

Zasadniczym składnikiem tkanki nerwowej są wysoko wyspecjalizowane komórki – **neurocyty**, które łącząc się ze sobą nieraz bardzo długimi wypustkami tworzą zintegrowaną sieć obejmującą swoim zasięgiem cały organizm. Anatomicznie tkanka nerwowa tworzy **ośrodkowy układ nerwowy (OUN)** oraz **obwodowy układ nerwowy**. Zarówno w OUN jak i układzie obwodowym obok komórek nerwowych występują komórki glejowe, które wobec komórek nerwowych pełnią funkcje ochronne i odżywcze.

Zasadnicza funkcja tkanki nerwowej, tworzącej układ nerwowy to:

1. odbieranie, przekazywanie i analizowanie bodźców ze środowiska zewnętrznego;
2. kierowanie, w sposób skoordynowany, działalnością motoryczną oraz czynnością narządów wewnętrznych, w tym gruczołów dokrewnych, a także aktywnością psychiczną.

20.1. NEURONY

Jednostką strukturalno-czynnościową tkanki nerwowej jest **neuron** (ryc. 20.1). Tworzy ją komórka nerwowa wraz ze swymi wypustkami.

Zasadnicze części neuronu to:

1. cytoplazma otaczająca jądro neurocytu, czyli **ciało komórki** (perykarion);
2. **wypustki protoplazmatyczne** (dendryty) w liczbie jedna lub więcej;
3. **wypustka osiowa** (akson, neuryt) zwykle pojedyncza, na końcu często rozgałęzioną i kolbkowato rozszerzona.

Neurony wykazują czynnościowe spolaryzowanie, gdyż dendryty przewodzą impulsy do ciała komórki a neuryty od ciała komórki na obwód. Wykazują znaczne zróżnicowanie co do wielkości i kształtu. Wielkie neurony mogą mieć wielkość do 150 μm , zaś małe tylko 4–5 μm .

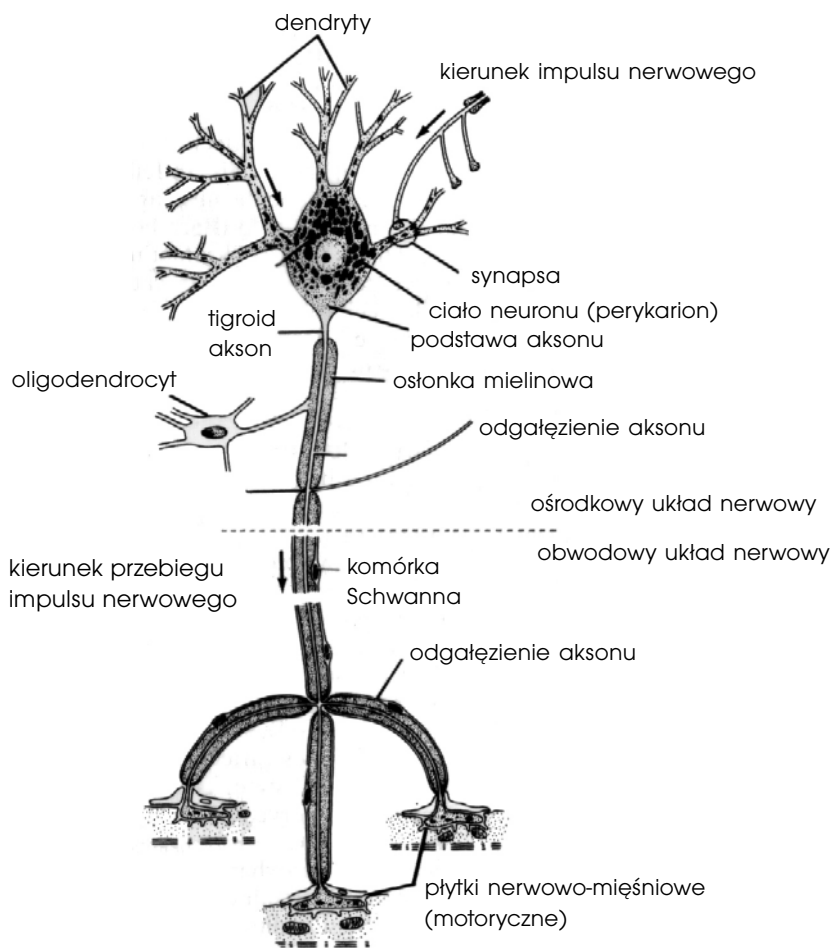
Ze względu na kształt dzielimy neurony na:

1. **wielobiegunowe**, posiadające więcej niż jeden dendryt; najbardziej rozpowszechniony typ neuronu;
2. **dwubiegunowe**, posiadające jeden dendryt, występujące w nabłonkach zmysłowych;
3. **pozornie jednobiegunowe**, posiadające jedną wypustkę, która po krótkim przebiegu rozgałęzia się w kształt litery T. Komórki te powstają w wyniku przekształcenia się komórek dwubiegunowych, tak więc pojedyncza wypustka to leżące obok siebie dendryt i neuryt.

