

Schilddrüsenerkrankungen

Wissenswertes für
die Hausarztpraxis

Frank Ackermann



PRAXIS FÜR HORMONELLE
GESUNDHEIT UND STOFFWECHSEL

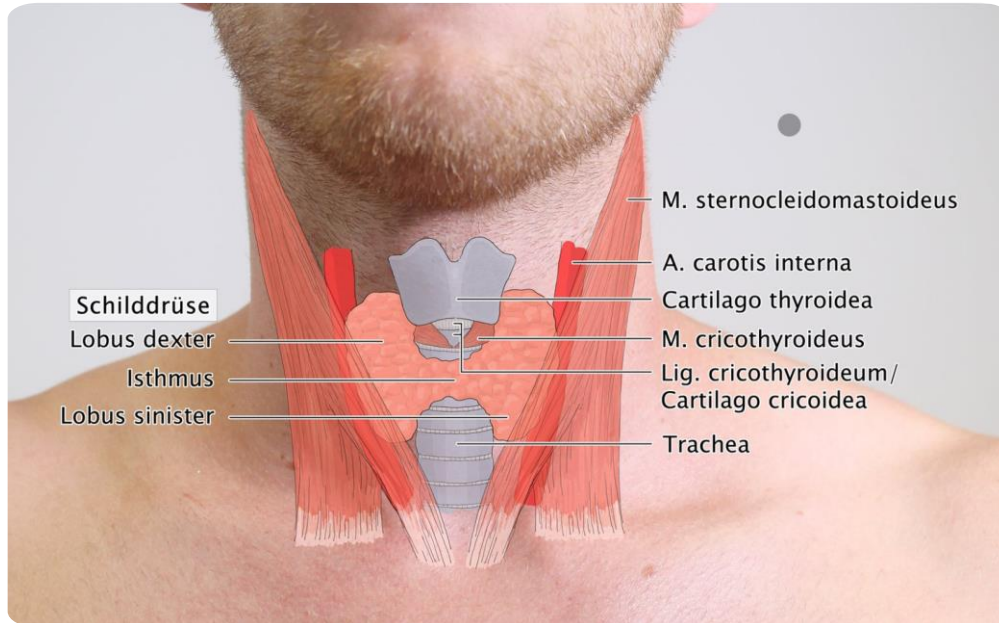


Disclosures

Vortragshonorare von
Amgen, Lilly, Merck, MSD
Studienunterstützung von
Novartis, Ipsen



Schilddrüse

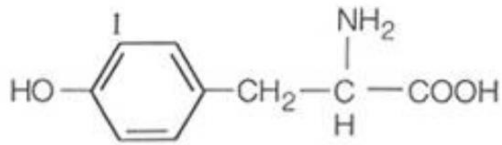


- Größtes endokrine Organ
- Bildung und Speicherung der Schilddrüsenhormone
- Nebenschilddrüse ist funktionell nicht mit der Schilddrüse verbunden

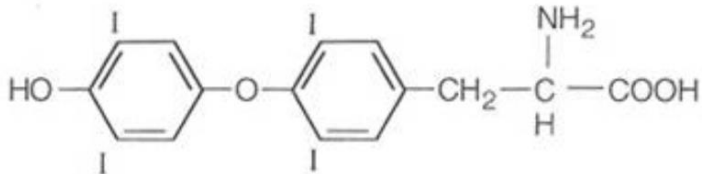
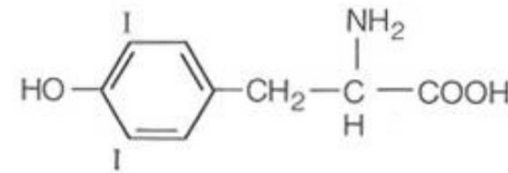


Schilddrüsenhormone

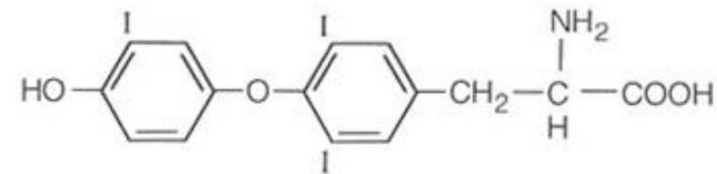
Moniodotyrosine (MIT)



Diiodotyrosine (DIT)



3,5,3',5' - Tetraiodothyronine (L-thyroxine) (T₄)



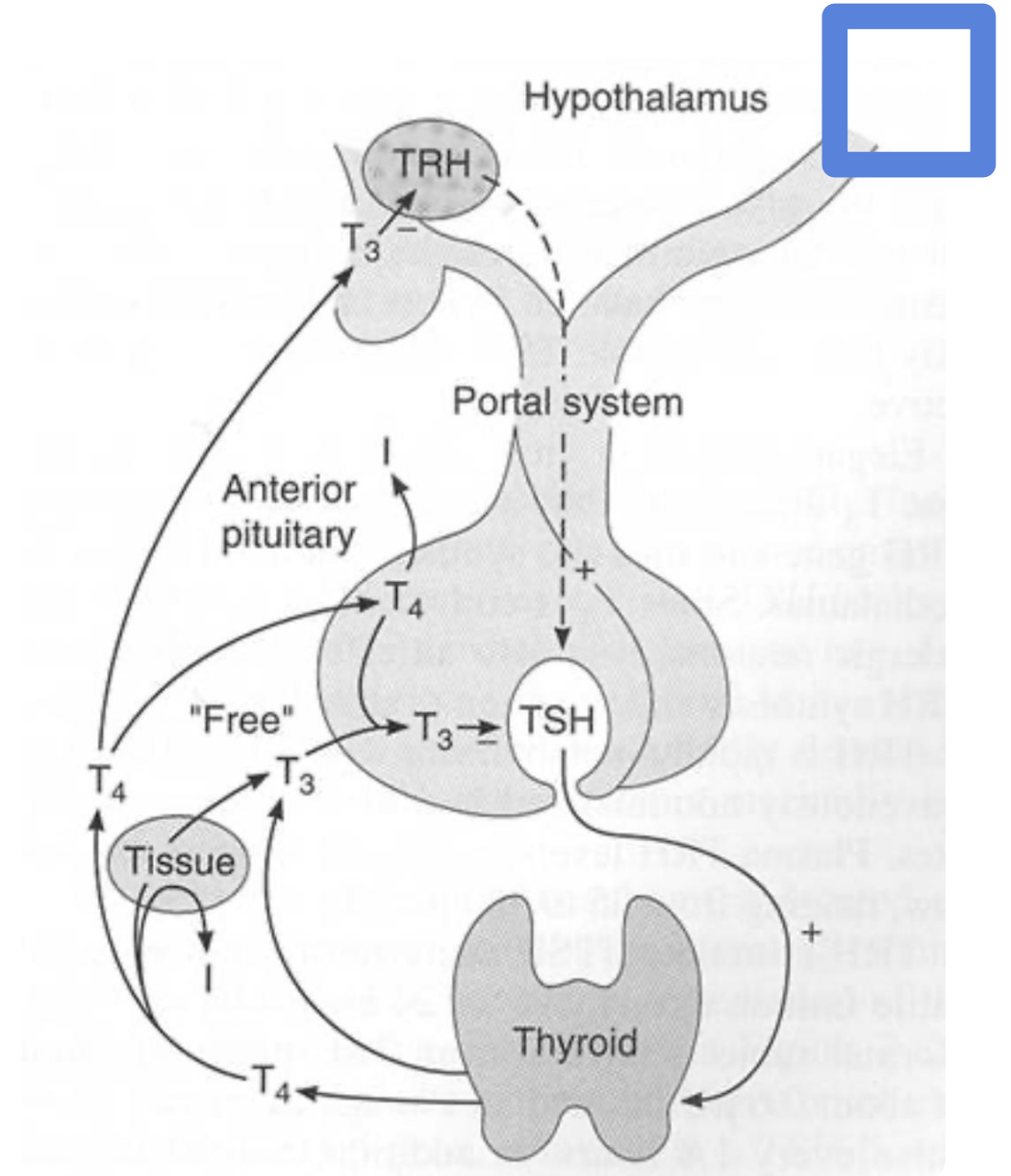
3,5,3' - Triiodothyronine (T₃)

