

S. THOMAS EN J.D. VAN DER MEULEN

Lyme disease in de huisartspraktijk

Lyme disease wordt meestal op mensen overgebracht door de beet van met *Borrelia burgdorferi* besmette teken van het geslacht *Ixodes*. De meeste gevallen van besmetting vinden in de zomer plaats. Als besmetting heeft plaatsgevonden, kan dat leiden tot relatief kortdurende of soms juist sterk geprotraheerde ziektebeelden. Infectie van het zenuwstelsel is veruit de meest voorkomende complicatie. Maanden tot jaren na de primaire besmetting kunnen zich gewrichtsvervalsingen voordoen. De vermoedelijke diagnose wordt in de praktijk meestal op klinische gronden gesteld en pas achteraf serologisch bevestigd. De behandeling van Lyme disease bestaat uit toediening van antibiotica. De enige mogelijkheid tot preventie bestaat uit adequate behandeling van patiënten die de huisarts consulteren wegens erythema chronicum migrans.

Inleiding

In het midden van de jaren zeventig manifesteerde zich in de omgeving van de Amerikaanse plaats Lyme in Connecticut een clustering van gevallen van artritiden. Door zorgvuldig epidemiologisch onderzoek bleek het mogelijk het etiologisch verband tussen de diverse verschijningsvormen van de ziekte en een spirocheet te ontrafelen.^{1,2} Sindsdien is de kennis over deze al lang bestaande, maar betrekkelijk zeldzame ziekte snel toegenomen. De spirocheet, die naar zijn ontdekker *Borrelia burgdorferi* is genoemd, blijkt zich – evenals zijn verre familielid *Treponema pallidum* – in verschillende fasen in verschillende orgaansystemen te kunnen manifesteren en zich daarbij als een ware nabootser van allerlei ziekten voor te doen.

In 1987 is voor het eerst in Nederland door een huisarts melding gemaakt van een patiënt met Lyme disease.³ Door een beschrijving van een vijftal ziektegevallen die zich in de afgelopen jaren in onze regio hebben voorgedaan, willen we de Nederlandse huisarts meer bewust maken van de verschijningsvormen van deze ziekte. Tevens hopen wij

zicht te geven op de kleine, maar belangrijke preventiemogelijkheden, die juist voor de huisarts bij deze kwaal zijn weggelegd.

Onze beschrijving gaat zoveel mogelijk uit van de situatie in Europa; deze is op onderdelen verschillend van de Amerikaanse situatie, doordat hier andere stammen van *Borrelia burgdorferi* voorkomen.

Nomenclatuur

Sinds het begin van deze eeuw was in Europa de relatie tussen tekebeten en het optreden van erythema chronicum migrans (ECM) bekend. Geheel onafhankelijk daarvan was bij diverse andere Europese onderzoekers het inzicht gegroeid dat er neurologische syndromen bestonden, zoals het syndroom van Bannwarth en andere vormen van chronische lymfocytair meningo-radicalitis, die ook in etiologisch verband stonden met een door teken overgebracht infectieus agens.⁵

Nu de gemeenschappelijke verwekker bekend is geworden en deze 'oude' en reeds benoemde ziekten onder de nieuwe paraplu van Lyme disease worden gebracht, is er onduidelijkheid ontstaan in de nomenclatuur. Deze onduidelijkheid wordt versterkt doordat de overkoepelende naam niet gebonden is aan de naam van de verwekker. Het zou daarom beter zijn geweest om te spreken van 'Lyme borreliose', 'Burgdorferse borreliose' of 'Borrelia spirochetose' in zijn diverse stadia.

Etiologie en incidentie

Lyme disease wordt meestal op mensen overgebracht door de beet van met *Borrelia burgdorferi* besmette teken van het geslacht *Ixodes*. Eén soort daarvan, de kleine teek *Ixodes ricinus*, komt voor in vrijwel geheel centraal Europa, met name in bossen en houtwallen.

Ixodes vervult bij de verspreiding van *Borrelia burgdorferi* de rol van vector. Het primaire reservoir van de spirocheet wordt gezocht bij kleine knaagdieren en vogels. Secundair wordt de infec-

tie van *Ixodes* overgebracht op andere gastheren, zoals herten, konijnen en soms mensen. Waarschijnlijk kunnen, naast *Ixodes*, ook vliegen als vector dienen.