Ze względu na funkcję neurony dzielimy na:

1. **motoryczne**, czyli **ruchowe** kierujące funkcją narządów i mięśni;

2. **czuciowe**, odbierające i przekazujące bodźce ze środowiska zewnętrznego i wnętrza ciała;
3. **wstawkowe**, łączące różne zespoły neuronów, pełniące więc funkcje kojarzeniowe.



Ryc. 20.1. Neuron wielobiegunowy (ruchowy).

20.1.1. CIAŁO KOMÓRKI NERWOWEJ

Ciało komórki nerwowej czyli perykarion tworzy cytoplazma otaczająca jądro komórki nerwowej. W ośrodkowym układzie nerwowym ciała neuronów znajdują się w **istocie szarej**, podczas gdy wypustki neuronów tworzą **istotę białą**. Perykarion jest z jednej strony

centrum metabolicznym neuronu, ale z drugiej strony uczestniczy w odbieraniu i gromadzeniu impulsów nerwowych.

Jądro komórki nerwowej jest zwykle okrągłe, duże i położone centralnie. Przeważa chromatyna w formie rozproszonej (euchromatyna) co związane jest z jej znaczną aktywnością. Wyrazem dużej aktywności cytoplazmy jest natomiast znacznie rozbudowana siateczka śródplazmatyczna szorstka. Agregaty błon pokrytych rybosomami przyjmują w MŚ postać zasadochłonnych ziarnistości nazywanych **tigroidem** lub **ciałkiem Nissla**. Ilość tych ziarnistości jest zmienna i zależy od stanu czynnościowego neuronu. W wypadku jego uszkodzenia lub wyczerpania dochodzi do znacznego zmniejszenia ilości ziaren tigroidu, co określa się jako **chromatolizę**. AG zlokalizowany jest dookoła jądra i tworzy go zwykle kilka diktiosomów. Perykarion zawiera liczne mitochondria. W cytoplazmie ciała komórki jak i w wypustkach znajdują się także liczne włókienka pośrednie o średnicy 10 nm, zwane **neurofilamentami**. Włókienka te agregując w wyniku czynników utrwalających używanych do przygotowania preparatu histologicznego dają obraz **neurofibrili**. Obecne są także mikrotubule o średnicy 24 nm, podobne do tych jakie spotyka się w innych komórkach organizmu. W ciele komórki spotyka się także wtręty w postaci ziaren barwnika oraz ziaren **lipofuscyny**.

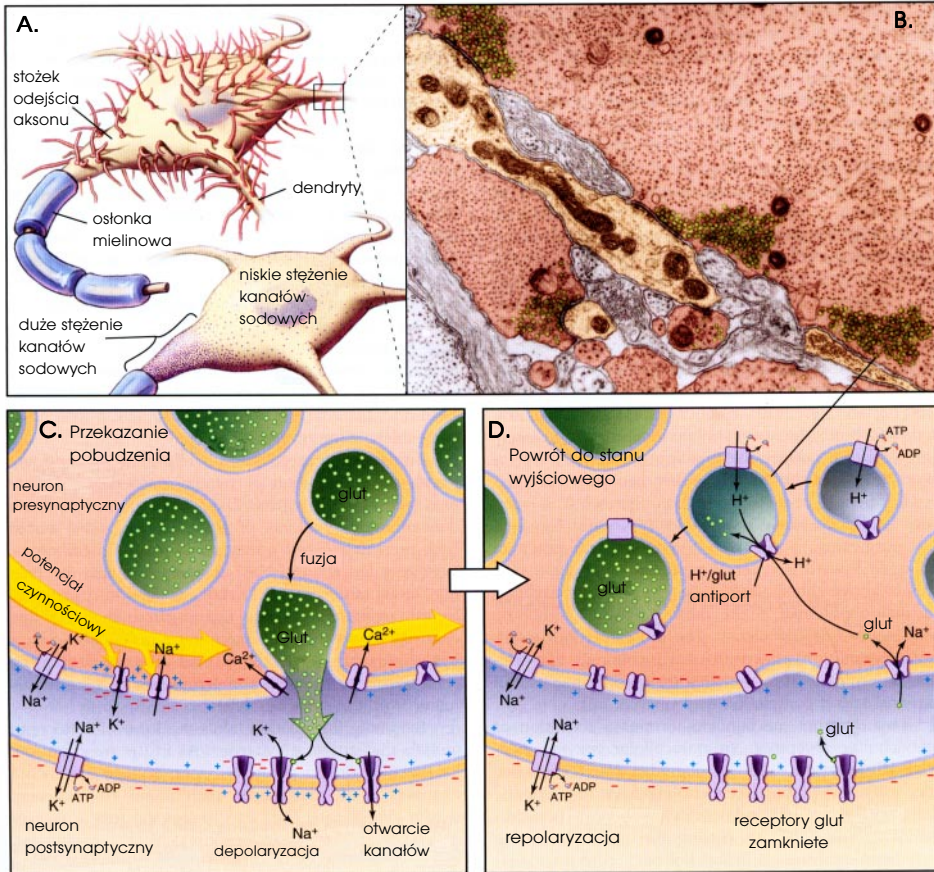
20.1.2. WYPUSTKI PROTOPLAZMATYCZNE (DENDRYTY)

