



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

En kvinne i 50-årene med økende gangvansker

NOE Å LÆRE AV

AMANUEL HASSEN ALI

amanuel.hassen.ali@ahus.no

Nevrologisk avdeling

Akershus universitetssykehus

Amanuel Hassen Ali er spesialist i nevrologi og legespesialist.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HELLE HØYER

Seksjon for medisinsk genetikk

Sykehuset Telemark

Helle Høyer er ph.d. og overingeniør.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Hun har mottatt forelesningshonorar fra Roche.

EYVIND RUGLAND

Seksjon for klinisk nevrofysiologi

Nevrologisk avdeling

Akershus universitetssykehus

Eyvind Rugland er spesialist i klinisk nevrofysiologi og barnesykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRYGVE HOLMØY

Nevrologisk avdeling

Akershus universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Trygve Holmøy er ph.d., spesialist i nevrologi, seksjonsoverlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forskningsstøtte eller foredragshonorar fra Alexion, Biogen, Bristol Myers Squibb, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme og Santen.

En kvinne i 50-årene utviklet gradvis økende ustøhet og kraftsvikt i bena. Klinisk utredning ga mistanke om en immunologisk tilstand. Immunmodulerende behandling ga

imidlertid ikke effekt. Videre utredning to og halvt år etter første kontakt med lege avdekket en annen diagnose, som førte til endring av behandlingsstrategi.

En kvinne i 50-årene oppsøkte fastlege grunnet tiltakende gangvansker, dårlig balanse og dovenhet i føttene. Hun anga at hun hadde hatt plagene i minst fem år, med betydelig forverring siste trekvart år, slik at hun ikke lenger klarte å holde følge med datteren, og måtte bruke hele benet til giring når hun kjørte motorsykkel. Hun anga i tillegg å ha mistet litt muskelmasse i leggene. Hun hadde blitt behandlet med mesalazin på grunn av ulcerøs kolitt de siste tre årene, men var ellers frisk. Fastlegen hadde tatt MR av lumbosakralcolumna og hodet, som ikke viste aktuell patologi, og henviste pasienten til nevrologisk poliklinikk.

Ved nevrologisk poliklinikk fant man symmetriske utfall i beina med sensorisk ataksi, hypotoni, svake og utslukkede senereflekser og kraftsvikt i anklene, slik at hun knapt kunne gå på tærne eller hælene. Man fant ikke hulfot, hammertær eller andre deformiteter i føttene. På grunn av progredierende og symmetriske slappe pareser mistenkte nevrologen polyneuropati.

Standard blodprøveutredning ved polyneuropati inkludert TSH, fritt T₄, HbA_{1c}, SR, folat, kobalamin, vitamin D, jernstatus, lever- og nyrefunksjonsprøver, karbohydratfattig transferrin og serumelektroforese var normal, med unntak av lett forhøyet IgA-verdi på 6,6 g/L (referanseområde 0,7–4,3) og CK på 550 U/L (35–210). Nevrofysiologisk undersøkelse viste manglende motoriske og sensoriske svar for underekstremitetene. I nervus ulnaris og nervus medianus var det på begge sider forlengede motoriske og sensoriske distale latenser, reduserte motoriske og sensoriske nerveledningshastigheter og forlengede F-responser samt reduserte sensoriske svaramplituder.

Den nevrofysiologiske undersøkelsen ga holdepunkter for en uttalt subakutt eller kronisk sensorimotorisk polyneuropati av blandet demyeliniserende og aksonal type. De vanligste årsakene til subakutt eller kronisk polyneuropati er diabetes mellitus, alkoholoverforbruk, inflammatoriske tilstander og genetiske forhold. Sjeldnere, men viktige årsaker omfatter mangeltilstander og infeksjon samt nevrotoksiske og paraneoplastiske tilstander (1). Hos vår pasient var det ikke holdepunkter for metabolsk tilstand, toksisk tilstand eller mangeltilstand. Vi har funnet et par publiserte kasuistikker om nevropati etter oppstart av behandling med mesalazin, men hos begge disse pasientene var symptomene mildere og kom raskere etter behandlingsstart enn hos vår pasient (2, 3).

