



Schwierige Themen der Selbstmedikation

Inhalt

- I. Migräne
- II. Heuschnupfen
- III. Venenerkrankungen
- IV. Beratung - Fallbeispiele



I. Migräne



1. Ursachen und Auslöser einer Migräne
2. Pathophysiologie einer Migräneattacke
3. Symptome einer Migräne
4. Verlauf eines Migräneanfalls
5. Therapieoptionen bei Migräne
6. Wann zum Arzt, NW, WW

3

1. Ursachen und Auslöser einer Migräne



■ Ursachen:

Vererbung
Überempfindlichkeit der Hirnrinde
Hormonhaushalt der Frau

■ Auslöser:

innere Faktoren →
äußere Faktoren →

! Auslöser einer Migräne streng von den Ursachen trennen!

4

2. Pathophysiologie einer Migräneattacke



- Migräne = Erkrankung des Gehirns und der Blutgefäße, die Kopf und Hirn versorgen
- Modellvorstellung über Entstehung einer Migräneattacke
- wichtigste Symptome:

? Wie kommen diese Symptome zustande ?

5

2. Pathophysiologie einer Migräneattacke



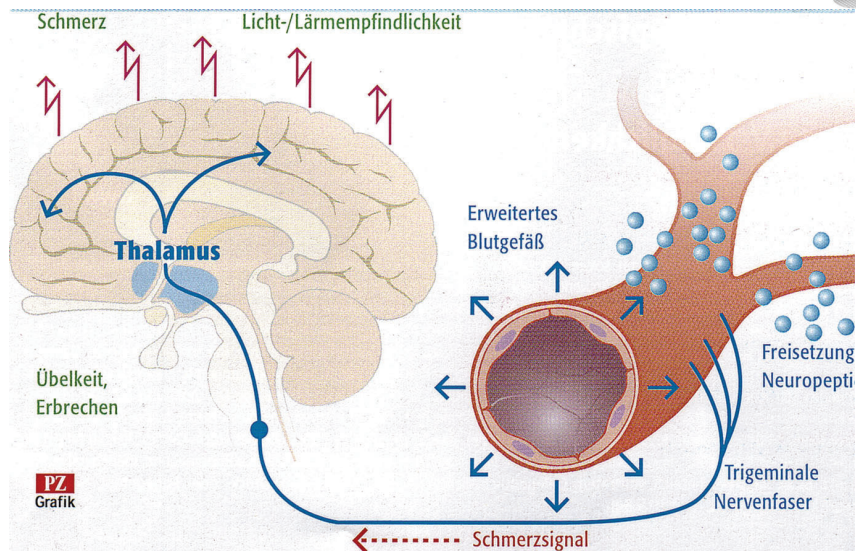
1. Erweiterung im Hirn befindlicher Blutgefäße durch Serotonin Ungleichgewicht

- Serotonin ist für Engstellung der Blutgefäße zuständig
 - ↳ bei Migräneattacke sehr hoher Verbrauch an Serotonin
 - ↳ wenn alles Serotonin „aufgebraucht“ → Erweiterung der Gefäße
- Serotonin aktiviert best. Rezeptoren
 - ↳ Freisetzung von NO aus Endothelzellen
 - ↳ NO erweitert Blutgefäße und stimuliert N. trigeminus

2. Freisetzung von Neuropeptiden und damit Auslösung einer neurogenen Entzündung

3. Reizweiterleitung über den Nervus trigeminus zum Gehirn

6



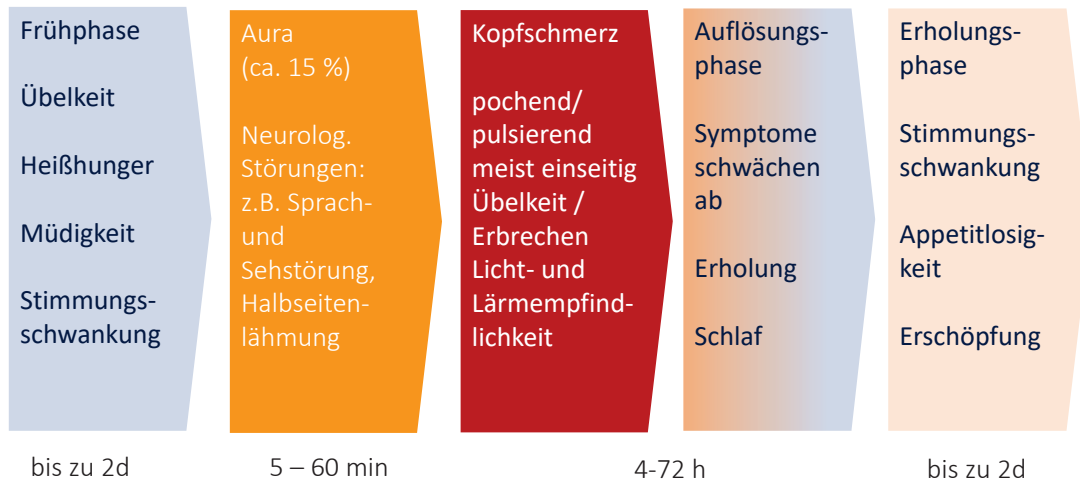
→ Schmerz, Übelkeit und Erbrechen entstehen