Większość neuronów ma liczne i niekiedy bardzo rozgałęzione dendryty. Zwiększają one znacznie powierzchnię kontaktu z innymi neuronami, gdyż na dendrytach kończą się ich aksony. Dendryty komórki gruszkowatej kory mózdzku mogą tworzyć do 200 000 takich połączeń. Cytoplazma dendrytu jest pod względem zawartości zbliżona do cytoplazmy ciała neuronu, są w niej zarówno mitochondria jak i tigroid, natomiast nie ma struktury AG. Dendryty zawierają zarówno neurofilamenty jak i mikrotubule. Dendryty są zwykle krótkie i rozgałęziają się podobnie jak drzewo, stąd ich nazwa (gr. *dendron* = drzewo). Pokryte są kolcowatymi wypustkami, które stanowią miejsca kontaktu z wypustkami innych neuronów. Dendryty przewodzą do ciała komórki.

20.1.3. WYPUSTKI OSIOWE (AKSONY, NEURYTY)

Neuron posiada tylko jeden akson. Długość aksonu może być różna, bywają krótkie, ale również bardzo długie dochodzące do 100 cm. Średnica ich też może być różna, ale w przeciwieństwie do dendrytu, na całej długości jest jednakowa. Miejsce odejścia aksonu od ciała komórki zwane **podstawą aksonu** nie zawiera tigroidu, natomiast zawarte w niej mikrotubule ułożone są w pęczki. Cytoplazmę zawartą w aksonie nazywa się **aksoplazmą**, a błonę pokrywającą **aksolemą**. Akson rozgałęzia się dopiero na końcu, ale może dawać, niedaleko od swej podstawy pojedyncze odgałęzienia, odchodzące pod kątem prostym, które nazywane są **kolateralami**. Aksoplazma zawiera niewiele mitochondriów i neurofilamentów oraz mikrotubuli. Poprzez aksony mogą być transportowane na obwód neuronu (**transport aksonalny ortodromowy**) produkty syntez zachodzących w perikarionie; z obwodu do perikarionu (**transport aksonalny antydromowy**) mogą podle-

gać transportowi czynniki wzrostu (np. NGF), toksyny bakteryjne oraz wirusy. Aksony przewodzą impulsy od ciała komórki do zakończenia aksonu, które ma postać kolbkowatego rozszerzenia. Tym kolbkowatym rozszerzeniem styka się akson z innym neuronem tworząc z nim połączenie nazywane **synapsą**.



Ryc. 20.2. Synapsa w OUN. **A.** Ciało neuronu i jego dendryty pokryte mieszną synaps pobudzających i hamujących. **B.** Elektronogram synapsy. Pęcherzyki synaptyczne wybarwione na zielono. **C.** Przekazanie pobudzenia synaptycznego w synapsie pobudzającej w OUN. Presynaptyczny potencjał czynnościowy otwiera kanały wapniowe bramkowane napięciem. Wejście jonów wapnia wywołuje fuzję pęcherzyków synaptycznych zawierających glutaminian ($glut$) z błoną presynaptyczną. Glutaminian związany z postsynaptycznymi receptorami AMPA wywołuje powstanie lokalnego postsynaptycznego potencjału czynnościowego. **D.** Powrót ze stanu pobudzenia obejmuje odzyskanie glutaminianu przez presynaptyczny symporter $Na^+/glut$ i koncentrację glutaminianu w pęcherzykach synaptycznych przez antyporter $H^+/glut$.