Overhyppighet av kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati-lignende tilstander er rapportert ved ulcerøs kolitt, men dette er sjeldent (4). Slektsanamnesen ga heller ikke holdepunkter for en genetisk årsak. Begge pasientens foreldre ble over 80 år. Hverken disse, hennes søsken eller andre kjente slektninger hadde nevrologiske symptomer.

Pasienten ble videre utredet med lumbalpunksjon, som viste normale celletall og normale verdier for protein, glukose og isoelektrisk fokusering. Supplerende blodprøver viste ikke antistoffer mot myelinassosiert glykoprotein, gangliosider eller nevroner.

Paramalignitet ble vurdert som lite sannsynlig grunnet langsom progresjon, normalt celletall i cerebrospinalvæske og fravær av nevronantistoffer.

På bakgrunn av kliniske funn, nevrofysiologisk funn av demyelinisering og negativ slektsanamnese mistenkte man kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, og det ble igangsatt behandling med intravenøst immunglobulin hver fjerde uke i et halvt år. Pasienten opplevde ingen subjektiv effekt av denne behandlingen. Det ble derfor forsøkt pulset høydosebehandling med metylprednisolon. Denne ble seponert etter kun to kurer, da pasienten rapporterte at hun fikk mye bivirkninger, samt at nevropatisyntomene progredierte raskere enn tidligere. En gikk derfor tilbake til intravenøst immunglobulin med ulike doseringsintervaller, fra hver sjetten uke til annenhver uke. Hun fikk til sammen 15 kurer med intravenøst immunglobulin.

Klassisk kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati er forbundet med mer uttalt motorisk enn sensorisk affeksjon. Ofte sees både proksimale og distale pareser, og tilstanden debuterer gjerne mer subakutt og progredierer raskere enn hos vår pasient. Nevrofysiologisk undersøkelse viser oftest, som hos vår pasient, forlenget distal motorisk

latens, redusert motorisk ledningshastighet og forlengede F-responser (5). Cerebrospinalvæsken hos vår pasient hadde imidlertid normalt proteininnhold, hvilket er atypisk. Pasienten hadde heller ikke antistoffer mot myelinassosiert glykoprotein, gangliosider eller nevroner, som ofte, men ikke alltid, sees ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati. Videre responderer 70–80 % av pasientene med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati på behandling med glukokortikoider, intravenøst immunglobulin eller plasmautskiftning (6, 7).

To år etter behandlingsstart møtte pasienten til kontroll på nevrologisk poliklinikk for å vurdere oppstart av behandling med rituksimab eller annen annenlinjebehandling. Hun fortalte at hun merket gradvis forverring til tross for vedvarende behandling med intravenøst immunglobulin. Hun anga vansker med å gå på stier, men hadde fortsatt ikke symptomer fra armene utover lett prikking i fingrene. Klinisk undersøkelse viste økte utfall med atrofi i venstre legg fortil og uttalt kraftsvikt i ankene bilateralt samt svekket sensibilitet distalt for knærne og utslukkede senerefleksjer. På bakgrunn av normal cerebrospinalvæske og fraværende autoantistoffer samt manglende effekt av førstelinjebehandling ble diagnosen revurdert. Ettersom det ikke alltid er positiv slektsanamnese ved genetiske tilstander, ble det sendt blodprøver til genetisk undersøkelse. Analysen påviste Charcot-Marie-Tooths sykdom type 1A (CMT1A) forårsaket av duplikasjon av PMP22-genet. Med bakgrunn i dette funnet ble det ikke utført videre genetisk utredning, og immunmodulerende behandling ble avsluttet. Pasienten fikk droppfotskinne og ortopedisk fottøy samt informasjon om arvegang, prognose og mulighet for genetisk veiledning og presymptomatisk testing av hennes voksne barn. Et halvt år etter at behandlingen med intravenøst immunglobulin ble avsluttet, fortalte pasienten at hun ikke merket økt progresjonstakt.

Diskusjon

Korrekt diagnostikk er en forutsetning for at pasienter med inflammatorisk polyneuropati får immunmodulerende behandling, og at pasienter med arvelig sykdom slipper formålsløs, kostbar og potensielt skadelig behandling. En genetisk diagnose gir også mulighet for genetisk veiledning.