98,5 %

1,5 %



Regulation der Schilddrüsenfunktion



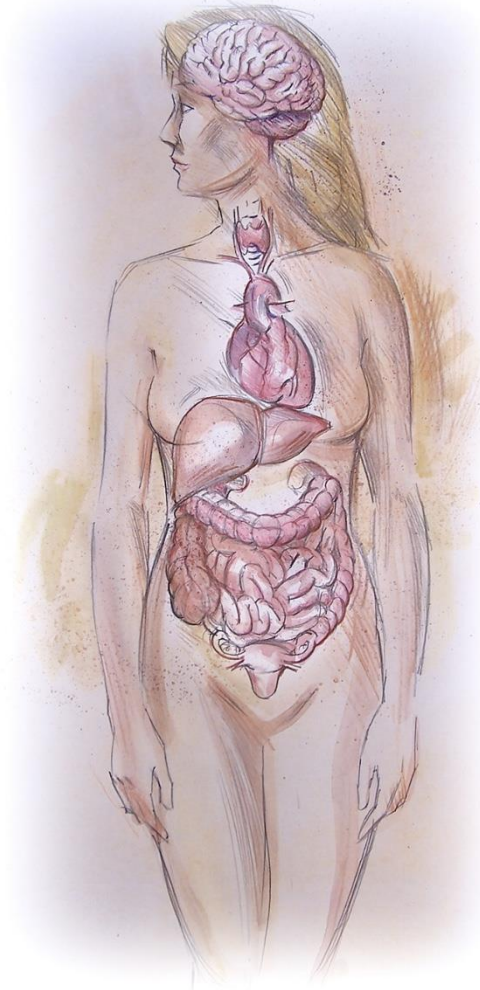
Wirkung an den Zielorganen

Wachstum

Leber

Gehirn

Fertilität



Niere

Herz

Lunge

Thermoregulation



Schilddrüsenerkrankungen

Epidemiologie

Schilddrüsenunterfunktion

3 % der Bevölkerung, ♀ : ♂ = **4:1**

Schilddrüsenüberfunktion

0,6 % - 0.7% der Bevölkerung, ♀ : ♂ = **5:1**

Knoten

~ 25% der Erwachsenen

Tumore

8,7/100.000 ♀ > ♂



Schilddrüsenerkrankungen

Diagnostik

Klinik

Symptome, Tastbefund, Auskultationsbefund

Labor

TSH, fT3, fT4, TPO - AK, Tg - AK, TRAK, Calcitonin, Thyreoglobulin

Schilddrüsen - Sonografie/Szintigrafie

Morphologie der Schilddrüse, Aktivität

Weiterführende Diagnostik

Feinnadelpunktion, CT, MRT



Schilddrüsen- unterfunktion

Klinik

Müdigkeit
Gewichtszunahme
Vergesslichkeit
trockene Haut



Diagnostik

- TSH-Wert ist erster Anhaltspunkt für die aktuelle Hormonsituation
- Die Schilddrüsenhormonwerte liegen unter dem Normwert. Gemessen wird das sogenannte freie **Thyroxin** (fT4) und - eventuell auch - das freie Trijodthyronin (fT3)
- Letzteres bewegt sich aber trotz Unterfunktion häufig im normalen Bereich
- TSH-Wert kann bereits erhöht sein, während Hormonwerte noch im Normalbereich liegen
- Er ist damit ein guter Marker für eine beginnende Unterfunktion
- Sonografie wird durchgeführt (häufig kleine echoarme Schilddrüse)

Schilddrüsenunterfunktion

Latente Hypothyreose

TSH 

fT3 ↔

fT4 



Manifeste Hypothyreose

TSH  TSH ↓

fT3 ↓ fT3 ↓

fT4 ↓ fT4 ↓



Antikörperbestimmung und Sonografie



Nomenklatur der Autoimmunthyreoiditis

Charakteristika	Atrophische Thyreoiditis	Hashimoto Thyreoiditis	Juvenile Thyreoiditis	Post – Partum Thyreoiditis	Weitere Sonderformen
Alter	Gipfel 40 – 60	Gipfel 30 – 50	Jugend	Gipfel 20 – 40	30 – 50
♀ : ♂	9:1	9:1	9:1	-	♀ > ♂
SD Volumen	N/Atrophie	N/Atrophie	N/Atrophie	N/Atrophie	Spezifisch
Histologie	Atrophie/ Fibrose	Lymphozytäre Infiltration/Hy- perplasie/Fi- brose	Lymphozytär e Infiltration	Geringe Infiltration	Spezifisch
TPO/Tg -AK	+/-	+/+	+/(+)	+/(+)	+/+ möglich
Verlauf	Chronisch	Chronisch	Chronisch	Transient	Spezifisch



Ätiologie und Pathogenese

- Autoimmunkrankheit
- T - Lymphozyten vermittelte Destruktion des Schilddrüsengewebe
- Insgesamt Ätiologie unklar
- Diskussion verschiedener Umwelteinflüsse und genetischer Assoziationen
- Erstdiagnose häufig in oder nach hormonellen Umstellungsphasen
- Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer





Fallbeispiel 1

- 20 Jahre alte Patientin stellt sich vor mit Abgeschlagenheit und Leistungsdefizit
 - Vorbehandlung durch Hausarzt
- Anamnestisch mehrfach diskrete TSH Erhöhung