3. Symptome einer Migräne

- pulsierender, stechender, häufig halbseitig auftretender Kopfschmerz, mit oder ohne Aura, Bewegung verstärkt Beschwerden, Dauer 4–72 Std.
- Begleitsymptome: Licht- und Lärmempfindlichkeit, Übelkeit

CAVE: Selbstmedikation nur bei diagnostizierter Migräne!

4. Verlauf eines Migräne-Anfalls



Seite 9



▪ Kriterien zur Feststellung einer Migräne

2 Kopfschmerzkriterien



1 Begleitsymptom

- einseitig
- pulsierend
- mittelschwer bis schwer
- Verschlechterung bei Bewegung

- Übelkeit und / oder Erbrechen
- Licht- und / oder Geräuschempfindlichkeit

5. Therapieoptionen bei Migräne



Analgetika

Mittel der 1. Wahl:

Monosubstanzen:

- **Ibuprofen (ED 400 mg)**
- ASS (ED 1.000 mg)
- Paracetamol (ED 1.000 mg)

Fixkombinationen:

- ED von 2 Tabl. :
ASS (250–265 mg)
+ PCM (250–265 mg)
+ Coffein (50–65 mg)

Triptane

- Almotriptan (ED 12,5 mg; Wirkung nach ca. 45–60 Min.)
- Naratriptan (ED 2,5 mg; Wirkung nach bis zu 4 Std.)
- Sumatriptan (ED 50 mg; Wirkung nach ca. 30 min)

bei mittelschweren und schweren Migräneattacken, wenn Analgetika nicht oder ungenügend wirken

- Einnahme der Medikation so früh wie möglich
- ggf. zusätzlich Prokinetika (begrenzte OTC-Auswahl; z. B. Dimenhydrinat, Diphenhydramin, pflanzl. Prokinetika (z. B. Angelikawurzel, Enzian)
- bei akuten Beschwerden bevorzugt Zäpfchen oder Tropfen

11

5. Therapieoptionen bei Migräne



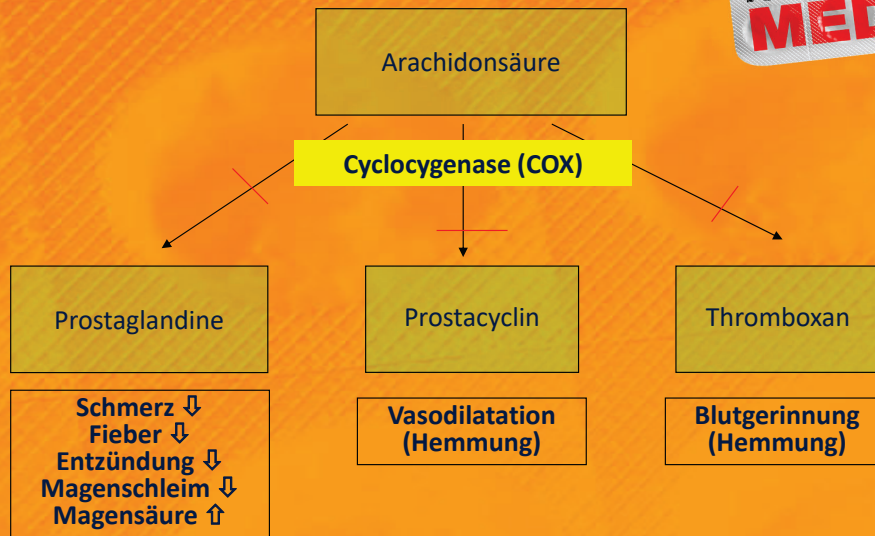
- Initialdosis sollte maximaler Einzeldosis entsprechen
- KI und WW beachten!
- Analgetika nicht länger als 3–4 aufeinanderfolgende Tage!
- Brausetabletten werden schneller aufgenommen, wirken schneller
- Monoanalgetika weniger als 15 Tage pro Monat, Kombinationspräparaten liegt Schwelle für einen Übergebrauch-Kopfschmerz bereits bei zehn und mehr Tagen