De meeste gevallen van besmetting vinden plaats in de zomer, op het moment waarop veel mensen relatief onbedekt 'buiten' zijn. Voor Europa zijn geen betrouwbare incidentiecijfers beschikbaar. In 1985 varieerde het aantal nieuw gemelde gevallen van Lyme disease in het endemische gebied Connecticut, afhankelijk van de leeftijd, van 11 tot 39 per 100.000 inwoners per jaar.⁶ Voor 80 procent ging het daarbij om erythema chronicum migrans.

De vijf door ons beschreven casus waren alle gevallen van het tweede stadium van de ziekte, die in de loop van vier jaar in een regio van 100.000 inwoners werden gezien. Daar andere stadia van Lyme disease niet zijn geïnventariseerd, kunnen geen nadere uitspraken over de incidentie worden gedaan. In dit kader dient overigens te worden opgemerkt dat de ziekte, als gevolg van haar 'nieuwe' karakter, te weinig wordt herkend, behandeld en gerapporteerd.⁵

Ziektestadia

Voorop zij gesteld dat de meeste teken niet met *Borrelia burgdorferi* zijn besmet, en dat, zelfs als ze dat wel zijn, een beet niet altijd leidt tot ziekteverschijnselen. Als besmetting echter heeft plaatsgevonden, kan dat leiden tot relatief kortdurende of soms juist sterk geprotraheerde ziektebeelden, die op grond van de tot nu toe bekende klinische verschijningsvormen globaal in drie stadia worden ingedeeld.⁷

Stadium 1

Enkele dagen tot weken na de beet ontstaat ter plaatse de typische, solitaire ECM-efflorescentie. Dit is een oppervlakkig, weinig uitgeproken erytheem met een licht verheven iets donkerder rand, dat zich in de loop der tijd langzaam uitbreidt, terwijl het tegelijkertijd in het centrum verbleekt (*figuur 1*). Het

Dit artikel is gebaseerd op een klinische conferentie in het Antonius Ziekenhuis te Sneek, op 25 maart 1988.

Dr. S. Thomas, huisarts te Wijckel; J.D. van der Meulen, neuroloog te Sneek.

Correspondentie: Dr. S. Thomas, Jachtlustweg 14, 8563 AA Wijckel.

kan gemakkelijk een doorsnee van 10-20 cm of meer bereiken.

Bij de meeste patiënten geeft het erytheem geen klachten. Soms wordt echter een lichte jeuk of branderigheid gevoeld.⁸ Ook wordt weleens een regionale lymfadenitis opgemerkt (*patiënt 1*). Meer algemene ziekteverschijnselen, zoals moeheid, hoofdpijn, spierpijnen en koorts, worden vaak pas bij uitdiepen van de anamnese vermeld.

In vele gevallen verdwijnt het ECM spontaan of wordt het in het geheel niet opgemerkt. Soms echter zijn de symptomen intermitterend aanwezig. Met name het erytheem kan maanden blijven bestaan.

Veel minder vaak ontstaat in aansluiting op de beet lymfadenosis cutis benigna: een rode tot paarsrode, vaste zwelling, meestal gelokaliseerd in zachte goed doorbloede delen van de huid, zoals de oorlelletjes, de scrotumhuid en de mamillae (*figuur 2*).

Het eerste stadium zal, gezien de etiologie, meestal in de nazomer of in de vroege herfst worden waargenomen.

Stadium 2

Enkele weken tot vele maanden na het eerste stadium, dus in het najaar, ontwikkelt 15-50 procent van de patiënten⁹ tekenen van infectie van het zenuwstelsel. Dit is de veruit meest voorkomende complicatie. Bij een aanzienlijk kleiner deel van de patiënten kunnen zich binnen hetzelfde tijdsbestek cardiale afwijkingen voordoen.