Selv om inflammatoriske og arvelige polyneuropatier kan ha overlappende kliniske funn, peker enkelte kjennetegn mer mot den ene typen enn den andre (tabell 1). Hos 50 % av pasientene med kronisk polyneuropati med dominerende sensoriske plager finner man ingen årsak tross grundig utredning. Hos pasienter med dominerende motoriske plager er sannsynligheten for å finne årsak større (8, 11). Arvelig nevrologi uten kjent familiehistorikk og med demyeliniserende mønster på nevrografi kan bli feildiagnostisert som kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (9, 12). Både klinisk erfaring og retrospektive studier tyder på at overdiagnostisering av sykdommen er vanlig (13). Faktorer som ofte fører til dette, er feiltolkning av nevrofysiologiske funn og forbigående effekt av immunmodulerende behandling (13, 14). En retrospektiv studie ved 16 europeiske universitetssykehus avslørte at 35 (3,2 %) av 1 104 pasienter diagnostisert med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati hadde Charcot-Marie-Tooths sykdom. De feildiagnostiserte pasientene fikk immunmodulerende behandling i 17 måneder i gjennomsnitt (10).

Tabell 1

Kliniske og parakliniske kjennetegn ved Charcot-Marie-Tooths sykdom og kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati. Tabellen bygger på forfatternes kliniske erfaring, internasjonale anbefalinger og oversiktsartikler (5, 8–10).

Kjennetegn	Charcot-Marie-Tooths sykdom	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
Alder ved debut	Ofte tidlig	Alle
Familieanamnese	Ofte positiv	Negativ
Forløp	Langsom progresjon	Progressiv eller attackvis
Affisert muskulatur	Distal mer enn proksimal	Proksimal og distal
Skjelettdeformitet	Vanlig	Sjelden
Nerveledningsforstyrrelser	Diffus og homogen motorisk ledningsforsinkelse uten ledningsblokk	Heterogen motorisk ledningsforsinkelse og ledningsblokk
Cerebrospinalvæske	Normal	Ofte forhøyet proteinkonsentrasjon
Effekt av immunmodulerende behandling	Nei	Ja

Hos vår pasient ble det lagt betydelig vekt på slektsanamnese og nevrografifunn. Det er imidlertid i stor grad overlappende nevrografifunn ved ervervede og arvelige demyeliniserende polyneuropatier. I begge tilfeller forekommer forlengede motoriske distale latenser, reduserte motoriske nerveledningshastigheter og forlengede F-responser. Videre er negativ slektsanamnese ikke helt uvanlig ved arvelig polyneuropati. En relativt fersk studie avslørte en sykdomsgivende genetisk variant hos 30 av 200 pasienter med neuropati uten klar etiologi. Hos 6 av disse 30 positive resultatene var det ikke mistanke om arvelig neuropati ut fra slektsanamnese og kliniske funn (14). En annen studie avdekket mutasjoner i *PMP22*-genet hos 10 av 111 pasienter diagnostisert med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (12).

Arvelig neuropati klassifiseres ut fra kliniske funn (sensoriske eller motoriske), arvegang, nevrografifunn og genetikk (tabell 2). Charcot-Marie-Tooths sykdom er den vanligste typen. En befolkningsbasert studie i gamle Akershus fylke viste en prevalens på 1 per 1 214 (20). Alvorlighetsgraden varierer betydelig, og dette kan føre til falskt negativ familiehistorikk, da slektninger med lite plager ofte ikke diagnostiseres. Noen har de novo-mutasjon eller recessiv arvegang og derfor ikke kjent familiehistorikk (15). Om lag 10 % av pasientene med duplikasjon av *PMP22* (Charcot Marie Tooths sykdom type 1A) har de novo-mutasjon og et mildere klinisk bilde (21).

Tabell 2

Involverte gener, arvegang og kliniske og nevrofysiologiske kjennetegn ved de vanligste arvelige neuropatier. Tabellen bygger på forfatterens erfaring med klinisk og genetisk diagnostikk av personer med neuropati samt internasjonale databaser og oversiktsartikler (15-19).