Fallbeispiel 1

Labor

Schilddrüsenparameter

TSH basal 2,42 $\mu\text{U/ml}$

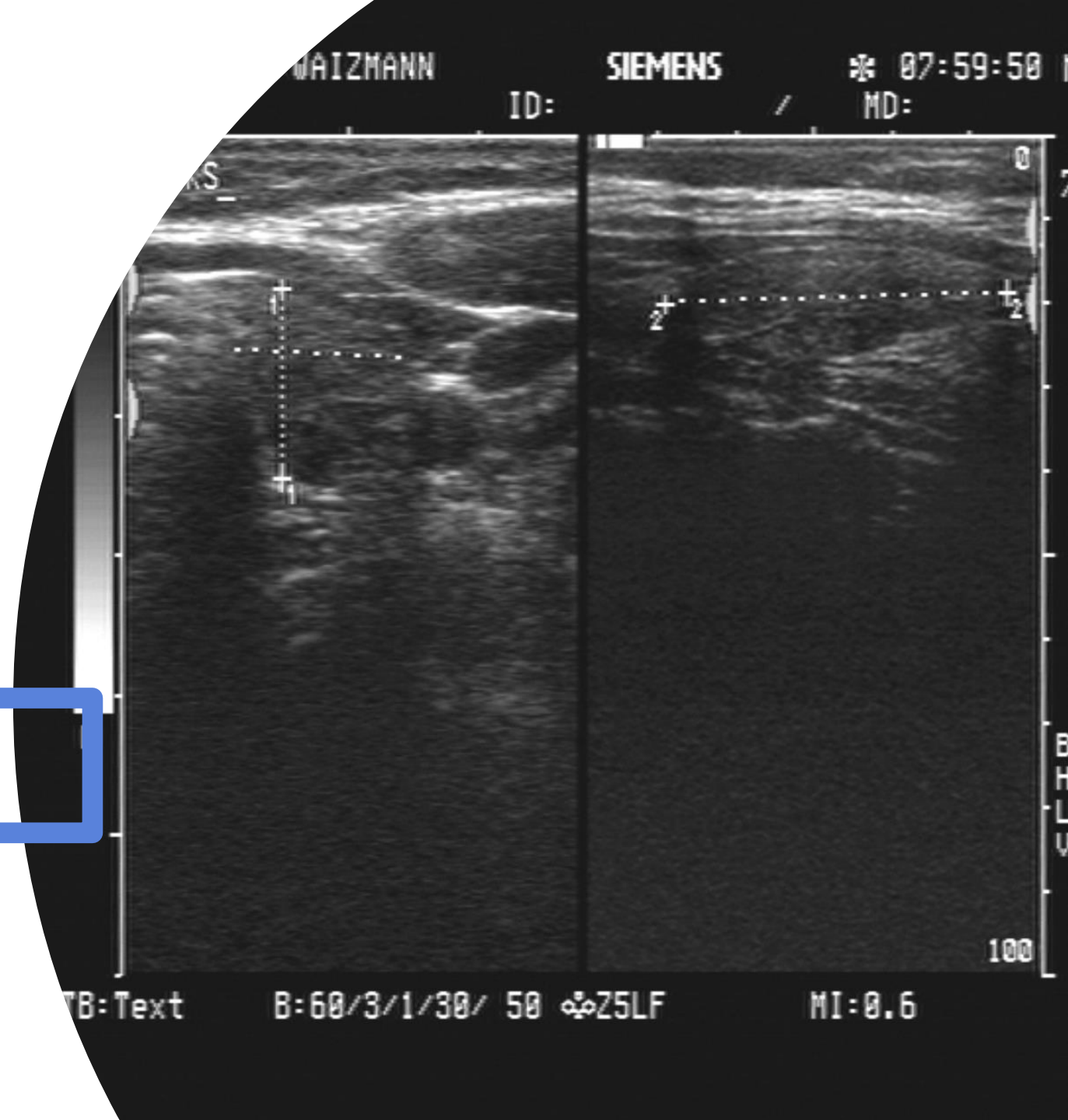
fT4 14.6 pmol/l

fT3 4.61 pmol/l

Thyreoid - Peroxidase TP > 1300 U/ml



Schilddrüsensonografie



Fallbeispiel 1

Diagnose/Therapie

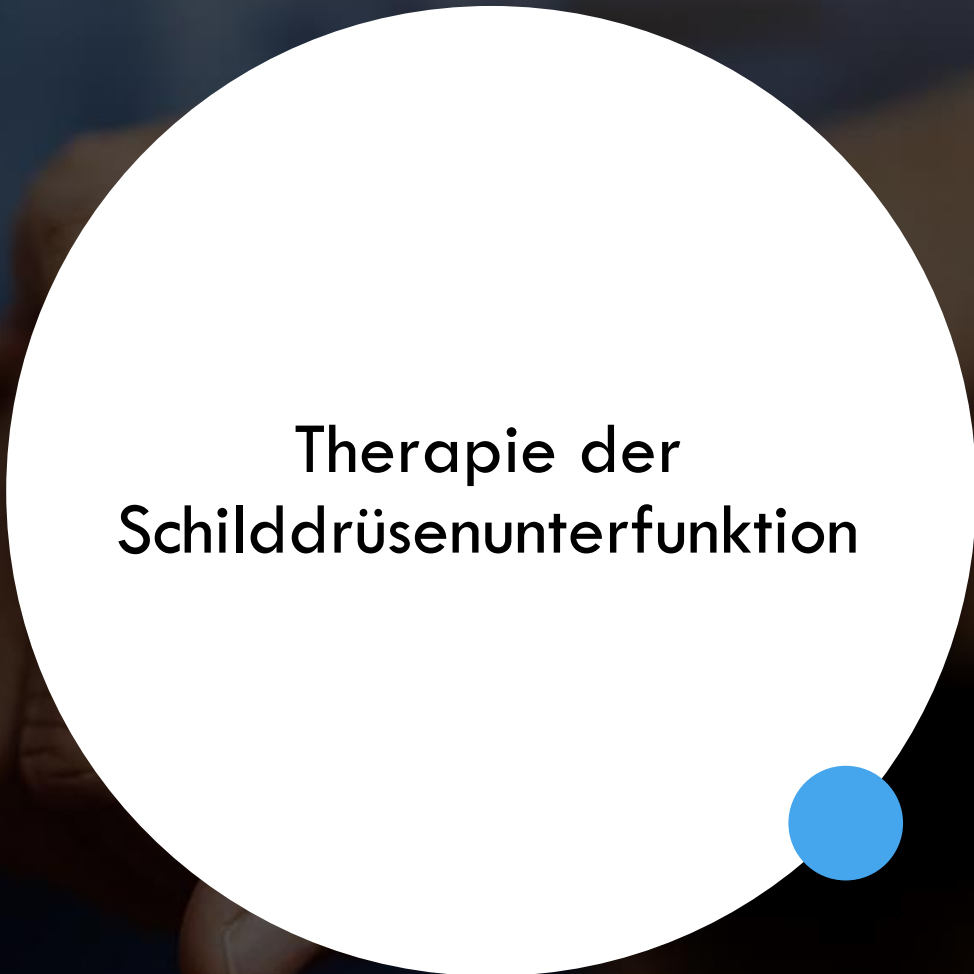
Immunthyreoiditis Typ Hashimoto

Start mit L - Thyroxin 25 - 50 µg 1-0-0

Selen (z.B: Cefasel 200) 1-0-0



- 
- Wenn die erkrankte Schilddrüse zu wenig Hormone produziert, können diese von außen zugeführt werden
 - In der Regel **Levothyroxin** (L - Thyroxin)
 - Meistens müssen Patienten ein Leben lang eine Hormonsubstitution erhalten
 - Bei korrekter Dosierung treten keine Nebenwirkungen auf



Therapie der Schilddrüsenunterfunktion



L – Thyroxin Substitution

- TSH – Kontrollen bei Neueinstellung oder sich ändernden Gegebenheiten werden in Intervallen von 6-12 Wochen nach einer erfolgten Dosismodifikation empfohlen
- Bei benignen Schilddrüsenerkrankungen liegt der TSH – Zielbereich bei 1 – 2 mU/l
- Die Blutentnahme für fT4 sollte am frühen Vormittag vor der Einnahme von L – Thyroxin erfolgen
- Die Bestimmung von fT3 zur Kontrolle der Substitution ist im Allgemeinen nicht erforderlich



L – Thyroxin Substitution

- Die Standard-Dosierung beträgt $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$ L - Thyroxin
- Die Gabe von T3 in der Substitutionstherapie wird nicht routinemäßig empfohlen
- Die Mono - Dejodierung von T4 erfolgt normalerweise bedarfsgerecht in den peripheren Geweben
- In klinischen Studien (sechs Crossover Studien, vier Parallel - Gruppen - Studien) konnte in Einzelfällen, ein überzeugender Nutzen einer Kombinationstherapie von T3 mit T4 hinsichtlich Wohlbefinden, kognitiver Funktion oder Lebensqualität gezeigt werden
- Es existieren hierzu Präparate mit fixen T3/T4 - Verhältnissen mit $10 \mu\text{g}$ oder $20 \mu\text{g}/100 \mu\text{g}$ T4, sowie reine T3-Präparate



L – Thyroxin Substitution

...
Physiologischer Bedarf an L-Thyroxin: Faustregeln
(gilt für die primäre Hypothyreose)

Alter	Bedarf
Neugeborene	10–15 µg/kg KG
Kinder 8–12 Monate	8–10 µg/kg KG
Kinder 2–10 Jahre	4–6 µg/kg KG
Jugendliche	2–3 µg/kg KG
Erwachsene	1,5 µg/kg KG
ältere Menschen	1–1,2 µg/kg KG
Schwangere	1,8–2 µg/kg KG



L – Thyroxin Substitution

- Die Aufdosierung sollte individuell erfolgen
- Bei älteren Menschen, kardialer Begleiterkrankung und länger bestehender Hypothyreose – **langsame Aufdosierung!**
- Bei gesunden Menschen kann postoperativ (bei Z.n. Thyreoidektomie) schnell (spätestens nach fünf Tagen) auf die geschätzte End – Dosierung gegangen werden
- Die Notwendigkeit einer postoperativen Substitutionstherapie richtet sich nach dem Volumen des Restgewebes
- Bei einem Restgewebe von < 6 ml ist **immer** eine Hormonsubstitution erforderlich
- Bei Dysphagie, beziehungsweise bei enteraler Sonderernährung kann auf eine flüssige L – Thyroxin – Präparation ausgewichen werden (z.B: L – Thyroxin – Tropfen Henning: 1 Tropfen = $5\text{ }\mu\text{g}$)



L- Thyroxin Substitution

- Ursächlich für persistierende Hypothyreose – Beschwerden unter L – Thyroxin – Substitution trotz normalisierter TSH – Werte sind eventuell genetische Variationen in den peripheren 5' Dejodinasen
- Eine verminderte Aktivität dieser Selenprotein – Enzyme erklärt die verminderte Metabolisierung von T4 zu T3
- Die Bioverfügbarkeit verschiedener Handelspräparate ist entgegen der landläufigen Meinung nicht identisch, so dass bei guter Verträglichkeit **kein Wechsel** erfolgen sollte
- Die AUC (area under the curve) eines Resorptionsprofiles kann zwischen verschiedenen Präparaten sehr stark schwanken



L – Thyroxin Substitution – besondere PatientInnen

- Schwer kranke PatientInnen können zusätzlich zu einer primären Hypothyreose ein NTIS (« non-thyroidal illness-syndrome ») entwickeln mit niedrigen Werten für fT3 und TSH
- Sekundäre Hypothyreosen
- Bei diesen Formen ist der basale TSH - Wert nicht verwertbar
- Therapiekontrolle über fT4





Fragen?