20.1.4. SYNAPSA

Najczęściej synapsy są tworzone pomiędzy aksonami i dendrytami (**aksono-dendrytyczne**) oraz pomiędzy aksonami i ciałem komórki (**aksono-somatyczne**). Bywają jednak także synapsy pomiędzy dendrytami (**dendryto-dendrytyczne**) i pomiędzy aksonami (**aksono-aksonalne**).

Miejsce połączenia neuronów, które nazywamy synapsą ma specyficzne cechy morfologiczne widoczne w ME (ryc. 20.2). Kolbkowate rozszerzenie aksonu, które nazywamy **kolbką synaptyczną**, zawiera mitochondria, brakuje natomiast neurofilamentów. Widoczne są w kolbce synaptycznej pęcherzyki, różnej wielkości (20–65 nm), które nazywane są pęcherzykami synaptycznymi. Błona komórkowa kolbki od strony zetknięcia się z drugim neuronem jest zgrubiała i nazywamy ją **błoną presynaptyczną**. Leżąca naprzeciwko niej błona drugiego neuronu, zwana **błoną postsynaptyczną** jest także zgrubiała. Błony te oddziela **szczelina**, zwana **synaptyczną** szerokości 20 nm.

Przekazywanie impulsów nerwowych poprzez synapsę odbywać się może za pomocą substancji chemicznych zwanych **neuroprzekaźnikami (neurotransmiterami)**. Synapsy takie nazywamy synapsami chemicznymi. Jest to najczęstszy rodzaj synaps. Istnieją także synapsy zwane **elektrycznymi**, które nie wykorzystują neurotransmiterów. Błony synaptyczne połączone są wtedy złączami szczelinowatymi (*nexus*).

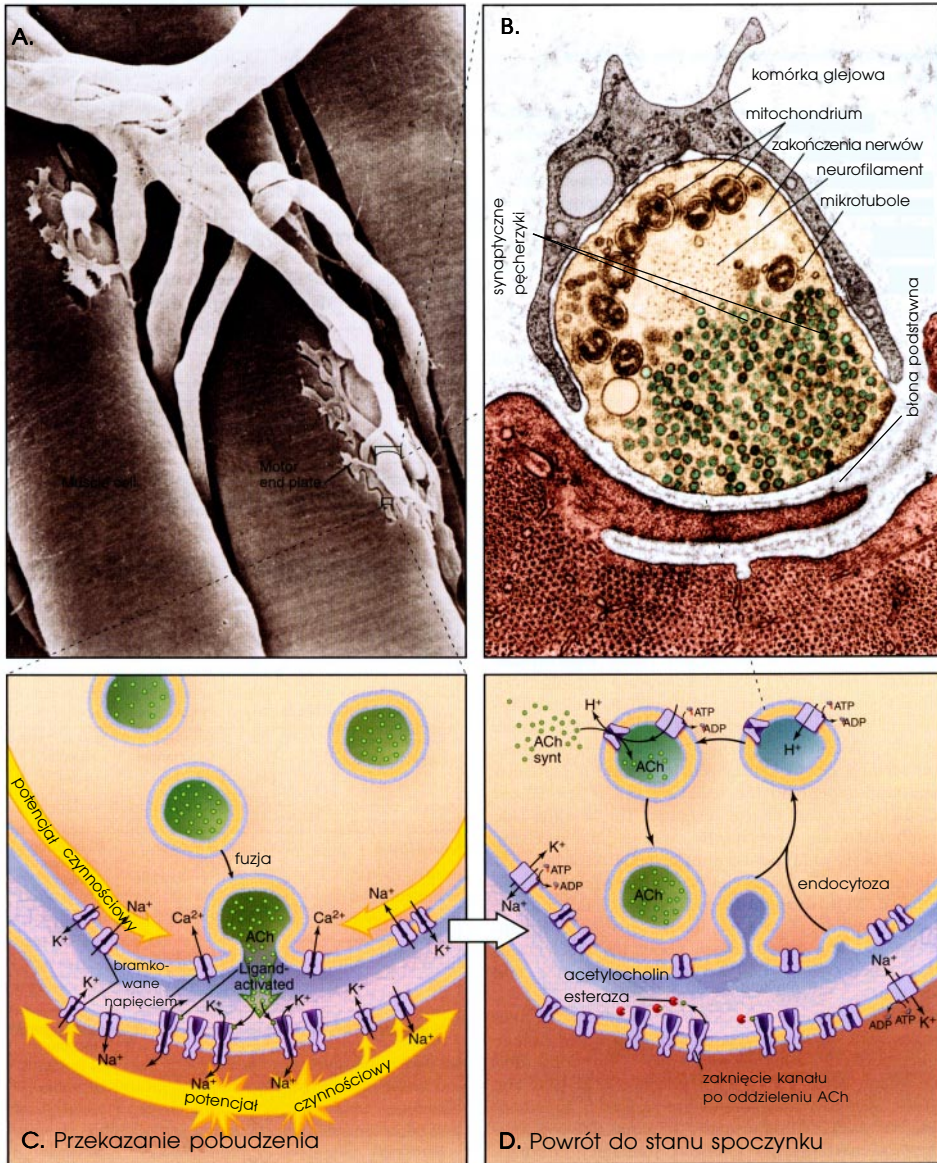
Neurotransmitter zawarty jest w pęcherzyku synaptycznym i gdy impuls nerwowy dotrze do kolbki synaptycznej zawartość pęcherzyka, a więc neurotransmitter, drogą egzocytozy trafia do szczeliny synaptycznej, gdzie neurotransmitter łączy się z receptorami na błonie postsynaptycznej w wyniku czego powstaje impuls nerwowy w drugim neuronie. Nadmiar neurotransmitera jest szybko usuwany. W przypadku najczęściej występującego neurotransmitera – acetylocholinę, jej nadmiar usuwany jest przez hydrolizę pod wpływem enzymu obecnego w szczelinie synaptycznej – **acetylocholinoesterazy**. Proces uwalniania i usuwania neurotransmitera może być powtarzany nawet 100 razy na sekundę. Inne neurotransmitery poza acetylocholiną to **noradrenalina, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), kwas glutaminowy, dopamina, serotonina i glicyna**. Kwas gamma-aminomasłowy jest neurotransmiterem synaps hamujących, podobnie glicyna i serotonina.