Zusatztipps

- Bekannte Auslöser vermeiden (Koffein, Nikotin, Alkohol)
- regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus einhalten
- ausreichend viel trinken (mind. 1,5 l/Tag)
- Minzöl auf Schläfen u. Stirn auftragen
- kühle Kompressen auflegen

12

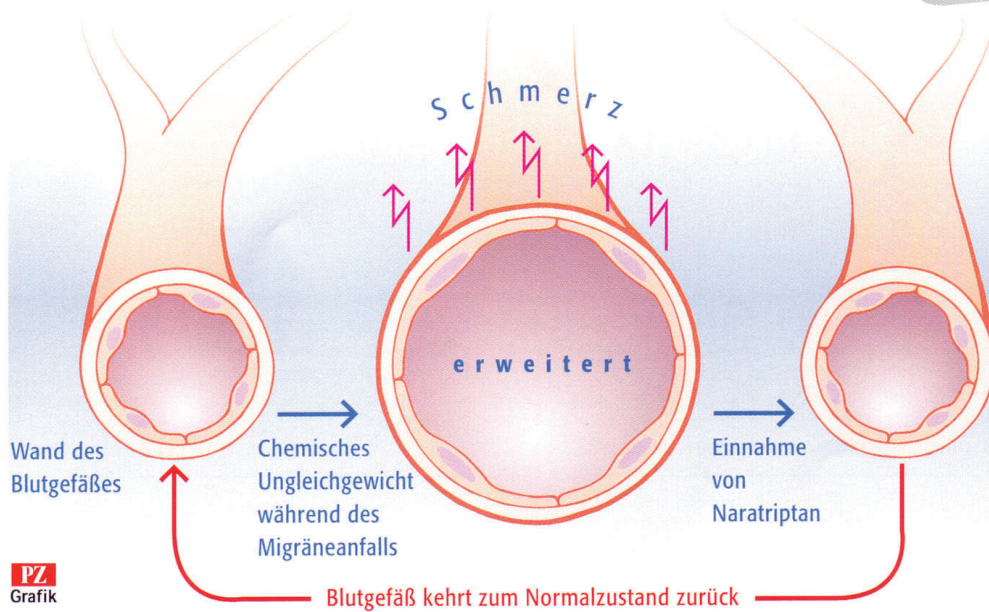
Analgetika - Wirkungsweise



Triptane - Wirkungsweise



- wirken selbst **nicht direkt** analgetisch
- Serotonin (5-HT) - Agonist
 - ↳ Bindung an 5-HT_{1B}: Verengung der cranialen Blutgefäße
 - ↳ Bindung an 5-HT_{1D}: Hemmung der neurogenen Entzündung
- Ergebnis: Schmerz + Begleitsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit) werden beseitigt



- Unterschied zw. versch. Triptanen besteht in der Zeit bis zum Wirkeintritt
- Wirkung von Almotriptan, Sumatriptan tritt schneller ein, als Naratriptan und wirkt stärker (für heftigen Migräneattacken)
- bei Naratriptan hingegen ist der Wirkeintritt langsamer, dafür hält die Wirkung länger an (somit bei mittelschweren und lang andauernden Migräneattacken)
- treten Kopfschmerzen nach initialer Wirksamkeit eines Triptans wieder auf, kann eine zweite Dosis nach frühestens zwei Stunden (Almotriptan) bzw. vier Stunden (Naratriptan) gegeben werden
- ist erste Gabe eines Triptans unwirksam, hat auch eine zweite Dosis meist **keinen** Effekt
- Ausnahme: erste Dosis wurde erbrochen → dann als Ersatz ein Nicht-Opioid-Analgetikum eingesetzt werden
- beiden Triptane sind zugelassen zur akuten Behandlung von Kopfschmerzen bei Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren, nach Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt
- wirken nur im Migräneanfall, nicht prophylaktisch