Fazit zur hausärztliche Praxis

- Ein normales TSH bedeutet nicht Schilddrüsengesundheit
- Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten immer Anlass zu einer weiteren Diagnostik sein
- Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sind sehr viel häufiger bei Frauen als bei Männern.
- Erklärt wird dieser Geschlechtsunterschied durch Immunmodulation durch Östrogene - Kandidaten-Gene auf dem X-Chromosom



Konsensus – Empfehlung zur Therapieindikation bei Erwachsenen mit latenter Hypothyreose

- TSH > 10 mU/l – Indikation zur Therapie unabhängig von Symptomen
- TSH 4 – 10 mU/l – Behandlungsversuch auch ohne Symptome möglich
- Bei Patient:Innen > 75 mit latenter Hypothyreose (TSH < 20 mU/l) kann auf eine Hormonsubstitution verzichtet werden
- TSH 2.5 – 4 mU/l – Behandlung bei Symptomen und Risikofaktoren
- Bei manifester Hypothyreose immer Therapie



Schilddrüsen- überfunktion

Klinik

Unruhe und Nervosität

Gewichtsverlust trotz gutem Appetit

Haarausfall

Herzklopfen

Schwitzen

Zittern

Merseburger Trias

Myxödem



Schilddrüsenüberfunktion

Latente Hyperthyreose

TSH ↓

fT3 ↔

fT4 ↔



Manifeste Hyperthyreose

TSH ↓ TSH ↑

fT3 ↑ fT3 ↑

fT4 ↑ fT4 ↑



Antikörperbestimmung und Sonografie



Nomenklatur der Hyperthyreose

- Morbus Basedow
- Funktionelle Schilddrüsenautonomie
- Amiodaron - Induzierte Hyperthyreose
- Hyperthyreose fasctitia durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen oder Jod (Kontrastmittel)
- Passager bei subakuter Thyreoiditis de Quervain
- Passager bei Hashimoto - Thyreoiditis (Hashitoxikose)
- Neoplasie (z.B. bei Hypophysenadenom)





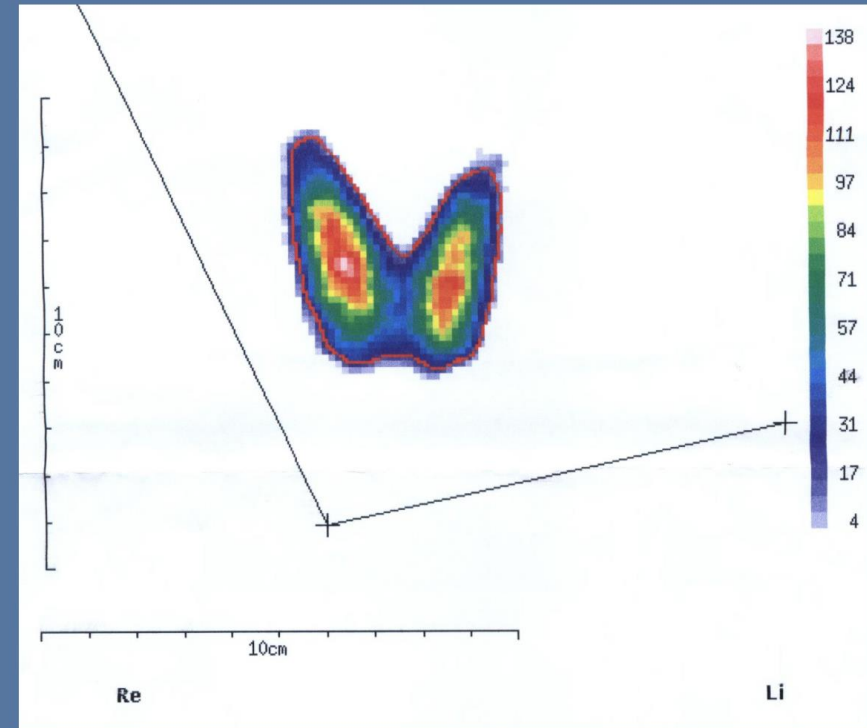
Fallbeispiel 2

- 30 jährige Patientin stellt sich mit Kinderwunsch vor
 - Seit 2 Jahren thyreostatische Therapie durch Hausarzt mit Methizol 5 mg 1-0-0, keine Orbitopathie
 - Klinisch Gewichtszunahme und Abgeschlagenheit
 - Zyklus nach Absetzen der Pille regelmäßig
- 



Schilddrüsenszintigrafie

Gleichmäßiges Verteilungsmuster



lpm (appl): 249222,5

Uptake: 4,80 %

Gewicht: 16 g

Fläche: 17,0 cm²

lpm (SD): 11969,4

lpm (max)/cm² 1500,8



Fallbeispiel 2

Labor

TSH basal 6.8 μ U/ml

fT4 13.2 pmol/l

fT3 3.51 pmol/l

TSH - Rezeptor - AK TRAK 5.84 IU/l

Thyroid Peroxidase TPO 191.6 U/ml

**Absetzen/Reduktion von Methizol oder
Zugabe von L-Thyroxin**



Fallbeispiel 2

4 Wochen nach Absetzen Methizol

Labor

TSH - basal 0.2 μ U/ml

fT4 26.2 pmol/l

fT3 6.51 pmol/l

Erneute thyreotische Therapie, diesmal mit
Propycil 50 mg 1-0-0





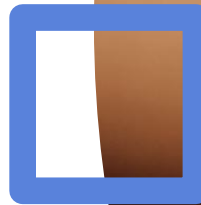
Therapie der Schilddrüsenüberfunktion

Thyreostatische Therapie

Symptomatische Therapie mit unselektiven
Betablockern

Kausale Therapie (z.B. bei iatrogenen Hyperthyreose)

Radiojodtherapie/OP



Thyreotoxische Krise

- Akute lebensbedrohliche Exazerbation einer Hyperthyreose
- Einschätzung der Schwere nach Bruch - Wartofsky - Score
- **Letalität liegt bei über 20 % !**
- Therapie stationär





Fragen?