Proces przekazywania impulsu nerwowego przez synapsę może ulegać modulowaniu pod wpływem substancji zwanych **neuromodulatorami** (tabela 21.2). Mają one charakter peptydów i mogą działać zarówno w części presynaptycznej jak i w części postsynaptycznej nasilając lub hamując działanie neuroprzekaźnika.

20.2. WŁÓKNA NERWOWE

Na swoim przebiegu od ciała komórki do zakończenia tworzącego synapsę, aksony są zwykle otoczone przez osłonki. Jednak w OUN wiele aksonów nie posiada osłonek i biegnie jako wolne pomiędzy neuronami i komórkami gleju.

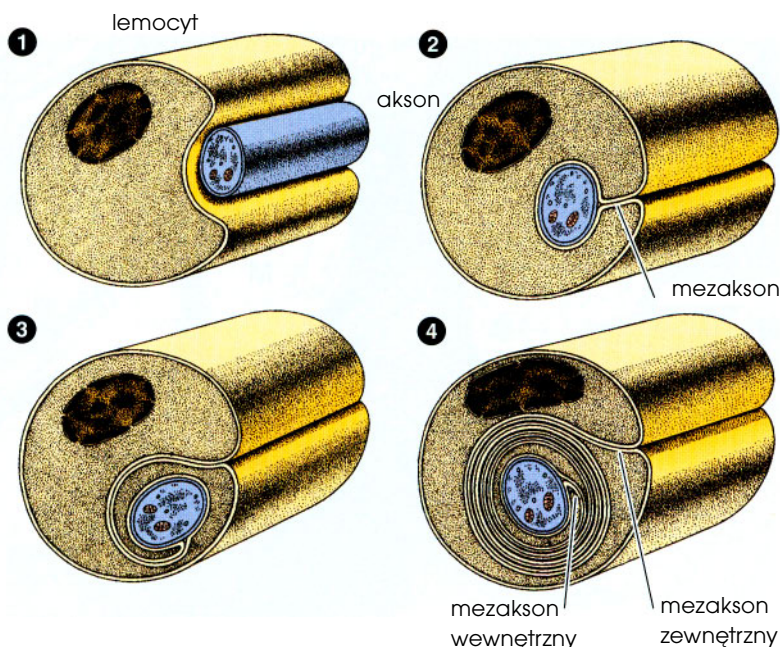
Akson wraz z osłonkami tworzy **włókno nerwowe**. Włókna nerwowe dzielimy na **włókna mielinowe i bezmielinowe**.