De neurologische afwijkingen kunnen zeer veelvormig zijn en bij dezelfde patiënten ook nog sterk wisselen in de tijd; onze patiënten 2 t/m 5 vormen daarvan een illustratie. De meest voorkomende afwijkingen zijn:

- craniale neuropathieën, met name enkel- of dubbelzijdige facialisparesen en aandoeningen van de derde, vierde en zesde hersenzenuw;
- radiculopathieën, zich uitend in pijn, paresthesieën en/of motorische uitval, zowel enkel- als dubbelzijdig; vrijwel elk deel van het perifere zenuwstelsel kan erdoor worden aangedaan; vaak ook treedt radriculaire pijn op in het dermatoom waarin de teek heeft gebeten;
- meningitis, kortdurend of chronisch, zich uitend in recidiverende aanvallen van hoofdpijn, een stijve nek, overgevoeligheid voor licht, misselijkheid en braken;

Casuïstiek

1 Man, geboren 1960. Op 20 september 1983 eerste consult bij huisarts A voor een grote, rode, wat verheven plek op het rechter been. Oorzaak: onbekend. Beleid: afwachtend.

Op 30 september herhalingsconsult. De plek is hetzelfde, iets pijnlijk; in de lies is een gezwollen lymfeklier palpabel. Patiënt klaagt nu ook over rugpijn ter hoogte van de SI-gewrichten. BSE 12 mm. Nog geen duidelijke diagnose. Therapie: symptomatisch met 3 x 25 mg Indocid.

Op 6 oktober zijn de plek en de rugpijn verdwenen.

Op 13 oktober consult vanwege moeheid e causa ignota. Hb 8,8 mmol/l. Opnieuw expectatief.

Op 14 oktober consult. Patiënt is sedert gisteren twaalf keer 'gevallen' en daarbij één keer kortdurend bewusteloos geweest, telkens met een onregelmatig slaand hart. Een spoed-ECG bij een internist laat een derdegraads AV-block zien. Er wordt onmiddellijk een on-demand pacemaker aangebracht, en patiënt wordt voor nadere diagnostiek en behandeling verwezen naar een centrum-ziekenhuis met een cardioloog.

Uitdieping van de anamnese aldaar brengt aan het licht dat hij kort voor het ontstaan van de rode plek op het been een beet van een teek heeft gehad; hij heeft het beest zelf verwijderd. Op klinische gronden wordt de diagnose gesteld op Lyme disease, gepaard gaand met myocarditis. Patiënt wordt behandeld met penicilline en wordt op 28 oktober geheel hersteld ontslagen.

Pas later kon de diagnose door serologisch onderzoek in de Verenigde Staten worden bevestigd.⁴

2 Man, geboren 1949. In oktober 1984 consult bij huisarts B vanwege een dove, pijnlijke plek op de linker voetrug. Deze pijn was op het moment van het consult 'naar het gelaat getrokken'. Hij heeft last van hoofdpijn, een tranend oog, gevoelsstoornissen in het gezicht en is verder moe. Hij voelt zich niet ernstig ziek en is niet echt ongerust over deze symptomen. De huisarts vindt een partiële facialisparesis en maakt zich wel zorgen. Hij verwijst de patiënt naar de neuroloog.

Deze vindt uitval van verscheidene hersenzenuwen en denkt aan een brughoektumor; een CT-scan laat echter geen afwijkingen zien. Patiënt wordt niet opgenomen en verschijnt, hoewel wel terugbesteld, niet voor controle.

De neuroloog blijft ongerust, denkt aan multiple sclerose en roept patiënt op voor lumbaalpunctie op de dagverpleging. Patiënt meldt bij die gelegenheid terloops dat er inmiddels een rode plek op de arm is verschenen.

De in consult geroepen huidarts constateert erythema chronicum migrans en oppert de mogelijkheid van Lyme disease. Bij lumbaalpunctie toont de liquor een pleiocytose met overweging van lymfocyttaire cellen, en een eiwitverhoging. De BSE is 13 mm.

Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose Lymfocyttaire meningoradiculitis (syndroom van Bannwarth) wordt de patiënt opgenomen voor intraveneuze behandeling met penicilline. Later wordt de diagnose serologisch bevestigd door het streeklaboratorium.

Opvallend is dat na het ontslag langdurig (inmiddels vier jaar) klachten van vage algemene malaise zijn blijven bestaan, gepaard gaande met periodiek heroptreden van dove gevoelens in de oorspronkelijk aangetaste gebieden.