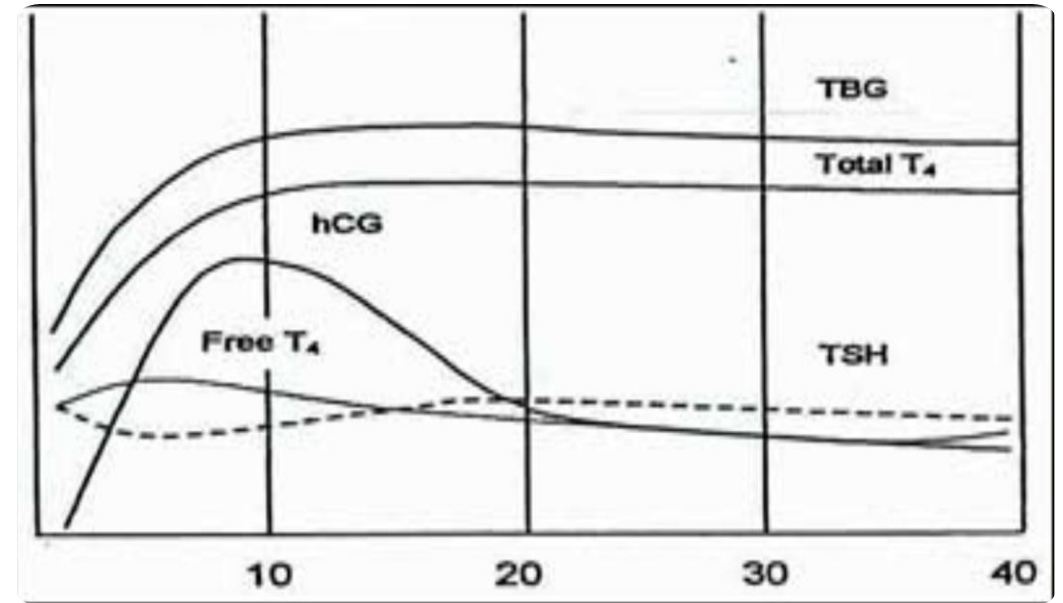


Die Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft

- Während einer Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zu einer vermehrten Produktion von thyroxinbindendem Globulin (TBG)
- Dadurch nimmt die Gesamthormonkonzentration im Serum zu
- **4 - 8 Wochen nach Eintritt einer Schwangerschaft Kontrolle von TSH, fT4, TPO - AK**
- **Die Beta - HCG - Konzentration steigt im ersten Drittel einer Schwangerschaft deutlich an**
- Beta - HCG hat eine TSH - ähnliche Wirkung und stimuliert die Thyreozyten
- Dadurch erfolgt ein Abfall des TSH
- Bildung einer latenten oder manifesten Hyperthyreose möglich (Beta - HCG - induzierte Hyperthyreose)



Die Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft





Die Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft

Dosisanpassung: T4-Dosis muss meist
um **30 - 50 %** erhöht werden



Routinekontrolle
10 – 12. SSW,
jede
Schwangere

1.) TSH 0.2 – 2.5 mU/l, TPO negativ,
Sonografie unauffällig

→ **keine weiteren Kontrollen,
Schilddrüse gesund**

2.) TSH 0.2 – 2.5 mU/l, TPO positiv,
Sono echoarm

→ **Kontrolle fT4, Chronische
Immunthyreoiditis, Post partum
Thyreoiditis**



Routinekontrolle
10 – 12. SSW,
jede
Schwangere

3.) TSH < 0.1 mU/l, TPO positiv,
Sonografie echoarm

→ **Kontrolle von fT4, fT3, TRAK**

→ **Morbus Basedow?**

4.) TSH < 0.1 mU/l, TPO negativ,
Sonografie unauffällig

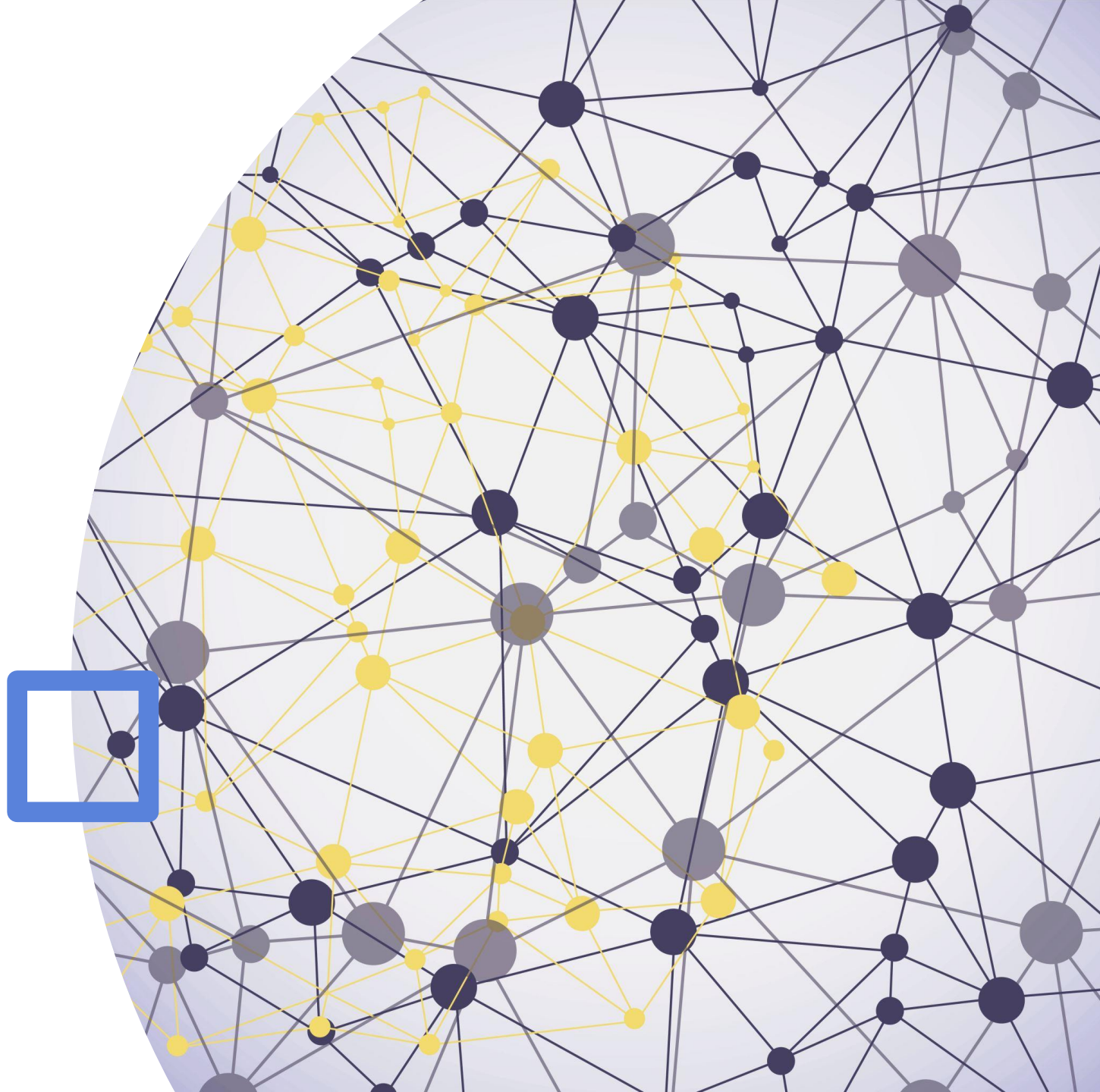
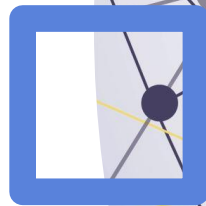
→ **Kontrolle von fT4, fT3, TRAK**

→ **Beta - HCG - Induziert?**



Diaplazentarer Transport

- Die Plazenta ist in geringem Maße für mütterliche Schilddrüsenhormone durchgängig
- Jod, schilddrüsenspezifische Antikörper, sowie Medikamente wie Thyreostatika und Betablocker sind plazentagängig
- Ab der 10. – 12. Schwangerschaftswoche ist die kindliche Schilddrüse in der Lage Jod aufzunehmen und Schilddrüsenhormone zu produzieren





Diaplazentarer Transport

- Allerdings sind bereits ab der 8. Schwangerschaftswoche im fetalen Gehirn Rezeptoren für Schilddrüsenhormone ausgebildet
 - Eine ausreichende Jodzufuhr sowie eine gute Einstellung der Schilddrüsenstoffwechsellage sind für eine normale körperliche und geistige Entwicklung des Fetus unbedingt erforderlich
- 