6. Wann zum Arzt?



- unklar ist, ob tatsächlich eine Migräneattacke vorliegt;
- es vermeintlich die erste Migräneattacke ist;
- der Patient sehr häufig unter einer Migräneattacke leidet (vier mal pro Monat und mehr);
- die Attacke länger als 24 Stunden dauert;
- der Patient sich nach der Attacke nicht vollständig erholt, denn Migräneattacken treten episodisch auf;
- wenn sich die Migräneattacke im Vergleich zu früheren Attacken in Dauer und Schwere deutlich verschlimmert.
- während des Migränekopfschmerzes treten weitere Symptome auf: wie einseitige Bewegungseinschränkung, Doppelsehen, Bewusstseinsstörungen, anfallartige Bewegungen
- Neubeginn einer Migräne bei über 50-jährigen

17



Kontraindikationen Analgetika:

- Asthma (außer Paracetamol)
- Gerinnungsstörungen (außer Paracetamol)
- Magen-Darm-Beschwerden (außer Paracetamol)

Kontraindikationen Triptane:

- Herzerkrankungen
(Herzinfarkt, KHK, Koronarspasmen)
- Hirnerkrankungen
(Schlaganfall, Minderdurchblutung)
- Bluthochdruck
- Gefäßerkrankungen
- Kinder; > 65 Jahre

Gemeins. Kontraindikationen:

- Schwangere und Stillende
- Leber (**bes. PCM!**)- und Nierenerkrankungen
- Allergie gegenüber dem Wirkstoff o.a. Inhaltsstoffen

Wechselwirkungen Analgetika:

- Antikoagulantien
- Antihypertonika
- Orale Antidiabetika

Wechselwirkungen Triptanen:

- wechselseitige Verstärkung der Vasokonstriktion mit Ergotamin/Dihydroergotamin
- Verstärkung der Wirkungen durch MAO-Hemmer
- Verstärkung der Wirkungen durch SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin)
- Verstärkung der Wirkungen durch Clomipramin und Lithium

II. Heuschnupfen

1. Auslöser / Allergene
2. Allergische Reaktion
3. Therapiemöglichkeiten in der Selbstmedikation
4. Nicht-medikamentöse Maßnahmen / „kostenlose Tipps“

1. Allergene



Auslöser einer Allergie

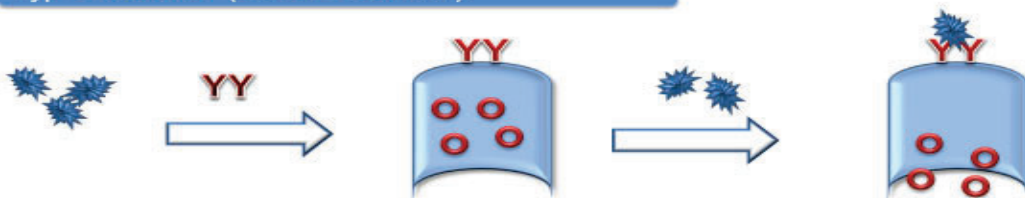
Seite 21

2. Allergische Reaktion



Immunsystem

Typ I-Reaktion (Sofort-Reaktion)



- erster Allergen-Kontakt → Immunsystem sensibilisiert
- Produktion von Antikörpern (IgE)
- Sensibilisierung → Mastzelle aktiv
- erneuter Allergen-Kontakt
- Allergen + Antikörper = Histamin-Freisetzung
- auslösende Faktoren, wie z. B. Pollen, Insektengift
- Folgen, wie z. B. Heuschnupfen, Insektengift-Anaphylaxie



© Geschäftsbereich Pharmazie



2. Allergische Reaktion



Mediatoren

- Biomoleküle der interzellulären Kommunikation mit parakriner Wirkung

Histamin

- in Mastzellen gespeichert
- Freisetzung führt zu:
 - Vasodilatation → schmerzhafte Rötungen
 - gesteigerter Kapillarpermeabilität → juckende Quaddeln

Kinine

- Bradykinin und Kallidin
- Freisetzung führt zu:
 - Vasodilatation → Blutdruck ↓
 - Kapillarpermeabilität ↑ → Angioödem
 - Bronchokonstriktion → Atemprobleme



Augen



Nase



Haut



Lunge



Magen



© Geschäftsbereich Pharmazie



23

3. Therapiemöglichkeiten in der Selbstmedikation



Mastzellstabilisatoren

- Cromoglicinsäure
 - Nasenspray (NDS): z.B. Cromo ratiopharm[®],
 - Augentropfen (AUT): z.B. Crom Ophtal[®] Augentropfen, Vividrin[®] iso EDO

