

OPERAČNÍ ŘEŠENÍ U VELMI POKROČILÝCH RHEGMATOGENNÍCH AMOCÍ

Hejsek L.¹, Ernest J.²,
Němec P.², Rejmont L.²,
Manethová K.², Stepanov A.¹,
Rozsival P.¹

¹Oční klinika, Fakultní nemocnice,
Hradec Králové,
přednosta prof. MUDr. Pavel Rozsival,
CSc., FEBO

²Ústřední vojenská nemocnice,
Vojenská fakultní nemocnice, Praha,
přednosta doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc.,
FEBO

Souhrn

Rhegmatogenní odchlípení sítnice je závažná nitrooční patologie. Terapeutické možnosti jsou pouze operační. Operační řešení bývá v pokročilých stavech technicky i finančně náročné. V této práci hodnotíme výsledky operovaných amocí, které jsou pro svoji pokročilost, i s přihlédnutím k technickým možnostem současné nitrooční chirurgie, na hranici operability. Soubor tvořilo 37 očí u 37 pacientů, kteří byli prospektivně sledováni a měli na postiženém oku nález velmi pokročilé (staré) rhegmatogenní amoce. Jako metoda k objektivní verifikaci zachování zrakových funkcí byly použity zrakové evokované potenciály při zábleskové monokulární stimulaci (F-VEP). Všichni operovaní pacienti měli provedenou cerkláž 12 mm od limbu a současně 20G pars plana vitrektomii (PPV), dvakrát byla zároveň provedena operace katarakty (metodou fakoemulzifikace s implantací arteficiální nitrooční čočky do vaku). Operační zákrok podstoupilo 23 z 37 pacientů (62 % z celého souboru), u zbylých 14 očí nebylo vzhledem k tíži nálezu velmi pokročilé amoce operační řešení indikováno. Přiloženou sítnici na konci sledovací doby mělo 14 očí (61 % z operovaných pacientů, 38 % z celého souboru). U 5 očí došlo z důvodu lokální reamoce v periferii pouze ke stabilizaci nálezu (22 % operovaných očí, 14 % z celého souboru). Hodnoty zrakové ostrosti v podskupině operovaných očí se statisticky významně po operaci zvýšily (Wilcoxon $p = 0,036$). Nepodařilo se ale prokázat, že by se hodnoty F-VEP statisticky významně lišily mezi operovanými a neoperovanými nemocnými a také jsme nezjistili statisticky významnou korelaci mezi vizem před (a ani po operaci) a F-VEP u operovaných očí. Anatomický úspěch operačního řešení velmi pokročilé amoce je možný. Nebyla ale nalezena korelace vizu a F-VEP ani v závažnosti předoperačně narušených zrakových funkcí, ani při zlepšení v pooperační době. F-VEP tedy není vhodným markerem pro stanovení indikace k výkonu, či k jeho prognostice a nelze tedy tuto techniku použít pro odlišení operabilních a neoperabilních nálezů. Vzhledem k našim klinickým zkušenostem doporučujeme důkladně zvážit vhodnost operačního řešení rhegmatogenní amoce s nižším vizem než je pohyb se správnou projekcí světla, pokud je doba trvání delší jak 3 měsíce a při anatomickém nálezu kontraktální přední proliferativní vitreoretinopatie.