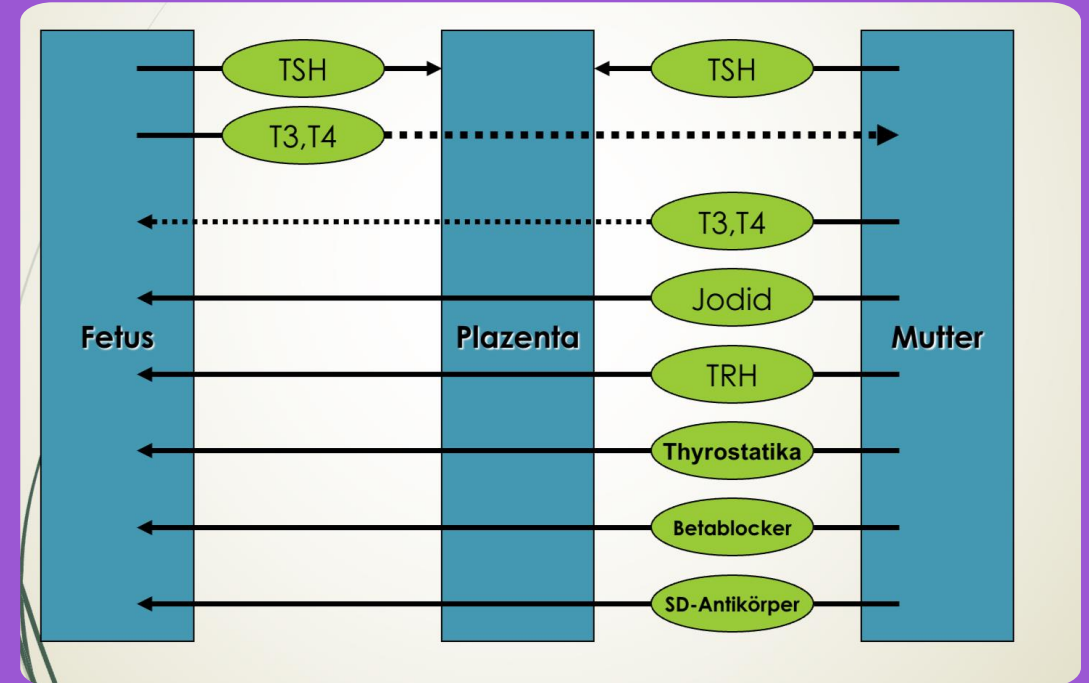


Jodstoffwechsel in der Schwangerschaft

- Der Jodbearf steigt während der Schwangerschaft durch eine erhöhte renale Clearance, durch den Jodverbrauch des Fetus und durch die Zunahme des intravasalen Verteilungsraumes
- Während der Schwangerschaft und Stillperiode steigt der Jodbedarf von normal 150 µg pro Tag auf täglich 250 µg
- In der Schwangerschaft ist daher auf eine ausreichende Jodversorgung zu achten, eventuell ist auch eine Substitution mit Jodid empfehlenswert
- Ein besonderes Problem stellen dabei schwangere Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse dar



Schilddrüse und Schwangerschaft



Fazit für die Schwangerschaft

- Bereits in der gesunden Schwangerschaft kommt es im **Schilddrüsenstoffwechsel zu Veränderungen**.
- Für eine optimale Entwicklung des Kindes ist eine **ausreichende Jodversorgung der Mutter wichtig**.
- Um Schilddrüsenstörungen der Mutter rechtzeitig diagnostizieren zu können, sollte zumindest **bei gefährdeten Frauen** (Schilddrüsenerkrankung bereits bekannt, familiäre Belastung) am **Anfang der Schwangerschaft eine Schilddrüsenfunktions- und Schilddrüsenantikörperbestimmung durchgeführt werden**.



Fazit für die Schwangerschaft

- Eine vor der Schwangerschaft bestehende Schilddrüsenfunktionsstörung sollte vor einem Kinderwunsch saniert werden
- Schwangere mit Schilddrüsenfunktionsstörung müssen engmaschig und interdisziplinär betreut werden
- Patienten mit Risikofaktoren sollten frühzeitig erkannt und behandelt werden





Fragen?



Diagnose und Therapie bei einem Schilddrüsenkarzinom

Art des Schilddrüsenkrebses	Relative Häufigkeit
Papilläres Karzinom	50-80%
Follikuläres Karzinom	20-40%
Medulläres Karzinom	4-10%
Undifferenziertes Karzinom	2%



Entstehung und Symptome

- Entstehung unbekannt
- Risikofaktoren: Jodmangel, Röntgenbestrahlung im Halsbereich während des Kindes - und Jugendalter
- Symptome: Plötzlich auftretendes Struma, Druckgefühl im Hals, Luftnot, Schluckbeschwerden, vergrößerte Lymphknoten



Diagnose und Therapie

Diagnose:

Bestimmung der Schilddrüsenhormon -
Werte

Sonografie

Feinnabelpunktion

Röntgenverfahren/CT/MR

Therapie:

Thyreoidektomie mit/ohne Radiojodtherapie





Fallbeispiel 3

- 46 – jährige Patientin stellt sich mit Globusgefühl vor
 - Verdacht auf Schilddrüsenknoten durch den Hausarzt
 - Keine Schilddrüsenmedikation
- 



Fallbeispiel 3

- TSH 0.96 μ U/ml
- fT3 5.6 pmol/l
- fT4 10.9 pmol/l
- TPO - AK < 10 U/ml
 - TRAK 0.1 U/l
- Calcitonin 0.2 pg/ml





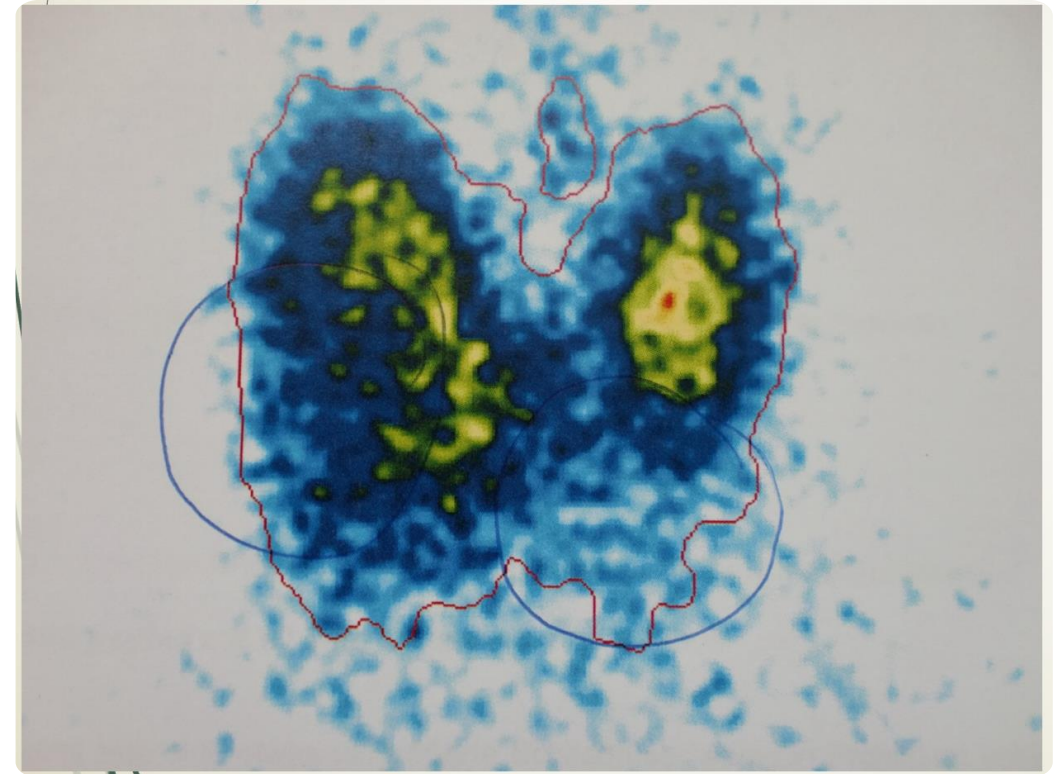
Fallbeispiel 3

Sonografisch Struma nodosa et diffusa,
rechts und im Isthmusbereich bis ca. 40
mm großer echoarmer Knoten, Volumen
rechts 23 ml und links 16 ml