3 Man, geboren in 1949. Op 26 november 1986 vraagt zijn echtgenote tijdens een bezoek aan het consultatiebureau terloops aan huisarts C of er wellicht griep rondgaat. Haar man ligt namelijk te bed met hoge koorts en hoofdpijn. De huisarts antwoordt bevestigend.

Twee dagen later belt de vrouw op het telefonische spreekuur, meldt dat haar man thans een temperatuur van 39,5°C heeft met veel hoofdpijn, en zij vraagt of dit inderdaad allemaal bij de griep hoort. De huisarts besluit tot een huisbezoek en treft een ernstig zieke man aan die dysartrisch spreekt, licht nekstijf is en slikstoornissen heeft. Er is tevens een bemoeilijkte mictie. Bij onderzoek wordt een kuitclonus gevonden. Patiënt geeft blijk van weinig inzicht in de ernst van de situatie. Niettemin wordt hij op verdenking van een meningitis meteen ingestuurd.

De neuroloog vindt net zulke liquorafwijkingen als bij patiënt 2 en stelt nu direct de klinische diagnose lymfocyttaire meningoradiculitis, vermoedelijk als onderdeel van de Lyme ziekte, hoewel er anamnestic geen aanknopingspunten voor voorafgaande huidafwijkingen zijn. Patiënt wordt behandeld met penicilline intraveneus en herstelt snel. Ook hij houdt echter langdurig klachten van algemene malaise en depressiviteit. De diagnose wordt later serologisch bevestigd.



Figuur 1 (links) De typische, solitaire ECM-efflorescentie.

Figuur 2 (rechts) Lymphadenosis cutis benigna.

4 Vrouw, geboren 1957. Visite door huisarts D op 20 augustus 1987 vanwege koorts, malaise en hoesten. Onder de diagnose pneumonie links achter onder wordt behandeling met 3 x 375 mg amoxicilline gestart. Op 25 augustus toont de gemaakte thoraxfoto een vlekkelig infiltraat rechts onder. BSE 69 mm. Bloedbeeld: sterke leukocytose. Verder lichte leverfunctiestoornissen.

Op 1 september vindt de huisarts bij een controlevisite schoen- en handschoenvormige hypesthesie en paresthesiën. Op 2 september hebben deze afwijkingen zich met name in de benen sterk naar proximaal uitgebreid. De huisarts besluit patiënt op te laten nemen bij de internist vanwege het langzaam genezende pneumoniebeeld en de onduidelijke polyneuropathie.

De in consult gevraagde neuroloog vindt myalgieën, een paraparese en lumbosacrale sensibiliteitsstoornissen, een positieve Lasègue aan beide benen en lichte mictiestoornissen. Het liquordonderzoek is als bij de patiënten 2 en 3. Onder de diagnose syndroom van Bannwarth wordt de vrouw met penicilline behandeld.

Tijdens de behandeling ontwikkelt zich nog een dubbelzijdige facialisparese. Na enkele weken herstelt patiënte. Toch blijven nog lang resten van de facialisparesen en lichte paresthesiën bestaan. Ook hier wordt serologisch infectie met *Borrelia burgdorferi* bevestigd.

5 Altijd gezonde jongen, geboren in 1979, bezoekt op 30 oktober 1987 huisarts E. Sedert ongeveer een week heeft hij af en toe flinke hoofdpijn, op het moment van het consult niet. In het

gesprek met de moeder komt naar voren dat het kind het na de zomervakantie op school wat moeilijker heeft dan anders; waarom is niet duidelijk. Bij onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Differentiële diagnose: viraal infect of problemen op school. Beleid: afwachting; moeder zal met de leerkracht gaan praten.

Twee uur na dit consult belt de moeder en meldt dat patiënt nu weer hoofdpijn heeft en lichte oorpijn. Telefonisch wordt geadviseerd zo nodig een- tot driemaal daags 300 mg acetosal te gebruiken.

Controleconsult op 2 november: geen klachten meer; toch waarschijnlijk viraal infect geweest.

