

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

komponenter) må formodes at skabe et ekstraordinært fjendtligt mikromiljø.

Det er klart, at det for den enkelte patient er ligegyldigt, hvorvidt en påtænkt revision skyldes komponentsvigt af den ene eller den anden art. For alloplastikkirurgien som sådan er det imidlertid af vigtighed at afgøre, med hvilke komponenter man sikrer en total alloplastiks bedste overlevelse.

Nærværende studie understøtter hermed den internationale litteraturs påvisning af, at ucementerede titaniumfemurkomponenter kan måle sig med og formentlig overgå anvendelse af cementerede komponenter til yngre patienter.

Korrespondance: *Steffen Jacobsen*, Baneledet 17, DK-2830 Virum.
E-mail: sjac@dadlnet.dk

Antaget: 3. september 2004

Interessekonflikter: One or more of the authors has received or will receive benefits for personal or professional use from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this article.

This article is based on a study first reported in *Acta Orthop Scand* 2003;74:375-9.

Litteratur

- Ahnfelt L, Herberts P, Malchau H, Andersson GBJ. Prognosis of total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1990;61(suppl 238).
- Jones LC, Hungerford DS. Cement disease. *Clin Orthop* 1987;225:192-206.
- Dansk Hoftealloplastik Register, Årsrapport. Århus: Århus Universitetshospital, 2001.
- Havelin HI, Engsaeter LB, Espehaug B et al. The Norwegian Arthroplasty Register: 11 years and 73.000 arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 2000;4:337-53.
- Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 1969;51:737-55.
- Gruen TA. »Modes of failure« of cemented stem-type femoral components. *Clin Orthop* 1979;141:17-27.
- DeLee JG, Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clin Orthop* 1976;121:20-32.
- Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA et al. Ectopic ossification following total hip replacement. *J Bone Joint Surg (Am)* 1973;55-A:1629-32.
- Cruz-Pardos A, Garcia-Cimbreno E. The Harris-Galante total hip arthroplasty: a minimum 8-years follow-up study. *J Arthroplasty* 2001;16:586-97.
- Inou S, Kubo T, Suehara H et al. A 10 to 13 years follow-up study of Harris-Galante Type prosthesis in total hip arthroplasty. *J Orthop Sci* 2000;5:561-6.
- Kim YH, Kim JS, Cho SH. Primary total hip arthroplasty with a cementless porous-coated anatomic total hip prosthesis: 10-12 year results of prospective and consecutive series. *J Arthroplasty* 1999;14:338-48.
- Malchau H, Wang YX, Kärrholm J et al. Scandinavian multicenter porous coated anatomic total hip arthroplasty study. *J Arthroplasty* 1997;12:133-48.
- Thanner J, Kärrholm J, Malchau H et al. Poor outcome of the PCA and Harris-Galante hip prostheses. *Acta Orthop Scand* 1999;70:155-62.
- D'Antonio JA, Capello WN, Manley MT et al. Hydroxyapatite coated implants. *Clin Orthop* 1997;344:124-38.
- Hozack W, Gardiner R, Hearn S et al. Taperloc femoral component. *J Arthroplasty* 1994;9:489-93.
- Mallory TH, Head WC, Lombardi AV Jr. et al. Clinical and radiographic outcome of a cementless, titanium, plasma spray-coated total hip arthroplasty femoral component. Justification for continuance of use. *J Arthroplasty* 1996;11:653-60.
- McLaughlin JR, Lee KR. Total hip arthroplasty in young patients. *Clin Orthop* 2000; 373: 153-63.
- Mulliken BD, Bourne RB, Rorabeck CH et al, Nayak N. A tapered titanium femoral stem inserted without cement in a total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 1996;78:1214-25.
- Mauerhan DR, Mesa J, Gregory AM et al. Integral porous femoral stem. *J Arthroplasty* 1997;12:250-5.
- Petersen MB, Poulsen IH, Thomsen J, Solgaard S. The hemispherical Harris-Galante acetabular cup, inserted without cement. *J Bone and Joint Surg (Am)* 1999;81-A:219-24.