Nevropati	Hyppigst involverte gener	Arvegang	Kliniske og nevrofysiologiske kjennetegn
-----------	---------------------------	----------	--

Nevropati	Hyppigst involverte gener	Arvegang	Kliniske og neurofysiologiske kjennetegn
Charcot-Marie-Tooths sykdom, type 1 (CMT1)	<i>PMP22</i> (duplikasjon), <i>MPZ, SH3TC2</i>	Oftest autosomal dominant, sjeldnere recessiv	Demyeliniserende, lave nerveledningshastigheter. Vanligste hereditære nevropati. Dominerende motorisk. Droppfot, hulfoot og hammertær.
Charcot-Marie-Tooths sykdom, type 2 (CMT2)	<i>AARS1, GARS1, HSPB1, LRSAM1, MFN2, MME, MPZ, SORD</i>	Autosomal dominant eller recessiv	Aksonal, tilnærmet normale nerveledningshastigheter. Fotdeformitet mindre uttalt enn ved CMT1.
Charcot-Marie-Tooths sykdom, type X (CMTX)	<i>GJB1</i>	X-bundet dominant eller recessiv	Demyeliniserende eller aksonal. Nest vanligste CMT-form. Rammer menn mest alvorlig. Hørselstap, optisk nevropati, forbigående hemiparese, monoparese eller kvadriparese kan forekomme hos yngre pasienter.
Hereditær motorisk nevropati (HMN)	<i>BSCL2, HSPB1, GARS1</i>	Autosomal dominant/recessiv eller X-bundet	Langsom progresjon. Utelukkende motorisk.
Hereditær sensorisk og autonom nevropati	<i>SPTLC1, SPTLC2, ATL1, DNMT1</i>	Autosomal dominant eller recessiv	Hørselstap, demensutvikling og tap av sensibilitet. Åpne, smertefrie sår forekommer. Autonom affeksjon med ortostatisk blodtrykksfall.
Hereditær trykknervropati	<i>PMP22</i> (delesjon)	Autosomal dominant	Utløses av trykk mot perifere nerver. Residiverende, forbigående fokale mononevropatier. Hjernenerveaffeksjon og hørselstap kan forekomme. Ofte droppfot.

Symptomene ved Charcot-Marie-Tooths sykdom type 1 melder seg ofte før fylte 25 år, type 2 gjennomgående senere. Mange pasienter klager over svakhet i nedre del av bena, anklene eller fotbladet og klarer ikke løpe like fort som sine jevnaldrende. Noen pasienter har milde symptomer som først registreres etter flere år. Ofte er det vanskelig å angi når symptomene begynte. Sensoriske symptomer er ofte lite uttalte. Gangvansker blir etter hvert dominerende, og skyldes en kombinasjon av lammelser og sensorisk ataksi. Nevropatiske smerter er ikke vanlig, men belastningssmerter forekommer hyppig. Noen får etterhvert også symptomer i hendene. Ved undersøkelse finner man ofte droppfot og hulfoot. Hammertær og fortykkede palpable nerver forekommer. Sykdommen progredierer vanligvis langsomt, og få pasienter trenger rullestol.

Nevrografi spiller en viktig rolle i diagnostikk og vurdering av alvorlighetsgrad. Neurografi viser ofte mer uttalt patologi enn forventet ut fra kliniske undersøkelser. Charcot-Marie-Tooths sykdom type 1 er demyeliniserende og kjennetegnes av betydelig redusert nerveledningshastighet (< 38 m/s). Sekundær aksonal degenerasjon med reduserte amplituder forekommer (22).

En norsk studie som analyserte 52 nevropatigener, identifiserte genetisk årsak hos en tredel av pasientene med uavklart polyneuropati (23). Ved genetisk utredning av nevropatier, tester man som regel først duplikasjoner og delesjoner i *PMP22*-genet. Hvis dette ikke fører frem, undersøkes mer enn 100 kjente nevropatigener ved dypsekvensering. For å vurdere om variantene som detekteres, er sannsynlig sykdomsgivende eller ikke, er det nyttig med gode opplysninger om kliniske funn, arv og nevrografifunn. Genpaneler for perifere nevropatier tilbys ved Haukeland universitetssykehus, Sykehuset Telemark, Universitetssykehuset Nord-Norge og Oslo universitetssykehus (24).

Det finnes foreløpig ingen spesifikk behandling for Charcot-Marie-Tooths sykdom. En kombinasjon av baklofen, naltrekson og sorbitol testes nå i fase 3-studier. Persontilpasset behandling med allelspesifikk RNA-interferens har vist lovende resultater i en dyremodell (25).