Op 4 november komt patiënt opnieuw. Thans is de linker wang slap, de mond scheef en het oog sluit niet goed. De telefonisch geconsulteerde neuroloog denkt aan een proces in de achterste schedelgroeve en ziet hem meteen de volgende dag. Dan heeft hij inmiddels een lichte nekstijfheid met, naast de facialisparese, convergentiezwakte, een lichte ataxie links, en links wat verhoogde reflexen. Een CT-scan toont geen afwijkingen. De jongen wordt opgenomen.

De liquor toont een sterke pleiocytose met zelfs enkele blasten en een normaal eiwit. De BSE en het bloedbeeld zijn en blijven normaal (de medebehandelende kinderarts dacht nog aan een lymfatische leukemie).

Na 14 dagen penicilline intraveneus herstelt patiënt volledig van het syndroom van Bannwarth. Ook bij hem is de serologie positief voor *Borrelia burgdorferi*. Na ontslag uit het ziekenhuis zijn er geen restverschijnselen meer en is het kind volledig fit.

- encefalitis, met als verschijnselen algemene malaise, concentratiezwakte, moeheid en emotionele labiliteit; ook hierbij zijn lichte, passagere en meer chronische beelden beschreven, soms leidend tot dementering of tot psychotisch gedrag;
- myelitis, waarbij demyelinisering soms kan leiden tot op multiple sclerose lijkende beelden.⁵

Al deze afwijkingen kunnen afzonderlijk of in combinatie voorkomen. Nog steeds wordt daarbij frequent het diagnostische verzameletiket 'syndroom van Bannwarth' gehanteerd, oorspronkelijk beschreven als een chronische lymfocyttaire meningitis (met weinig of geen meningisme), radicaire prikkeling en craniale en perifere neuropathieën.

Van de cardiale manifestaties van het tweede stadium van Lyme disease vormt patiënt 1 een welhaast klassiek voorbeeld. Het hierbij behorende ziektebeeld wordt namelijk omschreven als:

- wisselende graden van AV-block, leidend tot hartkloppingen en syncope;
- myocarditis, pericarditis en pancarditis.

Stadium 3

Maanden tot jaren na de primaire besmetting kunnen zich bij een klein deel van de patiënten - in Europa waarschijnlijk minder dan 10 procent⁹, - gewrichtsverschijnselen voordoen, bestaande uit:

- in het begin verspringende klachten van spieren, pezen, bursae en gewrichten;
- een zich in de loop van enkele maanden daarna ontwikkelende arthritis, meestal in een van de grote gewrichten; de knie is daarbij het vaakst aangedaan en is dan slechts licht gezwollen: niet rood, wel pijnlijk; de arthritis kan in de loop der jaren recidiveren en tot ernstige gewrichtsdestructie leiden.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld door een combinatie van gegevens uit:

- de anamnese, waarbij de tekebeet

van belang is; de patiënt herinnert zich deze echter vaak niet.

- het klinische beeld, waarbij ECM op zichzelf al bewijzend is voor de ziekte, en waarbij het syndroom van Bannwarth, plotseling optredend AV-block bij relatief jonge mensen en verschijnselen van artritis de verdenking kunnen doen rijzen.
- serologisch onderzoek op antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi*.

De antilichaamproductie verloopt trager dan bij andere infecties. Drie tot zes weken na de besmetting verschijnen als eerste antistoffen van de IgM-klasse. IgG antilichamen komen pas 3 weken daarna. De IgM-antistoffen verdwijnen langzamerhand weer, doch de IgG-antilichamen blijven bij persisteren van de infectie bestaan; ze verdwijnen na behandeling met antibiotica.

In de praktijk betekent dit vrijwel altijd dat de vermoedelijke diagnose op klinische gronden wordt gesteld en pas achteraf serologisch kan worden bevestigd. Serologische bevestiging is in het eerste (ECM)-stadium van de ziekte meestal niet zinvol vanwege het trage op gang komen van de immuunrespons en daarmee gepaard gaande lage sensitiviteit van de gebruikte tests.

Differentiële diagnose

Erythema chronicum migrans kan voor de huisarts met name differentieel-diagnostische moeilijkheden opleveren als er geen tekebeet bekend is. Er dient dan te worden gedifferentieerd van andere pleksgewijs optredende erythemen, zoals:

- erysipelas en erysipeloïd (die beide roder, warmer en minder gegyreerd zijn);
- diepe dermatomycosen (die vaak enkele pusteltjes vertonen en waarbij anamnestic meestal verband kan worden gelegd met besmette dieren);
- erythema annulare centrifugum (dat zich veel sneller dan ECM uitbreid en meer lijkt op urticaria).