Fallbeispiel 3

Szintigrafie



Fallbeispiel 3

Schilddrüsenpunktion

Rechts: vereinzelt normale gering anisokaryotische Thyreozyten einzeln und in follikulären Gruppen und Blut
Gruppe II regressiv, hyperplastische Veränderungen

Links: normale und gering anisokaryotische Thyreozyten einzeln in kleinen Gruppen und in follikulären Gruppen und Blut
Gruppe II: regressiv, hyperplastische Veränderungen



Fallbeispiel 3

Histologie

Max. 1.5 mm messendes **papilläres Schilddrüsenkarzinom** im linken Schilddrüsenlappen, vollständig intrathyreoidal gelegen, vollständig entfernt

Umgebend und auf der Gegenseite Struma nodosa, keine Malignität

TNM Klassifikation: pT1a, Nx, Mx, RO – UICC 2002



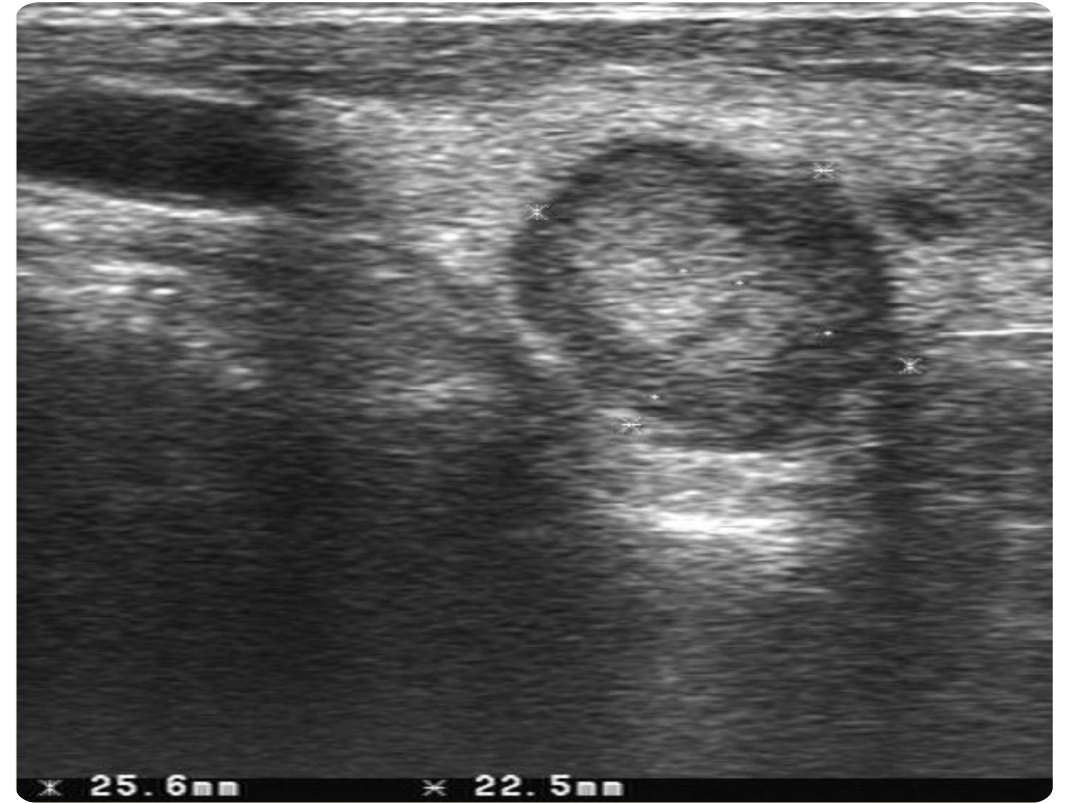


Fallbeispiel 4

- 76 - jähriger Patient stellt sich zur Schilddrüsendiagnostik vor
 - Es besteht seit vielen Jahren eine Struma nodosa
- 



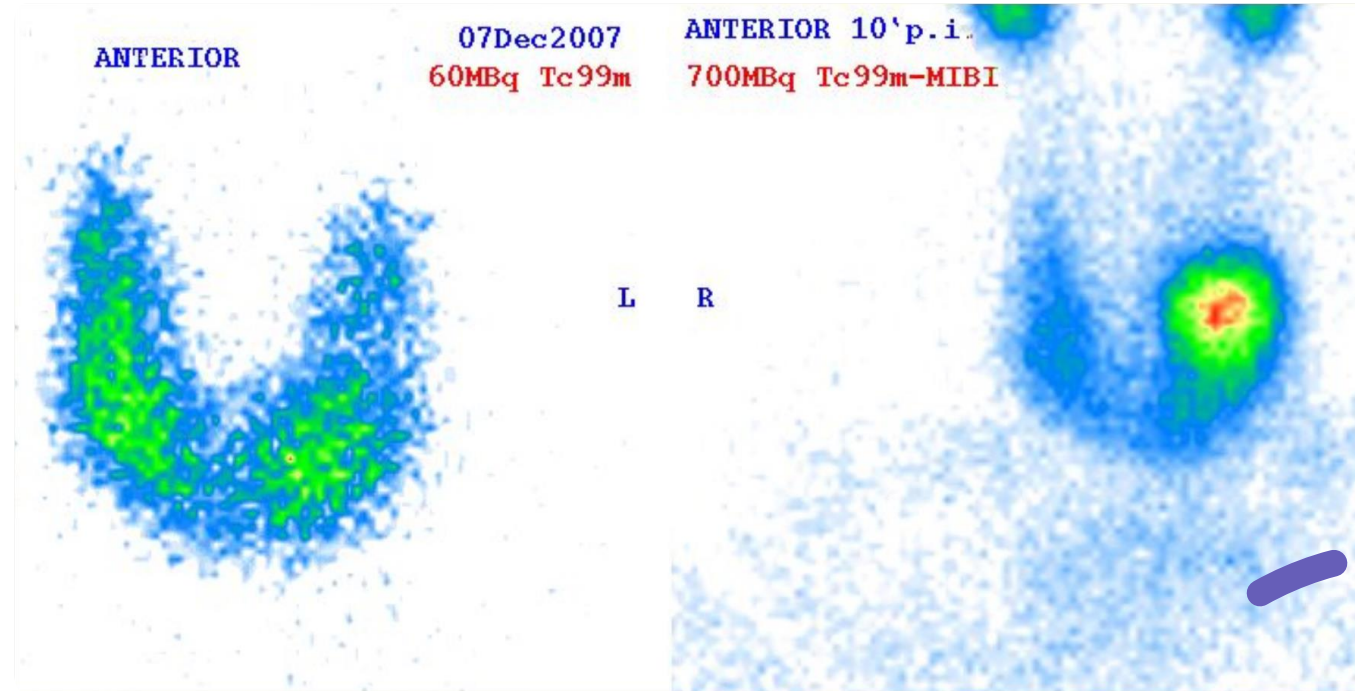
Fallbeispiel 4



Fallbeispiel 4

- TSH basal 1.0 mU/l
- fT4 16.6 pmol/l
- fT3 5.21 pmol/l
- TSH - Rezeptor - AK negativ
- TPO - AK negativ
- Calcitonin negativ





Fallbeispiel 4



Fallbeispiel 4

Diagnose?