Ryc. 20.3. Połączenie nerwowo-mięśniowe. **A.** Obraz z mikroskopu skanującego nerwu motorycznego i mięśnia szkieletowego przez niego unerwianego. **B.** Elektronogram połączenia nerwowo-mięśniowego żaby. **C.** Przekaz synaptyczny pobudzający. Nerwowy potencjał czynnościowy otwiera kanały wapniowe bramkowane napięciem. Wejście jonów wapnia wywołuje fuzję pęcherzyków synaptycznych zawierających acetylocholinę (ACh) z błoną presynaptyczną. ACh wiąże i otwiera kanały postsynaptyczne na komórce mięśniowej co wzbudza w niej potencjał czynnościowy. **D.** Powrót do stanu wyjściowego obejmuje hydrolizę ACh, recykling błon pęcherzyków synaptycznych oraz wypełnienie pęcherzyków synaptycznych nowo zsyntetyzowaną ACh.

20.2.1. WŁÓKNA MIELINOWE

W tego typu włóknach akson otoczony jest wieloma warstwami błon lipidowych podzielonych warstwami białkowymi, które tworzą osłonkę zwaną **mielinową**. W OUN osłonka mielinowa powstaje w wyniku wielokrotnego nawinięcia się wypustki komórki oligodendrogleju (patrz niżej) na akson, przy czym jedna komórka glejowa może tworzyć tę osłonkę na wielu aksonach. W obwodowym układzie nerwowym osłonka mielinowa tworzona jest przez układające się wzdłuż aksonu komórki glejowe zwane **lemocytami** lub **komórkami Schwanna**. Tworzenie osłonki mielinowej przez lemocyty odbywa się w ten sposób, że komórka ta otacza akson, który jakby się zapada w lemocyt, a błona komórkowa lemocyta otacza akson tworząc przy tym podwójną blaszkę zwaną **mezaksonem** (ryc. 20.4). W wyniku nie zupełnie wyjaśnionego mechanizmu dochodzi do obracania się wzajemnego aksonu i lemocyty w wyniku czego mezakson nawija się wielokrotnie na akson tworząc w ten sposób właśnie osłonkę mielinową. Osłonka mielinowa zarówno w OUN jak i obwodowym wykazuje na przebiegu włókna przerwy, zwane **węzłami** (Ranviera). W OUN są to prawdziwe przerwy, gdyż w tym miejscu akson jest odsłonięty, natomiast w układzie obwodowym lemocyty łączą się w tym miejscu palczasto pokrywając bez mieliny odcinek aksonu. Odległość pomiędzy węzłami we włóknach w układzie obwodowym odpowiada długości lemocyty pokrywającego akson, wynosi ona 0,08–1 mm. Lemocyt, co wynika z opisu tworzenia się osłonki mielinowej wytwarza ją na jednym tylko aksonie.



Ryc. 20.4. Tworzenie osłonki mielinowej w obwodowym układzie nerwowym.

20.2.2. WŁÓKNA BEZMIELINOWE

W OUN obok włókien mielinowych zwanych także rdzennymi, występują aksony pozbawione osłonek, a więc bezosłonowe. Natomiast w obwodowym układzie nerwowym występują wprawdzie też aksony bez osłonki mielinowej, ale są one pokryte osłonką z lemocytów. Nazywamy te włókna bezmielinowymi. W tych włóknach akson zatopiony jest jakby w lemocyte i otoczony przez pojedynczą błonę tej komórki, przy czym zwykle jeden lemocyt otacza kilka aksonów. Nie mają te włókna węzłów Ranviera, gdyż lemocyty ściśle stykając się ze sobą tworzą ciągłą osłonkę. Do włókien bezmielinowych należą najmniejsze włókna czuciowe i włókna zazwojowe układu autonomicznego.

Włókna nerwowe zależnie od właściwości przewodzenia dzielimy na 3 typy: A, B i C (tabela 20.1).

Tabela 20.1. Rodzaje włókien obwodowych.

Rodzaj włókna	A		B	C
	I	II	III	IV
Średnica	12–20 μm	5–20 μm 5–12 μm	2–5 μm	0,1–1,5 μm
Szybkość przewodzenia	70–120 m/s	30–120 m/s 30–70 m/s	5–30 m/s	0,5–2 m/s
Typy receptorów	płytki nerwowo-mięśniowe	mechanoreceptory i introreceptory dużej średnicy	termoreceptory, nocyreceptory (receptory bólu), mechanoreceptory i interoreceptory małej średnicy	

Typ A to włókna mielinowe o dużej średnicy i długich odległościach międzywęzłowych przewodzące impulsy nerwowe z dużą szybkością (15–100 m/s).

