 324–32.



9. Crevani M, Chiara F, Papa P, Roda E, Lonati D, Giampret A, et al. Novel psychoactive substances (NPS) consumption in binge drinkers: a new and potentially dangerous health risk. *Clin Toxicol* 2016; 54: 385.
10. Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB, Dines AM, Giraudon I, Hovda KE, et al. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol* 2014; 52: 239–41.
11. Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, et al. Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol* 2015; 53: 893.900.
12. Wood DM, Dines AM, Yates C, Heyerdahl F, Giraudon I, Sedefov R, et al. Pattern of acute toxicity related to the use of the novel psychoactive substance methedrone (4-4-methoxymethcathinone, MeOMC). *Clin Toxicol*; 54: 382–3.
13. Lyphout C, Dargan PI, Dines AM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda CE. Clinical features and outcomes in a case series of 549 MDMA-related acute toxicity presentations reported to the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN) project over 15 months. *Clin Toxicol*; 54: 399.
14. Jamšek M, Brvar M, Grenc D. Diagnostika zastrupitev. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta, Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 1534–40.
15. Pravilnik o sporočanju, zbiranju in urejanju podatkov o zastrupitvah na območju Republike Slovenije. Ur. list RS 38/00, 02/01.