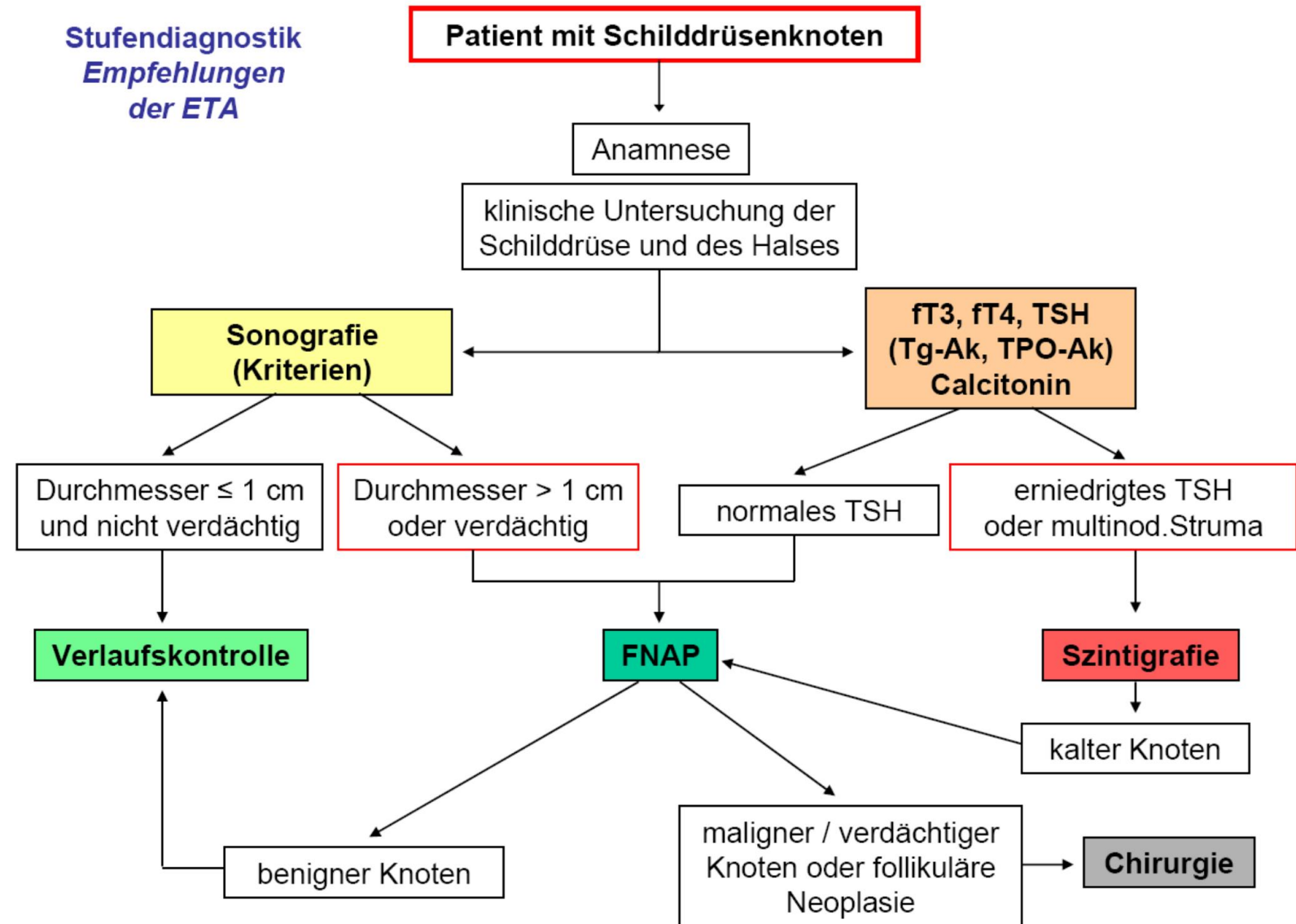


Fallbeispiel 4

Primärer Hyperparathyreoidismus



Stufendiagnostik
Empfehlungen
der ETA



Therapie nach Strumektomie, Radiojodtherapie, Bestrahlung

- Zeitnahe postoperative Kontrolle der Schilddrüsenwerte
- insbesondere bei älteren Menschen
- Kontrolle von Kalzium um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus auszuschließen



TABELLE 4

Charakteristika geeigneter Vitamin-D-Derivate bei der Therapie des Hypoparathyreoidismus

Vitamin-D-Derivat	Beispiel	Dosierung	on/off-Kinetik	Bemerkung
1 α -Hydroxy-Cholecalciferol	EinsAlpha®	0,5 – 3 μ g	1 – 2d/ 5 – 7d	schnelle Konversion in 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol
1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol	Rocaltrol®	0,25 – 1 μ g	1 – 2d/ 2 – 3d	aktivster Metabolit, Mittel der Wahl, beste Kinetik
Dihydrotachysterol	A.T.10® Perlen	0,5 – 1,5 mg	4 – 7d/ 7 – 21d	synthet. Vitamin-D-Analogon, Aktivierung in der Leber, keine renale Aktivierung nötig

Vitamin D – Therapie des Hypoparathyreoidismus

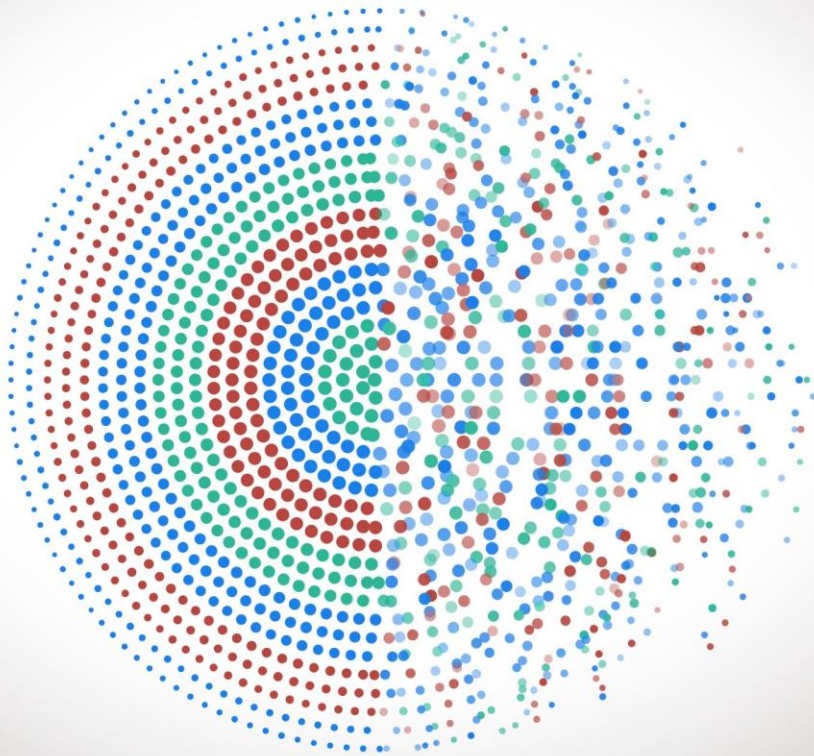


Epidemiologie und Schilddrüsenkarzinomrisiko bei Schilddrüsenknoten

Die überwiegende Zahl der Schilddrüsenknoten wird mittlerweile als Zufallsbefund im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse dokumentiert.

Etwa ein Drittel der Schilddrüsenknoten > 1 cm ist auch palpabel





Epidemiologie und Schilddrüsenkarzinomrisiko bei Schilddrüsenknoten

- Schilddrüsenknoten können mit Sonografie in Deutschland bei 20 - 30 % der 20 - 79 Jahre alten Bevölkerung nachgewiesen werden
- Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter auf 52% bei 70 bis 74 - jährigen Frauen bzw. Auf 29% der Männer zu
- Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinom beträgt in Deutschland pro Jahr 6.7/100.000 bei den Frauen bzw. 3.2/100.000 bei den Männern





Fragen?



- 
- Z. n. Radiojodtherapie
 - Z. n. Schilddrüsenoperation
 - Positive TPO-AK/Autoimmunthyreoiditis
 - Gravidität in Planung/unerfüllter Kinderwunsch
 - Schwangerschaft/Laktation
 - Nach externer Bestrahlung der Halsregion



Welche
Patienten
bedürfen
einer
regelmäßigen
Kontrolle?



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Quellen

- Kursus der Nuklearmedizin, Uni Würzburg (www.uni-wuerzburg.de/nuklearmedizin/kursus/Kursus.htm)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien.php)
- www.uni-muenster.de/Nuklearmedizin/info/sd/I131.html
- Pschyrembel (www.pschyrembel.de)
- Roche Lexikon Medizin (www.gesundheit.de/roche/)
- www.m-ww.de/krankheiten/innere_krankheiten/hyperthyreose.html
- „Anatomie: Text und Atlas“, H. Lippert u.a.
- <http://www-immuno.path.cam.ac.uk/~immuno/>
- http://www.lkhf.at/-neu_abteilungen/nuklearmedizin
- uvm.