24

3. Therapiemöglichkeiten in der Selbstmedikation



Topische H1-Antihistaminika

- Azelastin
 - Nasenspray (NDS): z.B. Allergodil® akut
 - Augentropfen (AUT): z.B. Azela-Vision® MD sine, Allergodil® akut
- Levocabastin NDS und AUT
 - Livocab®/Livocab® direkt
- Ketotifen (AUT)
 - z.B. → Allergo-Vision® sine
 - Zaditen ophta® sine Augentropfen / Zaditen ophta®

25

3. Therapiemöglichkeiten in der Selbstmedikation



Corticoid-haltige Nasensprays

- Mometason
 - z.B. Mometahexal Heuschnupfenspray®, Momeallerg®
- Fluticason
 - Otri-Allergie®
- Beclometason
 - z.B. → Rhinivict® nasal 0,05mg, ratioallerg Heuschnupfen®

26

3. Therapiemöglichkeiten in der Selbstmedikation



Systemische H1-Antihistaminika

- Loratadin
 - z.B. Lorano® akut , Loratadin 1A Pharma®
- Cetirizin
 - z.B. Cetirizin Hexal bei Allergie®, Cetirizin ratiopharm® 10mg
 - Kombi mit Pseudoephedrin: Reactine Duo®
- Dimetinden
 - z.B. → Fenistil®

27

3. Therapiemöglichkeiten in der Selbstmedikation



Homöopathika und weitere Alternativen

- homöopathische Einzel- oder Komplexmittel
 - z. B. Heuschnupfenmittel DHU, Luffeel® comp.
 - z.B. Wala® Euphrasia Augentropfen, bei Augenbeschwerden
 - **Luffa operculata** gilt als spezifisches Mittel bei Juckreiz und Trockenheitsgefühl in der Nase
 - **Allium cepa** ist vor allem bei verstopfter und stark juckender Nase angezeigt
 - **Galphimia glauca** bei tränenden, juckenden Augen, Fließschnupfen, Niesanfalle und Atembeschw.
- Schüßler-Salze → bei allergischer Rhinitis die Nr. 8, Natrium chloratum
- Phytotherapie → z.B. Allvent® mit Extrakten aus *Astragalus membranaceus*
- Nasenspülungen → z. B. Emser® Nasendusche
- Befeuchtende Präp. → gute Zusatzempfehlung bei oralen Antihistaminika, da deren anticholinerge NW zum Symptom des trockenen Auges führen können bzw. die Nasenschleimhaut austrocknet
 - Zusatz von Ectoin (z. B. Vividrin® ectoin) wirkt lindernd bei juckenden, roten und tränenden Augen
 - In Nasensprays kann Hyaluronsäure (z. B. hysan® Hyaluronspray) nicht nur befeuchten, sondern auch zur Heilung von Schleimhautdefekten beitragen

28

4. Nicht medikamentöse Maßnahmen



Nicht-medikamentöse Therapie

Hinweise/Maßnahmen:

- Allergen meiden (Pollenkalender, Pollenfilter)
- Zimmer nur kurz zu unbelasteten Zeiten lüften
- Hände waschen
- vor dem Schlafengehen Haare waschen
- Nasenspülungen
- Augenbäder
- kühlende Kompressen
- Straßen-Kleidung nicht im Schlafzimmer ablegen
- Wäsche nicht im Freien trocknen
- Sonnenbrille tragen
- Reizfaktoren (Rauchen, Stäube, Anstrengung, Temperaturschwankungen) meiden
- geeignetes Urlaubsziel wählen (Hochgebirge oder Meer)



Bildquelle: 1 Emser, 2-4 Getty images © Geschäftsbereich Pharmazie

29

III. Venenleiden



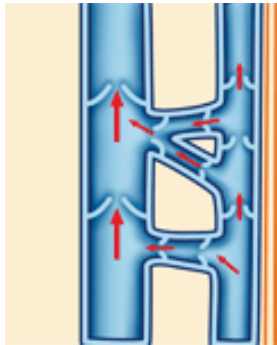
1. Anatomie des Venensystems
2. Physiologie des Venensystems
3. Venenerkrankungen
4. Therapieoptionen
5. Nicht-medikamentöse Maßnahmen / „kostenlose Tipps“

30

1. Anatomie des Venensystems



Einteilung der Beinvenen:



- oberflächliche Venen (extrafaszial)
- tiefe Venen (subfaszial)
- Verbindungsvenen (Perforansvenen)