Mange pasienter har god nytte av fysisk aktivitet og ortopediske hjelpemidler, og enkelte av kirurgi for fotdeformiteter. For å unngå forverring av nevropatien anbefales det å begrense bruk av alkohol og å unngå nevrotoksiske medikamenter. Hos gravide kvinner med Charcot-Marie-Tooths sykdom er det funnet økt hyppighet av forliggende morkake, avvikende fosterleie og prematur fødsel (26).

Vår pasient hadde negativ slektsanamnese og manglet typiske funn som hulfoot og hammertær. I ettertid ser vi likevel at kombinasjonen av langsamt progredierende demyeliniserende polyneuropati og normal cerebrospinalvæske burde vekket mistanke om genetisk årsak betydelig tidligere. Genetisk utredning burde blitt utført før oppstart av immunglobulinbehandling, og i hvert fall etter et halvt års behandling uten effekt.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA et al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 5–20. [PubMed][CrossRef]
2. Woodward DK. Peripheral neuropathy and mesalazine. *BMJ* 1989; 299: 1224. [PubMed][CrossRef]
3. Ono K, Iwasa K, Shirasaki H et al. Sensorimotor polyneuropathy with 5-aminosalicylic acid: a case report. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 386–9. [PubMed][CrossRef]
4. Figueroa JJ, Loftus EV, Harmsen WS et al. Peripheral neuropathy incidence in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Neurology* 2013; 80: 1693–7. [PubMed][CrossRef]
5. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 356–63. [PubMed][CrossRef]
6. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010; 9: 402–12. [PubMed][CrossRef]
7. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001797. [PubMed][CrossRef]
8. Bromberg MB. An approach to the evaluation of peripheral neuropathies. *Semin Neurol* 2005; 25: 153–9. [PubMed][CrossRef]
9. Rajabally YA, Adams D, Latour P et al. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1051–60. [PubMed][CrossRef]
10. Hauw F, Fargeot G, Adams D et al. Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2846–54. [PubMed][CrossRef]

11. Mygland A. Kronisk polyneuropati – utredning og diagnostikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 291-5. [PubMed]
12. Silva A, Barreira A, Dourado ME et al. Genotypic evaluation of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Study of the PMP 22 gene duplication/deletion. *Neurology* 2015; 84 (suppl 14): P5.074.
13. Broers MC, Bunschoten C, Drenthen J et al. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2065-73. [PubMed] [CrossRef]
14. Vogt B, Chahin N, Wiszniewski W et al. Screening for genetic mutations in patients with neuropathy without definite etiology is useful. *J Neurol* 2020; 267: 2648-54. [PubMed][CrossRef]
15. Laurá M, Pipis M, Rossor AM et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders: an evolving landscape. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 641-50. [PubMed][CrossRef]
16. Al-Mateen M, Craig AK, Chance PF. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: a transient disorder of children and young adults. *J Child Neurol* 2014; 29: 342-8. [PubMed][CrossRef]
17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://omim.org> Lest 16.6.2021.
18. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 654-67. [PubMed][CrossRef]
19. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358> Lest 16.6.2021.
20. Braathen GJ, Sand JC, Lobato A et al. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol* 2011; 18: 39-48. [PubMed][CrossRef]
21. Lee AJ, Nam DE, Choi YJ et al. Paternal gender specificity and mild phenotypes in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients with de novo 17p12 rearrangements. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1380. [PubMed][CrossRef]
22. Huang LW, Lin KP, Chang MH et al. Electrophysiological characterization of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 197-202. [PubMed][CrossRef]
23. Høyer H, Busk ØL, Holla ØL et al. Arvelige perifere nevropatier diagnostisert ved dypsekvensering. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1838-43. [PubMed][CrossRef]
24. Avdeling for medisinsk genetikk ved Haukeland universitetssykehus. Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser. <https://genetikportal.no> Lest 21.11.2021.
25. Morelli KH, Griffin LB, Pyne NK et al. Allele-specific RNA interference prevents neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D mouse models. *J Clin Invest* 2019; 129: 5568-83. [PubMed] [CrossRef]
26. Pisciotta C, Calabrese D, Santoro L et al. Pregnancy in Charcot-Marie-Tooth disease: data from the Italian CMT national registry. *Neurology* 2020; 95: e3180-9. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 28. juli 2022. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0522

Mottatt 30.6.2021, første revisjon innsendt 26.11.2021, godkjent 14.3.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. august 2022.