Høj og stigende forekomst af kryptorkisme i Danmark

Læge Kirsten A. Boisen, læge Marko Kaleva, overlæge Katharina M. Main, læge Helena Virtanen, læge Anne-Maarit Haavisto, læge Ida Maria Schmidt, læge Marla Chellakooty, læge Ida Norgil Damgaard, læge Claudia Mau, overlæge Mikko Reunanen, professor Niels E. Skakkebak & professor Jorma Toppari

H:S Rigshospitalet, Afdeling for Vækst og Reproduktion, University of Turku, Departments of Physiology and Paediatrics, og Department of Paediatric Surgery, Finland

Resumé

Introduktion: I flere studier har man vist lavere sæd kvalitet og højere forekomst af testikelkræft i Danmark end i Finland. Da kryptorkisme (retentio testis) er en fælles risikofaktor, udførte vi et prospektivt kohortestudie for at belyse fødselsprævalensen af kryptorkisme i de to lande.

Materiale og metoder: I alt 1.068 danske (født i 1997-2001) og 1.494 finske (født i 1997-99) drenge blev rekrutteret prænatalt. Testiklernes placering blev bestemt med en standardiseret teknik. **Resultater:** Vi fandt kryptorkisme ved fødslen hos 9,0% (95% CI: 7,7-10,9%) i Danmark og 2,4% (1,7-3,3%) i Finland. Ved tremånedersalderen fandt vi kryptorkisme hos hhv. 1,9% (1,2-3,0%) og 1,0% (0,5-1,7%). Odds-ratio (Danmark vs. Finland) var 4,4 (2,9-6,7, $p < 0,0001$) ved fødslen og 2,2 (1,0-4,5, $p = 0,039$) i tremånedersalderen efter justering for konfoundere (fødselsvægt, gestationsalder, vægt for gestationsalder, maternal alder, paritet og fødselsmåde). Fødselsprævalensen af kryptorkisme blandt danske drenge med normal fødselsvægt var signifikant forhøjet i forhold til et fyre år tidligere kohortestudie (1,8% vs. 8,5%, $p < 0,001$).

Diskussion: Fundet af en høj og tilsyneladende stigende forekomst af kryptorkisme i Danmark er i overensstemmelse med vores hypotese om et testikulært dysgenesesyndrom, omfattende testikel-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

kræft, nedsat sædkvalitet og medfødte genitale malformationer. Disse tilstande udviser karakteristiske epidemiologiske og patogenetiske ligheder. Selv om genetiske faktorer delvis kunne forklare de geografiske forskelle, tyder stigningen i Danmark på, at også miljømæssige faktorer, herunder livsstil, kan være medvirkende.

Danske mænd har en høj og stigende forekomst af testikelkræft [1, 2], ligesom der er beskrevet lav og faldende sædkvalitet blandt danske mænd [3-5]. I flere studier har man fundet markante geografiske forskelle for disse sygdomme, og i Danmark har man en betydelig højere forekomst af mandlige reproduktionssygdomme end i Finland [1, 6]. Kryptorkisme (retentio testis) er en væsentlig risikofaktor for begge tilstande, og på basis af registerstudier er der også her fundet store geografiske variationer [7, 8]. Kryptorkisme anses ofte ved fødslen for at være en mindre betydningsfuld malformation, og den officielle registrering er af samme grund utilstrækkelig som kilde til at vurdere tidsmæssige og geografiske trends [9]. Vi udførte derfor et synkroniseret og standardiseret kohortestudie for at bestemme prævalensen af kongenit kryptorkisme i Danmark og i Finland.