Klíčová slova: pokročilá amoce, operace, proliferativní vitreoretinopatie

SUMMARY

Surgical Treatment of Very Advanced Rhegmatogenous Retinal Detachment

Rhegmatogenous retinal detachment is a serious ocular pathology. Therapeutic options are surgical only. Surgery is in advanced stages technically and financially demanding. In this paper, we consider the results operated detachments, which were for their advancement, with respect to the technical possibilities of the present intraocular surgery, on the border of the surgical possibilities. The group consisted of 37 eyes of 37 patients who were followed prospectively and had in the affected eye very advanced (old) rhegmatogenous retinal detachment. As a method to confirm any visual functions were used visual evoked potentials in flash monocular stimulation (F-VEP). All patients had a cerclage performed 12 mm from the limbus, 20G pars plana vitrectomy (PPV), in 2 was also performed cataract surgery (phacoemulsification with implantation of an artificial intraocular lens to the bag). Surgery was done in 23 of 37 patients (62 % of the whole group), with the remaining 14 eyes was not due to the severity of finding highly advanced retinal detachment. Attached retina at the end of the observation period had 14 eyes (61 % of the patients, 38 % of the whole group). In 5 eyes was due to local re-detachment in the periphery only stabilized finding (22 % of operated eyes, 14 % of all). The values of visual acuity in the subgroup of operated eyes were statistically significantly increased after surgery (Wilcoxon $p = 0.036$). The values of F-VEP were not statistically significantly different between operated and non-operated patients and was not found any statistically significant correlation between the vision (and even after surgery) and F-VEP in operated eyes. Anatomical success of surgical treatment of advanced retinal detachment is possible. But the correlation was not found in visual acuity and F-VEP or the severity of preoperative disturbed visual function, even in the improvement in the postoperative period. F-VEP is not a suitable marker for determining the indication for the procedure, or to the prognostics and therefore we can not use this technique to distinguish between operable and inoperable findings. Based on our clinical experience, we recommend carefully consider the suitability of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment with low vision than the hand movement with the correct projection of light, when the duration is longer than three months and the anatomic findings is contractile anterior proliferative vitreoretinopathy.

Key words: advanced retinal detachment, surgery, proliferative vitreoretinopathy

Čes. a slov. Oftal., 69, 2013, No. 6, p. 248–252

✉ Do redakce doručeno dne 22. 11. 2013

📄 Do tisku přijato dne 22. 1. 2014

MUDr. A. Stepanov
Oční klinika, Fakultní nemocnice
Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: stepanov.doctor@gmail.com

ÚVOD

Rhegmatogenní odchlípení sítnice je závažná nitrooční patologie, která, pokud není léčená, prakticky vždy končí těžkým poškozením zrakových funkcí až kompletní ztrátou zraku. Terapeutické možnosti jsou pouze operační. Výsledné zrakové funkce mohou být limitované mnoha faktory, nejčastěji závažností vstupní patologie, zejména při spoluúčasti proliferativní vitreoretinopatie (PVR) a větší dobou trvání onemocnění. Operační řešení je v pokročilých stavech technicky i finančně náročné a vyžaduje vysokou erudici chirurga i celého operačního týmu a nemá zcela optimální prognózu. V prospektivní studii sledujeme soubor pacientů s infaustními nálezy rhegmatogenních amocií se snahou o nalezení faktorů, které by napomohly předem vybrat vhodné adepty k operaci, či stanovily, zda vůbec ještě má operační řešení smysl. V této práci sledujeme amoce, které jsou pro svoji pokročilost, i s přihlédnutím k technickým možnostem současné nitrooční chirurgie, na hranici operability.

METODIKA

Hodnotíme soubor 37 očí u 37 pacientů, kteří byli prospektivně sledováni. Jednalo se o 22 mužů a 15 žen ve věkovém rozmezí 14–87 let (medián 60). Doba sledování byla 6 až 20 měsíců (medián 15 měsíců). Všichni pacienti měli na postiženém oku nález velmi pokročilé (staré) rhegmatogenní amoce.

Zraková ostrost byla testována na ETDRS tabuli. Nízké zrakové funkce, které neumožňovaly čtení, byly numericky (pro potřeby statistického testování) hodnoceny jako: pohyb před okem se správnou projekcí světla (pohyb certa) = 0,002, správná světelná projekce (certa) = 0,0016, světlost bez správné světelné projekce (incerta) = 0,0013 [4, 2]. Nitrooční nález byl hodnocen pomocí biomikroskopie a nepřímé oftalmoskopie. Popis amoce jsme prováděli současně s nálezem proliferativní vitreoretinopatie (PVR), která byla hodnocena dle klasifikace Retina Society Terminology Committee [5].

V předoperační rozvaze, zda vůbec pokročilý nález operovat, bylo přihlédnuto k mnoha faktorům, zejména k: subjektivnímu údaji o délce trvání odchlípení, nitroočnímu nálezu, funkčním vyšetřením (zraková ostrost a elektrofyziologické vyšetře-

ní), zrakovým funkcím druhého oka a věku pacienta.