Typ B to włókna mielinowe o mniejszej średnicy i mniejszych odległościach międzywęzłowych, przewodzące impulsy nerwowe ze średnią szybkością (3–14 m/s).

Typ C to cienkie włókna bezmielinowe wolno przewodzące impulsy nerwowe (0,5–2 m/s).

20.3. NERWY

Nerwy to nagromadzenie włókien nerwowych wraz z towarzyszącą im tkanką łączną. Nerwy stanowią istotny element obwodowego układu nerwowego. Włókna tworzące nerw mogą być włóknami mielinowymi lub bezmielinowymi, posiadającymi osłonkę jedynie z lemocytów. Natomiast z punktu widzenia czynnościowego mogą to być włókna ruchowe (odśrodkowe) lub czuciowe (dośrodkowe), przy czym nerw może zawierać jeden rodzaj włókien lub różne ich rodzaje.

Tkankę łączną otaczającą poszczególne włókna nerwowe nazywamy **śródnerviem** (*endoneurium*). Pęczki włókien otoczone są przez błonę łącznotkankową nazywaną **onerwem** (*perineurium*), a cały nerw zespała tkanka łączna nazywana **nanerwem** (*epineurium*).

20.4. PRZEWODZENIE IMPULSÓW NERWOWYCH

W przewodzeniu impulsów nerwowych zasadniczą rolę odgrywa błona komórki nerwowej, która jest w stanie spoczynku spolaryzowana. Jej depolaryzacja spowodowana otwarciem kanałów jonowych, głównie sodowych, prowadzi do powstania potencjału czynnościowego, który jak fala rozchodzi się po powierzchni neuronu. Powstanie potencjału czynnościowego następuje po przekroczeniu progu pobudzenia. Powstanie impulsu nerwowego, który pobiegnie z perikarionu wzdłuż aksonu na obwód jest wypadkową działania na neuron niekiedy wielu impulsów zarówno pobudzających jak i hamujących, jakie docierają do niego przez synapsy. Wpływ ma również działanie neuromodulatorów. Ostateczne formowanie impulsu nerwowego następuje w miejscu odejścia aksonu od ciała neuronu, w tym miejscu stężenie kanałów sodowych jest szczególnie duże. Zachodzi zmiana przepuszczalności błony dla jonów sodu i potasu, przy czym jony sodu wnikają do komórki, a potasu z niej uciekają. Ponieważ ruch jonów sodu jest większy niż potasu dochodzi do przejściowego większego nagromadzenia się jonów dodatnich pod błoną przez co strona zewnętrzna błony staje się ujemnie naładowana względem wnętrza.

We włóknie bezmielinowym zmiana przepuszczalności dla jonów oraz powstanie potencjału czynnościowego rozchodzi się jako fala wzdłuż aksonu, aż dotrze do synapsy i spowoduje uwolnienie neurotransmitera.

We włóknie mielinowym wyżej opisane zmiany przepuszczalności błony i powstawanie potencjału czynnościowego mają miejsce tylko w węzłach. Powstanie potencjału czynnościowego w węźle wzbudza poprzez pole elektryczne powstanie potencjału czynnościowego w sąsiednim węźle. Ponieważ węzeł wzbudzony przez pewien okres czasu nie reaguje na nowe wzbudzenie, efekt powstałego pola powoduje przesuwanie impulsu tylko w jednym kierunku, w kierunku węzła uprzednio nie wzbudzonego. Ponieważ przekazanie wzbudzenia z jednego węzła do drugiego odbywa się niezwykle szybko, przekazywanie impulsu wzdłuż włókna mielinowego ma charakter **skokowy** i jest znacznie szybsze niż we włóknie bezmielinowym, w którym przewodzenie ma charakter **ciągły**.

20.5. GLEJ (NEUROGLEJ)

Komórki gleju stanowią obok właściwych komórek nerwowych – neuronów, zasadniczy składnik ośrodkowego (50%) i obwodowego układu nerwowego. Wyróżniamy dwa zasadnicze rodzaje gleju: **makroglej** i **mikroglej**. Makroglej tworzą: **glej gwiaździsty** reprezentowany przez **astrocyty** oraz **oligodendrocyty**, a także glej wyściółkowy – **ependyma** reprezentowany przez ependymocyty. Mikroglej tworzą komórki mikrogleju. Mikroglej nazywany bywa także **mezoglejem**, gdyż w przeciwieństwie do makrogleju, który ma pochodzenie ektodermalne, pochodzi z mezodermy.