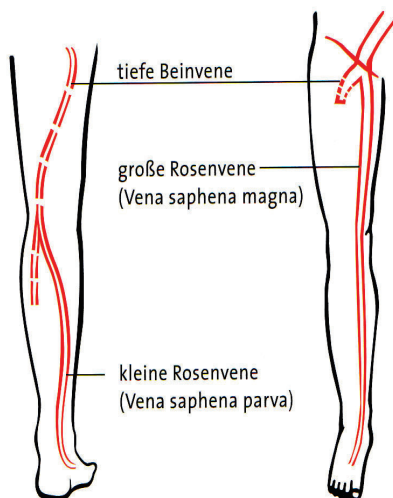
→ verantwortlich für physiologischen Weg des Blutes (oberflächliche Venen zu tiefen Venen)

→ etwa 150 Stück/Bein

1. Anatomie des Venensystems



- oberflächliche Venen



→ liegen außerhalb des Bindegewebes (Faszie)

→ kleiner Durchmesser

→ Blutspeicherung

→ kaum Unterstützung durch Muskulatur (Überdehnungsgefahr)

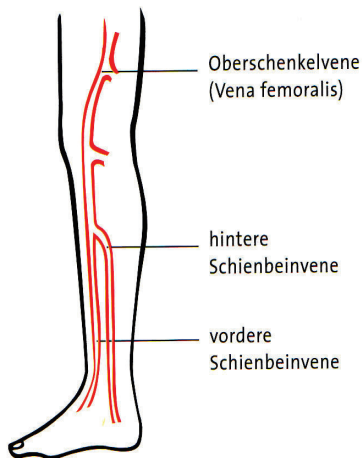
→ große Rosenvene (Vena saphena magna) an der Innenseite des Beines und kleine Rosenvene (Vena saphena parva) an der Rückseite des Beines

Bildquelle aus: Medizinische Grundlagen Variköse

1. Anatomie des Venensystems



▪ tiefe Venen



Bildquelle aus: Medizinische Grundlagen
Varilind

- weder sichtbar noch tastbar
- von Muskulatur der Wade und des Oberschenkels umgeben
- großer Durchmesser
- Blutsammlung aus der Peripherie und Rücktransport zum Herzen
- vordere Schienbeinvene und hintere Schienbeinvene schließen sich im Bereich der Kniekehle zur großen Oberschenkelvene (*Vena femoralis*) zusammen

I. Anatomie des Venensystems



Aufbau der Venenwand:

- **äußere Schicht:**
Bindegewebe und elastische Fasern
- **mittlere Schicht:**
Muskelzellen und elast. Fasern
- **innere Schicht:**
Bindegewebe, elastische Fasern und Gefäßendothel

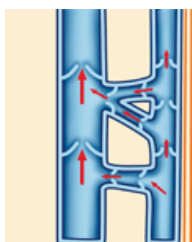
1. Anatomie des Venensystems



Venen besitzen im Unterschied zu Arterien:

1. eine dickere äußere Schicht
2. eine schwächere Muskulatur
3. Taschenklappen in der innersten Schicht
4. dünnere Gefäßwände

2. Physiologie des Venensystems



Venenklappen

- o alle 2 (tiefe Venen) – 7 (periphere Venen) cm angeordnete Ventile
- o *geöffnete Klappen*: Blut kann nur herzwärts bzw. von den oberflächlichen in die tiefen Venen fließen
- o *geschlossenen Klappen*: Rückfluss wird verhindert

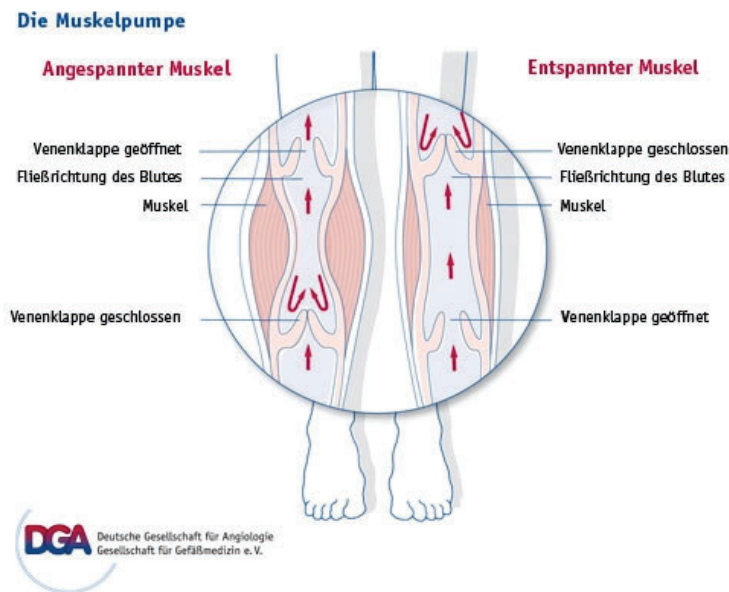


Gesunde Venen sind Einbahnstraßen!