Jako metoda k objektivní verifikaci stran zachování alespoň nějakých zrakových funkcí byly použity zrakové evokované potenciály při zábleskové monokulární stimulaci (F-VEP) pomocí zařízení „miniganzfeld“. Výsledky F-VEP byly také porovnány s normativní databází 74 očí. Hodnocené parametry F-VEP byly latence vln N2, P2 a N3 a amplitudy vlny P2 (obr. 1).

Pozn.: F-VEP je pouze orientační vyšetření funkce zrakové dráhy jako celku, tudíž nevyovídá o funkci sítnice selektivně... Tato technika byla vybrána z důvodu možnosti jejího rychlého provedení a technické jednoduchosti měření.

Všichni operovaní pacienti měli provedenou cerkláž 12 mm od limbu a současně pars plana vitrektomii (PPV), dvakrát byla zároveň provedena operace katarakty (metodou fakoemulzifikace s implantací arteficiální nitrooční čočky do vaku).

Výsledky byly hodnoceny statisticky. Vzhledem k tomu, že testované parametry neměly normální rozdělení, byly použity tyto neparаметrické metody: test Mann-Whitneyův pro 2 nezávislé výběry, test Wilcoxonův pro 2 závislé výběry a Spearmanův koeficient korelace.

VÝSLEDKY

Předoperační nálezy rhegmatogenních amocií zahrnovaly tři typy odchlípení: stará amoce dolní poloviny 2x, totální amoce 28x a triangulární syndrom 7x. U všech amocií byl již před operací patrný vyšší stupeň PVR: obě amoce dolní poloviny ve stádiu CP2, 10 totál-

ních amocií CP3 (navíc jedna z nich s ablací chorioidey), zbylých 18 totálních amocií CP4 a 7 triangulárních syndromů CA4.

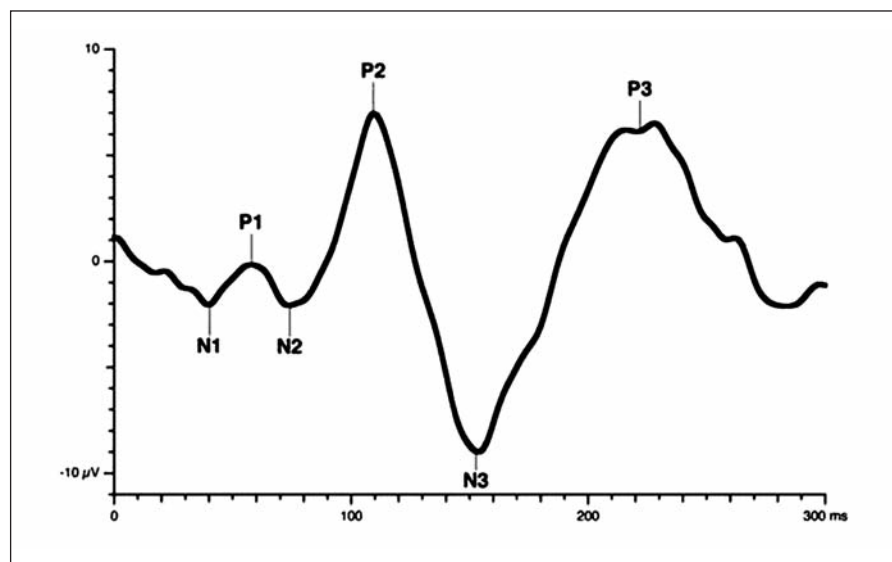
Triangulární syndrom byl operován pouze jednou. Jednalo se o 14letého pacienta, jehož vstupní zraková ostrost byla incerta a výsledný vizus 0 (bez světlocitu).