De lijst van differentiële diagnoses die van toepassing zijn bij verschijnselen van het tweede en derde stadium van Lyme disease, is erg lang maar valt vrijwel altijd buiten de gezichtskring van de huisarts; de betrokken ziektebeelden zijn meestal zo ernstig zijn dat ze tot vroegtijdige verwijzing leiden. Om die reden wordt er hier niet op ingegaan; neurologen en reumatologen doen er echter goed aan Lyme disease vaker in hun differentiële diagnostiek op te nemen bij zowel acute als chronische onbegrepen beelden.

Therapie

De behandeling van Lyme disease bestaat uit toediening van antibiotica.¹⁰ Het eerste stadium - ECM - reageert uitstekend op orale medicatie: fenoxymethylpenicilline 4 × daags 250 à 500 mg of tetracycline 4 × daags 250 mg, beide gedurende 10 dagen.

In het tweede en derde stadium is orale therapie onvoldoende effectief en dienen gedurende 14 dagen hoge doses penicilline of cefalosporine intraveneus te worden toegediend.

De cardiale afwijkingen van het tweede stadium genezen meestal vlot en restloos. Voor de neurologische beelden geldt dit in iets mindere mate; ook na herstel kunnen restverschijnselen nog langdurig klachten blijven geven. Het meest therapieresistent zijn de artritiden van het derde stadium, die ook na behandeling nog kunnen recidiveren.

Preventie

De enige mogelijkheid tot preventie bestaat uit adequate behandeling met antibiotica van patiënten die de huisarts consulteren wegens erythema chronicum migrans. Daarmee voorkomt men de spirochetemie, die tot de zo ernstige gevolgen van het tweede en derde stadium kan leiden.¹¹ Profylactische behandeling van tekebeten waarbij nog geen van de verschijnselen van Lyme disease

is opgetreden, is zinloos vanwege de uitermate geringe kans daarop.

Dankbetuiging

Met dank aan de collegae F. Krijnen, K.P. Lettinga, R.C. Peters en J.W. Sikkens voor het ter beschikking stellen van hun patiëntengegevens. Tevens zijn wij veel dank verschuldigd aan A.J. Velders, huidarts, voor het ter beschikking stellen van de afbeeldingen, en aan dr. J.J. Hoogkamp-Korstanje voor het kritisch doorlezen van dit manuscript.

¹ Steere AD, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al. The spirochaetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 733-42.

² Pfister HW, Einhäupl K, Preac-Mursic V, et al. The spirochaetal etiology of lymphocytic meningoradiculitis of Bannwarth. *J Neurol* 1984; 231: 141-4.

³ Van Duin BJ. Erythema chronicum migrans als eerste teken van Lyme-ziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 679-80.

⁴ Houwerzijl J, Root JJ, Hoogkamp-Korstanje JAA. A case of Lyme disease with cardiac involvement in The Netherlands. *Infection* 1984; 12: 358.

⁵ Finkel MF. Lyme disease and its neurologic complications. *Arch Neurol* 1988; 45: 99-104.

⁶ Anonymus. Lyme disease - Connecticut. Centers for disease control, Morbidity and mortality weekly report 1988; 37: 1.

⁷ Steere AC, Malawista SE, Bartenhagen NH, et al. The clinical spectrum and treatment of Lyme disease. *Yale J Biol Med* 1984; 57: 453-61.

⁸ Neubert U. Fortschritte in der Diagnostik des Erythema migrans, der Lymphadenitis cutis benigna und der Acrodermatitis chronica atrophicans. *Hautarzt* 1987; 38: 34-42.

⁹ Kuiper H, van Doornum GJJ. Lyme disease: Een infectie met localisatie in verschillende organen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1361.

¹⁰ Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 22-6.

¹¹ Asbrink E, Hovmark A. Cutaneous manifestations in Ixodesborne *Borrelia spirochaetosis*. *Int J Dermatol* 1987; 26: 215-23.