2. Physiologie des Venensystems

**BERATUNG
IST DIE BESTE
MEDIZIN**

Muskel-
pumpe



Seite 37

3. Venenerkrankungen

**BERATUNG
IST DIE BESTE
MEDIZIN**

■ Wie entstehen Venenerkrankungen?

- Hauptursache: Bindegewebsschwäche (erworben oder erblich bedingt), Veränderung der Struktur der Venenwände im Alter, langes Stehen und Bewegungsmangel..
- Venenwände erweitern sich, da sie Druck nicht mehr standhalten
- Venenklappen in erweiterten Gefäßen schließen nicht mehr
- Blutrückfluss zum Herzen wird langsamer
- Flüssigkeit tritt aus Gefäßen ins Gewebe → Ödeme, angeschwollene Beine
- Spannungsgefühl → schwere Beine → Besenreiser → Krampfadern → Venenentzündung → Thrombose
- Nichtbehandlung: CVI bis hin zum Ulcus cruris venosum



Seite 38

3. Venenerkrankungen



■ Einteilung Venenerkrankungen

Krampfaderleiden (Varikose)

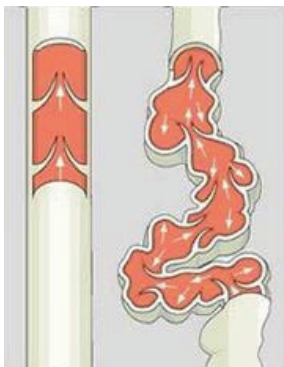
Chronisch Venöse Insuffizienz (CVI)

Komplikationen und Folgeerkrankungen

3. Venenerkrankungen



Krampfaderleiden (Varikose)



- Krampfadern (Varizen)
 - = erweiterte Venen des oberflächlichen Venensystems
- sichtbare Schlingelung
- nicht umkehrbar

Symptome:

- ✓ Schwere- oder Spannungsgefühl
- ✓ Juckreiz
- ✓ Schwellungsneigung
- ✓ Beschwerden bessern sich beim Gehen

3. Venenerkrankungen



- z.B. Stammvarikose



- mit 85% die häufigste Form
- betroffen sind beide Hauptvenen (= Stammvenen) des oberflächlichen Systems der Beine
- Venenerweiterung
- Überdehnung und Schließunfähigkeit der Venenklappen (Venenklappeninsuffizienz)

3. Venenerkrankungen



Chronisch Venöse Insuffizienz (CVI)

- venöser Abfluss des Blutes beeinträchtigt
- Folge eines langjährigen Krampfaderleidens oder einer tiefen Beinvenenthrombose

Symptome:

- ✓ Schwere- oder Spannungsgefühl
- ✓ Juckreiz
- ✓ Verfärbung
- ✓ Atrophie und Ekzeme der Haut
- ✓ Wadenkrämpfe
- ✓ Knöchel – oder Beinödeme

3. Venenerkrankungen



Komplikationen und Folgeerkrankungen

- Thrombose
 - oberflächliche Venen (Thrombophlebitis)
 - tiefe Venen (Phlebothrombose)
- Venenwandentzündung
- Blutungen durch geplatzte Krampfadern
- Embolien
- Ulcus cruris

3. Venenerkrankungen



Thrombophlebitis

- begrenzte **Entzündung** der oberflächlichen Venen mit Thrombusbildung
- wichtig: keine Bettruhe!

Symptome:

- ✓ starke Schmerzen (werden bei Hochlagerung besser)
- ✓ Rötung
- ✓ kein Ödem
- ✓ Druckempfindlichkeit
- ✓ Überwärmung des kranken Beins
- ✓ Verhärtung fühlbar

- Sofortiger Arztverweis!

3. Venenerkrankungen



Phlebothrombose

- Gerinnungsstörungen in den tiefen Venen
- hohe Emboliegefahr

Symptome:

- ✓ Blutstauung
- ✓ Ödeme
- ✓ **Blauverfärbung** des betroffenen Beins
- ✓ Druckempfindlichkeit der Wade (Muskelkatergefühl)

- Sofortiger Arztverweis!

4. Therapieoptionen



Kombination von medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen sehr sinnvoll!