Operační zákrok podstoupilo 23 z 37 pacientů (62 % z celého souboru), u zbylých 14 očí nebylo vzhledem k tíži nálezu velmi pokročilé amoce operační řešení indikováno, viz tab. 1. Operace byla „předčasně ukončena“ pouhou instalací plynové tamponády u 4 pacientů (pouze symptomatická plynová tamponáda k zábraně časné pooperační hypotonie), jinak měli všichni operovaní pacienti aplikovanou silikonovou nitrooční tamponádu. V jednom případě došlo po PPV provedené bez silikonové tamponády k následné atrofii bulbu.

Plný anatomický úspěch (ležící sítnici na konci sledovací doby) mělo 14 očí (61 % z operovaných pacientů, 38 % z celého souboru). Příklad takového průběhu uvádíme na obr. 2–4. U 5 očí došlo z důvodu lokální reamocce v periferii pouze ke stabilizaci nálezu (22% operovaných očí, 14 % z celého souboru).

Vstupní zraková ostrost celého souboru se pohybovala v rozmezí: 20/160 až 0 (bez světlocitu), s mediánem na úrovni správné projekce světla (certa). Nejlépe korigovaná zraková ostrost (BCVA) na konci sledovací doby všech očí je: 20/100 až 0 (medián = certa). Hodnoty BCVA v podskupině operovaných očí se statisticky významně po operaci zvýšily (Wilcoxon $p = 0,036$).

Funkční hodnoty měřené pomocí F-VEP (tab. 2) byly porovnávány oproti normálnímu vzorku (tab. 3) a operovaná podskupina proti neoperované podskupině. Mezi



Obr. 1 Normální nález F-VEP

všemi pacienty s amocí a kontrolou se ze sledovaných parametrů F-VEP odlišovaly statisticky významně hodnoty latence ($p = 0,034$) a amplitudy ($p = 0,002$) vlny P2.

Mezi operovanými pacienty a kontrolou se ze všech sledovaných parametrů statisticky lišila pouze amplituda P2, která byla nižší, než v normálním vzorku ($p = 0,024$). U neoperované podskupiny byly oproti normální populaci statisticky významně horší i hodnoty latence vlny P2 ($p = 0,008$), amplitudy vlny P2 ($p = 0,013$) a latence vlny N3 ($p = 0,045$).

Nepodařilo se ale prokázat, že by se hodnoty latence N2, P2, N3 a amplitudy P2 na zvolené hladině významnosti statisticky významně lišily mezi operovanými a neoperovanými nemocnými.

A také jsme nezjistili statisticky význam-

nou korelaci mezi BCVA před (a ani po operaci) a F-VEP u operovaných očí.

DISKUSE

Cílem této práce je zhodnotit výsledky operačního zákroku u velmi pokročilých rhytmogenních amocí a pokusit se také zjistit, zda vstupní zraková ostrost, či F-VEP, mohou napomoci ve stanovení indikace k operačnímu řešení, nebo naopak odhalit pacienty, kde již operace smysl nemá. Pokud je jednou stanovena indikace k operaci, navrhujeme použít nitrooční tamponádu silikonovým olejem, navzdory třeba i neřešitelnému peroperačnímu ná-

lezu. Silikonový olej má potenciál v zabránění nástupu atrofie bulbu a tento je pak alespoň „kosmeticky funkční“.

Anatomický úspěch operačního řešení velmi pokročilé amoce je možný. V našem souboru se podařilo přiložit sítnici v 61 % operovaných očí (38 % ze všech pokročilých amocí). Na konci sledovací doby měli všichni pacienti silikonovou tamponádu, jejíž evakuace nebyla plánována. Obvykle se úspěšnost operace nekomplikované amoce (v závislosti na použité technice) pohybuje mezi 85 až 95 procenty po prvním zákroku. Zbývající případy potom vyžadují následné operace [7]. Nižší úspěšnost přiložení v našem sledování si vysvětlujeme pokročilostí nálezů, zejména PVR.