Materiale og metoder

Studiet blev udført ved Rigshospitalet og Turku Universitetshospital i Finland. Danske drenge blev rekrutteret via Rigshospitalet og Hvidovre Hospital. Studiet blev designet i tæt samarbejde imellem de to grupper, og rekruttering såvel som undersøgelsesteknik var fuldstændig standardiserede. For at mindske interobservervariationen blev grænsetilfælde undersøgt af to læger, og binationale workshopper blev afholdt med regelmæssige intervaller. En finsk læge arbejdede to år i Finland og et år i Danmark, hvilket yderligere muliggjorde tæt harmonisering af undersøgelsesteknik og klassificering af kryptorkisme.

Kvinder bosat i de valgte hospitalers optageområde blev konsekutivt rekrutteret i løbet af graviditeten. For at opnå veldefinerede populationer, inkluderedes kun familier, hvor begge forældre og bedsteforældre til det ufødte barn var født og opvokset i Danmark respektive Finland.

I alt 2.562 drenge (1.068 danske og 1.494 finske drenge) blev undersøgt kort efter fødslen og i tremånedersalderen. I Danmark blev alle drenge tillige undersøgt, da de var 18 måneder gamle, mens man i Finland kun undersøgte drenge med kongenit kryptorkisme og udvalgte kontrolpersoner i 18-månedersalderen. Ved præterm fødsel foregik undersøgelsen ved den forventede termin og igen tre og 18 måneder senere. Gestationsalderbestemmelse blev baseret på rutinemæssig ultralydundersøgelse i graviditetsuge 18-20, såfremt denne var tilgængelig. Hvis ikke, blev datoen for den sidste menstruation anvendt. Oplysning om fødselsvægt var tilgængelig via fødejournalen og vægt for gestationsalder (WGA) blev i Danmark udtrykt som afvigelse fra den forventede gennemsnitlige

WGA i procent [10]. Lille for gestationsalder (SGA) blev defineret som $\leq 22\%$, svarende til minus ca. to standarddeviationer (SD). Finske drenge blev defineret som SGA, hvis den aldersjusterede fødselsvægt var ≤ 2 SD i et kønsdifferentieret finsk referencemateriale [11].

Undersøgelsesteknikken var adapteret fra *Scorer* [12]. Testiklens endelige placering blev bestemt efter manipulation til den mest distale position, der kunne opnås ved et fast, men ikke forceret træk. Vi opdeltede kryptorkisme i følgende subtyper baseret på den kliniske klassifikation: nonpalpabel, inguinal, supraskrotal og højt skrotal. Den retraktile testikel kan trækkes til bunden af scrotum og forbliver der for en tid uden yderligere manipulation. Tilstanden, som skyldes muskelkontraktion, betragtes som en normalvariant og blev ikke inkluderet i materialet.

Studiet blev udført i henhold til Helsinki II-Deklarationen og godkendt af den lokale finske etiske komite, Den Videnskabssetiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner samt Datatilsynet. Forældrene afgav skriftligt informeret samtykke.

Statistisk analyse

SPSS for Windows 11.0 (Chicago, IL, USA) blev anvendt til den statistiske databehandling. Forskelle mellem grupper blev testet med Pearsons χ^2 -test eller Fishers eksakte test. 95% konfidensintervaller (CI) blev beregnet ved hjælp af »R« [13] og anført i parenteser. Odds-ratioer (OR) blev beregnet ved hjælp af logistisk regression via SAS-proceduren GENMOD (SAS 8.02, SAS Institute). OR for hver dikotomiseret variabel (**Tabel 1**) (fødselsvægt, gestationsalder og vægt for gestationsalder) blev indbyrdes justeret for de relevante konfoundere i modellen.

Resultater

Ved fødslen (den forventede termin ved præmaturitet) fandtes kryptorkisme hos 9,0% (95% CI: 7,3-10,9) af de danske drengebørn mod 2,4% (1,7-3,3%) af de finske drengebørn (**Figur 1**). I begge lande var den hyppigste form højt skrotale testes den mildeste form (Danmark: 78%, Finland: 46%).