20.5.1. MAKROGLEJ

Astrocyty to duże silnie rozgałęzione komórki, tworzące w OUN sieć przestrzenną, w której oczkach znajdują się ciała i wypustki komórek nerwowych. Buławkowate rozszerzenia wypustek cytoplazmy astrocytów stykające się ze sobą tworzą także struktury błoniaste pokrywające przestrzenie płynowe (komory) oraz otaczające naczynia. Wypustki astrocytów opierające się o błonę podstawną naczyń włosowatych zakończone są stożkowatym rozszerzeniem nazywanym „stopką ssącą”. Kontakt astrocytów z naczyniami włosowatymi związany jest z ich zasadniczą funkcją jaką jest pośredniczenie w wymianie pomiędzy komórkami nerwowymi i krwią. Funkcja ta wynika ze specyfiki strukturalnej OUN. Nie posiada on bowiem przestrzeni międzykomórkowej, gdyż komórki nerwowe i glejowe oraz ich wypustki ściśle przylegają do siebie, podobnie jak w nabłonku. Ponadto komórki nerwowe nie kontaktują się bezpośrednio z naczyniami włosowatymi, gdyż oddziela je od nich błona utworzona przez komórki gleju. Znajduje to swój wyraz fizjologiczny w istnieniu **bariery krwio-mózgowej**, której zasadniczym elementem jest jednak ciągły śródbłonek naczyń włosowatych. Tak więc wymiana pomiędzy komórkami nerwowymi i krwią musi, niejako, odbywać się za pośrednictwem komórek śródbłonka i astrocytów.

Wyróżniane są dwa rodzaje astrocytów: **protoplazmatyczne** i **włókniste**. Astrocyty protoplazmatyczne, które występują głównie w istocie szarej mózgu charakteryzują krótkie, silnie rozgałęzione wypustki, natomiast **astrocyty włókniste**, mają dłuższe i cieńsze wypustki zawierające pęczki włókienek (filamentów) o średnicy 10 nm.

20.5.2. OLIGODENDROGLEJ (GLEJ SKĄPOWYPUSTKOWY)

Nazwę swoją zawdzięcza mniej licznym niż astrocyty wypustkom oraz mniejszym rozmiarom. Występuje zarówno w szarej jak i białej istocie mózgowia. Jego funkcja to tworzenie osłonki mielinowej, poprzez nawijanie się na wypustkę nerwową wypustki cytoplazmatycznej oligodendrocytu. Jeden oligodendrocyt może więc wytworzyć osłonkę na kilku wypustkach. W obwodowym układzie nerwowym podobną funkcję pełnią **neurolemocyty**, zwane także **komórkami Schwanna**, lub po prostu lemocytami. Jednak w tym wypadku jeden lemocyt wytwarza osłonkę mielinową tylko na jednej wypustce nerwowej.

20.5.3. MIKROGLEJ

Komórki tworzące mikroglej należą do najmniejszych komórek OUN. Różnią się od pozostałych komórek tego układu pochodzeniem, pochodzą one jak już wspomniano z mezodermy. Mają zdolność przemieszczania się oraz fagocytozy, dlatego zaliczane są do układu fagocytów jednojądrzastych.

20.5.4. EPENDYMA (WYŚCIÓŁKA)

Tworzą ją komórki – **ependymocyty** pokrywające ściany komór mózgowych i kanału środkowego rdzenia kręgowego. Mają cechy komórek nabłonkowych, których kształt i

wielkość zależy od lokalizacji w układzie komorowym. Najczęściej mają kształt sześcienny lub walcowaty, wyjątkowo płaski. Zwykle układają się w jedną warstwę opierającą się o błonę utworzoną z wypustek astrocytów. Na powierzchni zwróconej do światła komór mają mikrokosmki, a pomiędzy nimi mogą znajdować się migawki. Po przeciwnej stronie, u podstawy, mają wypustkę, która po krótkim przebiegu rozgałęzia się. Funkcja ependymy to uczestniczenie w wymianie pomiędzy mózgiem i płynem mózgowo-rdzeniowym, ponadto jest ona elementem **bariery mózg–płyn mózgowo-rdzeniowy**.

W **obwodowym układzie nerwowym** glej występuje w postaci wspomnianych już neuronemocyków oraz komórek glejowych zwojów, które otaczają obecne w zwojach komórki nerwowe.