Funkce sítnice se sice dle BCVA statisticky významně zlepšila (Wilcoxon $p = 0,036$),

Tab. 1 Seznam pacientů

číslo pacienta	věk v době amoce	BCVA vstupní	BCVA vstupní číselně	typ amoce	BCVA na konci sledování	BCVA konečná číselně	typ operace
1	45	incerta	0,0013	triangulární sy	incerta	0,0013	neoperováno
2	79	incerta	0,0013	totální	0,00	0,00	PPV + plyn (infaustní)
3	18	incerta	0,0013	totální	pohyb certa	0,0020	PPV + SO
4	84	pohyb certa	0,0020	totální	incerta	0,0013	PPV + SO
5	77	pohyb certa	0,0020	totální s ablací	pohyb certa	0,0020	neoperováno
6	31	incerta	0,0013	totální	incerta	0,0013	neoperováno
7	54	pohyb certa	0,0020	totální	0,13	0,13	PPV + SO
8	67	pohyb certa	0,0020	totální	pohyb certa	0,0020	PPV + SO
9	61	pohyb certa	0,0020	totální	pohyb certa	0,0020	PPV + SO
10	60	incerta	0,0013	totální	incerta	0,0013	neoperováno
11	25	0,125	0,125	totální	0,10	0,10	PPV + SO
12	14	incerta	0,0013	triangulární sy	0,00	0,00	PPV + SO
13	56	0,05	0,05	totální	0,10	0,10	PPV + SO
14	64	pohyb certa	0,0020	totální	incerta	0,0013	PPV + plyn (infaustní)
15	73	certa	0,0016	totální	0,00	0,00	PPV + plyn (infaustní)
16	59	0,50	0,50	dolní polovina	0,10	0,10	PPV + SO
17	60	incerta	0,0013	totální	0,00	0,00	neoperováno
18	51	incerta	0,0013	totální	incerta	0,0013	PPV + SO
19	79	incerta	0,0013	totální	incerta	0,0013	neoperováno
20	23	incerta	0,0013	totální	incerta	0,0013	neoperováno
21	30	pohyb certa	0,0020	totální	0,02	0,02	PPV + SO
22	73	certa	0,0016	triangulární sy	certa	0,0016	neoperováno
23	17	incerta	0,0013	triangulární sy	incerta	0,0013	neoperováno
24	33	certa	0,0016	dolní polovina	incerta	0,0013	PPV + SO (retinektomie)
25	26	pohyb certa	0,0020	totální	0,03	0,03	FAKO+IOL, PPV + SO
26	72	certa	0,0016	totální	certa	0,0016	neoperováno
27	58	incerta	0,0013	triangulární sy	incerta	0,0013	neoperováno
28	66	0,02	0,0200	totální	0,20	0,20	PPV + SO
29	61	pohyb certa	0,0020	totální	0,04	0,04	PPV + SO
30	74	certa	0,0016	totální	certa	0,0016	PPV + SO
31	87	incerta	0,0013	totální	0,01	0,01	PPV + SO
32	72	pohyb certa	0,0020	totální	0,02	0,02	FAKO+IOL, PPV + SO
33	41	certa	0,0016	totální	incerta	0,0013	PPV + plyn (infaustní)
34	75	incerta	0,0013	totální	incerta	0,0013	neoperováno
35	64	0,02	0,02	totální	0,03	0,03	PPV + SO
36	33	0,00	0,00	triangulární sy	0,00	0,00	neoperováno
37	67	incerta	0,0013	triangulární sy	incerta	0,0013	neoperováno

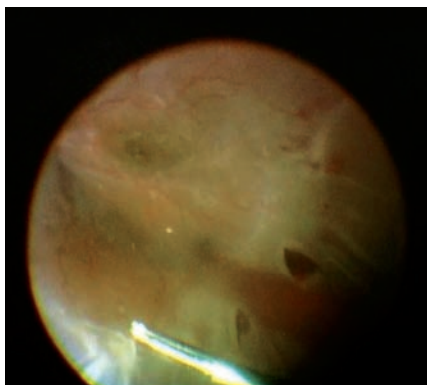
Tab. 2 Funkční hodnoty měřené pomocí F-VEP