Kompressionstherapie / physikalische Maßnahmen

Venenpharmaka

- Ödemprotektiva
- topische Venenpharmaka

4. Therapieoptionen



Venenpharmaka - Ödemprotektiva

Wirkungen:

- ✓ Entzündungsreaktion an Venenwänden verringern
- ✓ Verringerung der Durchlässigkeit der Venenwände (Ödembildung ↓)
- ✓ Förderung des Rücktransports von Ödemflüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut (Entwässerung ↑)
- ✓ Erhöhung der Spannkraft der Venenwände (Blutabfluss ↑)

Einsatzmöglichkeiten:

- ✓ leichte bis mittelschwere Venenleiden
- ✓ Prävarikose
- ✓ Unterstützung und Linderung bei schweren Venenleiden

4. Therapieoptionen



Chemisch definierte Einzelstoffe

4. Therapieoptionen



Pflanzliche Präparate

Roskastaniensamen
Rotes Weinlaub
Mäusedornwurzelstock



4. Therapieoptionen



Wirkstoff		Indikation
Oxerutine z.B. Venoruton intens® FTA		<ul style="list-style-type: none"> Zur Anwendung bei Beschwerden in Folge von Erkrankungen der Beinvenen (chronische Veneninsuffizienz) Behandlung von Beinschwellungen (Ödemen) und Linderung bei schweren, müden Beinen, Spannungsgefühlen und Kribbeln durch klinische Studien ausreichend belegt <p>Dosierung: 2x 500 mg vor dem Essen</p>
Roskastaniensamen z.B. Venostasin retard® Aescusan® retard 50	Triterpenglycosid -Gemisch Aescin	<p>Zulassung u. klinisch belegte Indikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungen der Beinvenen - Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen - nächtliche Wadenkrämpfe - Juckreiz und Beinschwellungen <p>-Dosierung: 2x 50 mg Aescin ret. vor dem Essen</p>
Rotes Weinlaub z.B. Antistax® extra Venentabletten	Flavonoide	<p>Zulassung u. klinisch belegte Indikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Behandlung und Vorbeugung der CVI <p>- Dosierg.: 1x360-720 mg TE vor dem Frühstück</p>

4. Therapieoptionen



- Anwendungsdauer Ödemprotektiva
 - prinzipiell unbegrenzt
 - wenn nach 6 Wochen keine Besserung: ärztliche Abklärung notwendig

- Nebenwirkungen

Magen-Darm-Beschwerden

Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Hautausschlag)

4. Therapieoptionen



Topische Venenpharmaka

- Anwendung kann sinnvoll sein
- ohne ausreichende Wirksamkeitsnachweise
- Verkehrsfähigkeit als traditionelle Arzneimittel
- ohne Bedenken anwendbar: Präparate mit Zulassungsnummer und dem Zusatz „Traditionell angewendet bei...“
- Beispiele für Substanzen in Venenpräparaten:
 - Heparin
 - Aescin als Reinsubstanz
 - Cumarin
 - Rosskastaniensamenextrakt
 - Arnikablüten
 - Ruscusextrakt
 - Dickextrakt aus rotem Weinlaub

4. Therapieoptionen



Informieren

■ Anwendung der Darreichungsform

- Interna: mit ausreichend Flüssigkeit, aufrechte Körperhaltung
- Externa: Streichrichtung immer von unten nach oben
- frische Venenerkrankungen und akute Thrombosen: nicht einmassieren, sondern Salbenverband
- ➔ Emboliegefahr!

■ Wirkungseintritt

- Kompressionsstrümpfe, Externa: nach wenigen Minuten
- Ödemprotektiva: nach 3 – 6 Wochen

5. Nichtmedikamentöse Massnahmen und „kostenlose Tipps“ bei Venenerkrankungen



■ mehr Bewegung

- Radfahren, Laufen, leichte gymnastische Übungen, Bewegungsphasen in den Alltag einbauen, spezielle Venengymnastik

■ Kaltwasserreize

- Beine 2 mal täglich mit kühlem Wasser abgießen
- Wassertreten
- Schwimmen in kühlem Wasser

■ Entlastung

- eventuelles Übergewicht abbauen
- Beine hochlegen (Herzhöhe)
- flache Schuhe tragen
- kein langes Stehen oder Sitzen (siehe Bewegung)
- große Hitze meiden (Sauna, langes Sonnenbaden, heiße Bäder)
- Beine nicht übereinanderschlagen
- manuelle Lymphdrainage (verbesserter Abfluss der Gewebeflüssigkeit, **nur von Fachpersonal!**)