pacient	Sledované parametry F-VEP			
	latence (ms)			amplituda (µV)
	N2	P2	N3	P2
1	90	115	141	13,7
2	77	95	121	6,4
3	86	102	115	7,4
4	76	91	110	5,5
5	94	118	160	14,6
6	85	114	179	9,8
7	103	126	149	8,1
8	88	114	160	9,1
9	116	141	201	10,9
10	74	90	104	1,6
11	93	113	135	2,3
12	82	100	129	6,6
13	101	128	143	7,8
14	77	91	130	2,7
15	84	119	156	10,7
16	95	117	140	5,6
17	79	96	128	8,9
18	98	130	154	11,3
19	109	133	156	12,3
20	76	93	156	3,3
21	88	116	154	4,7
22	76	93	132	6,8
23	85	118	160	12,2
24	112	128	147	1,3
25	74	121	160	12,3
26	108	123	130	5,1
27	84	113	160	5,6
28	94	123	159	13,4
29	103	132	181	4,2
30	97	110	141	2,5
31	75	99	128	9,7
32	96	128	200	10,1
33	84	105	133	8,6
34	100	112	126	2,1
35	90	106	116	3
36	38	87	138	7,4
37	112	127	149	0,7

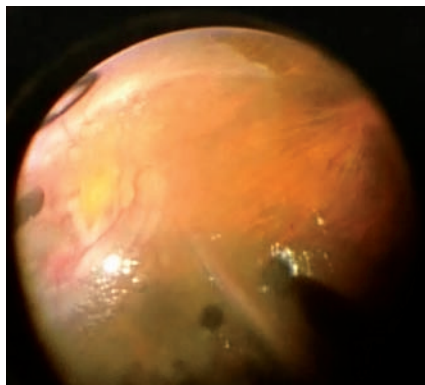
13	91	126	160	13,8
14	83	118	143	15,7
15	88	117	141	16,5
16	104	125	157	9,15
17	86	104	119	2,24
18	75	126	160	31
19	108	130	192	12,5
20	92	124	152	8,43
21	93	134	169	6,16
22	92	111	142	9,17
23	100	133	167	6,76
24	89	125	161	9,07
25	91	117	129	7,72
26	112	135	168	5,39
27	85	114	148	13,5
28	95	124	155	22,6
29	101	134	167	14,9
30	77	105	153	8,73
31	95	128	159	6,74
32	82	123	176	8,76
33	102	117	146	4,8
34	94	125	172	16,7
35	96	126	147	10,5
36	86	119	144	9,69
37	95	129	171	19,6
38	90	120	147	12,2
39	95	117	180	13,4
40	102	127	172	7,88
41	101	131	160	10,4
42	90	112	153	12,4
43	91	123	146	11,5
44	95	139	198	25,9
45	94	145	171	35
46	98	118	159	8,45
47	99	128	156	11,5
48	120	159	222	6,7
49	137	168	198	11,8
50	102	121	139	8,7
51	105	148	234	12,9
52	132	158	245	6,64
53	89	120	169	12,3
54	122	149	198	10,9
55	118	152	195	12
56	76	87	98	3,4
57	76	87	97	6,2
58	102	141	161	15,4
59	107	151	179	19,7
60	97	145	169	5,34
61	97	131	160	7,12
62	65	95	138	13
63	68	114	164	20,1
64	81	120	154	11
65	84	112	166	12,5
66	74	111	143	38,6
67	93	120	171	9,21
68	69	117	156	18,3
69	95	130	154	10,3
70	100	129	180	16
71	84	133	176	25,1
72	67	127	173	9,17
73	80	136	212	26,2
74	74	127	172	13,7

Tab. 3

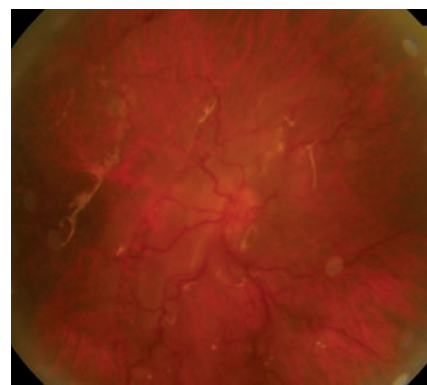
proband	Normální hodnoty F-VEP			
	latence (ms)			amplituda (µV)
	N1	P1	N3	P1
1	92	123	177	17,9
2	82	123	176	8,76
3	50	64	100	14,6
4	94	145	171	35
5	100	112	122	4,37
6	111	143	167	4,31
7	87	118	132	6,6
8	66	96	137	17,2
9	88	118	145	19,5
10	93	124	160	4,72
11	91	123	146	11,5
12	82	125	160	21,3



Obr. 2 Snímek z peroperačního videa: Totální amoce pravého oka se nepřikládá pod dekalinem, rigidní PVR lze jen s obtížemi odstranit pinzetou, ekvatoriální trhliny jsou prakticky v každém čísle



Obr. 3 Snímek z peroperačního videa (z pohledu chirurga): retina je ošetřena 360st retinotomií, výměna dekalinu za silikonovou tamponádu, retina kolem papily a v makulopapilárním svazku je foliovaná, makula distopicky rotována dolů



Obr. 4 Pooperační nález po 1 měsíci od operace, retina leží, přetrvává její nařasení kolem papily, centrální krajina je distopicky uložena pod papilou, BCVA = 0,02

nicméně zrakové funkce se stejně pohybovaly na nízkých úrovních. V jednom případě šlo o střední slabozrakost, jinak se pacienti pohybovali na úrovni praktické nevidomosti, či hůře (Klasifikace zrakového postižení dle Světové zdravotnické organizace). Nízká BCVA u amocí je dána základním onemocněním oka a degenerací neuroretiny při delším trvání odchlípení. Odchlípení sítnice může také vyvolat progresivní pokles vrstvy nervových vláken RNFL [3].

Literární údaje o operačním úspěchu u velmi pokročilých amocí jsou skromné a obsahují prakticky jen dvě větší práce

z poloviny minulého století [1, 6], proto stran predikce operačního úspěchu komentujeme naše výsledky a empirické zkušenosti. Zraková ostrost před a po zákroku (u operovaných očí) nekorelovala s parametry F-VEP a tyto funkční výsledky u operovaných a u neoperovaných nebyly statisticky významně odlišné. Nebyla tedy nalezena korelace BCVA a F-VEP ani v závažnosti předoperačně narušených zrakových funkcí, ani při zlepšení v pooperační době. F-VEP tedy není vhodným markerem pro stanovení indikace k výkonu, či k jeho prognostice a nelze te-

dy tuto techniku použít pro odlišení operabilních a neoperabilních nálezů. Nízké hodnoty F-VEP nám pouze potvrdí, že kdekoliv v průběhu zrakové dráhy je nějaký problém.

Vzhledem k našim klinickým zkušenostem doporučujeme důkladně zvážit vhodnost operačního řešení rhegmatogenní amoce s nižším vizem než je pohyb, certa, pokud je doba trvání (často velmi subjektivní údaj) delší jak 3 měsíce a při anatomickém nálezu kontraktilní přední PVR, která je obtížně řešitelná už jen z důvodu problémů při zavedení infuze.

LITERATURA

1. **Garkavi, RA., Bogoslovskii, Al.:** Surgical therapy of old retinal detachment., *Vestn Oftalmol*, 1959; 72(1): 18–26.
2. **Grover, S., Fishman, GA., Anderson, RJ., et al.:** Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 years and older. *Ophthalmol*, 1999, 106(9): 1780–1785.
3. Kanakis, M., Georgalas, I., Koutsandrea, C.: RNFL damage after treatment for retinal detachment., *Invest Ophthalmol*. 2013; 54(7): 5027.
4. **Langrová, H., Kyprianou, G., Rozsival, P.:** Nové metody testování zrakové ostrosti, *Trendy soudobé oftalmologie IV*, Praha, Galén, 2007; 75–98.
5. **Lean, J., Irvine, A., Stern, W. et al.:** Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the silicone study., *The Silicone Study Group. Ophthalmology*, 1989; 96: 765–771.
6. **Nelson, F.:** Old retinal detachment., *Am J Ophthalmol*. 1950; 33(11): 1799–1800.
7. Schaal, S., Sherman, MP., Barr, CC., Kaplan, HJ.: Primary retinal detachment repair: comparison of 1-year outcomes of four surgical techniques. *Retina*, 2011; 31(8): 1500–1504.