I tremånedersalderen var forekomsten faldet til henholdsvis 1,9% (1,2-3,0%) og 1,0% (0,5-1,7%) blandt danske/finske drenge (**Figur 1**). Som følge af forskellig followup i de to lande kan tallene for 18-månedersundersøgelsen ikke umiddelbart sammenlignes. I Danmark havde 1,5% (0,8-2,5%) kryptorkisme ved 18-månedersundersøgelsen. I Finland beregnede vi punktprævalensen ved 18-månedersundersøgelsen på baggrund af antallet af drenge undersøgt ved fødslen. Ti ud af 1.455 (0,7%) var persisterende kryptorke, to drenge fik foretaget orkiopexi for 18-månedersundersøgelsen, og to drenge havde reascensus. Punktprævalensen var således 1,0% (0,5-1,6%).

Spontan postnatal descensus inden for tre måneder fandt sted hos 78% af de danske og 54% af de finske drenge. Den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Prævalens (%) og risiko for kryptorkisme (odds-ratio) ved den forventede termin for finske og danske drenge, opdelt på fødselsvægt (FV), gestationsalder (GA) og vægt for gestationsalder (WGA).

	Antal kryptorkisme/ antal undersøgte		Prævalens %		Odds-ratio (95%)
	Danmark	Finland	Danmark	Finland	Danmark/Finland ^a
FV<2.500 g	9/40	5/29	22,5	17,2	1,5 (0,4-5,5) ^b
FV≥2.500 g	85/1006	30/1426	8,4	2,1	4,8 (3,0-7,5) ^b
GA<37 uger	13/60	4/61	21,7	6,6	3,8 (1,1-12,7) ^c
GA≥37 uger	81/986	31/1394	8,2	2,2	4,3 (2,8-6,7) ^c
WGA<-2 SD	6/39	2/26	15,4	7,7	2,2 (0,4-12,5) ^d
WGA≥-2 SD	88/1007	33/1429	8,7	2,3	4,5 (2,9-7,0) ^d

a) Finland blev betragtet som reference, i.e. OR=1/00

b) Justeret for gestationsalder, SGA (±), maternel alder, paritet og fødselsmåde

c) Justeret for fødselsvægt, SGA (±), maternel alder, paritet og fødselsmåde

d) Justeret for fødselsvægt, gestationsalder, maternel alder, paritet og fødselsmåde

Fødselsvægt (g), gestationsalder (dage), maternel alder (år) og paritet blev behandlet som

kontinuerte variable, fødselsmåde som en klassevariabel og SGA dikotomiseret (SGA vs. AGA-LGA)

Forkortelser: SGA: lille for gestationsalder, AGA: passende for gestationsalder,

LGA: stor for gestationsalder.

gennemsnitlige sandsynlighed for descensus pr. person pr. måned var 0,26 i de første tre levemåneder og 0,03 fra 3- til 18-måneders-alderen i Danmark. Dette betyder, at en dansk dreng med kryptorkisme havde en gennemsnitlig sandsynlighed for descensus på 0,26 hver måned i de første tre levemåneder, men kun 0,03 pr. måned i de efterfølgende 15 måneder. De tilsvarende finske tal var 0,18 og 0,01.

I Danmark havde 7% med en fødselsvægt >3.500 g kryptorkisme, og vi fandt stigende prævalens af kryptorkisme med faldende fødselsvægt i begge lande. Drenge med fødselsvægt <2.500 g havde signifikant hyppigere kryptorkisme end drenge med fødselsvægt ≥2.500 g, relativ risiko (RR) 2,7 i Danmark (95% CI 1,4-4,9, p=0,007), RR 8,2 i Finland (3,4-19,6, p<0,001) (Tabel 1). Tre måneder senere var de danske tal faldet til 5,4% (to ud af 37) mod 1,8% (17 ud af 945), RR 3,0 (0,7-12,5, p=0,12) og de tilsvarende finske rater til 6,1% (2 ud af 33) mod 0,9% (12 ud af 1.374), RR 6,9 (1,6-29,8, p=0,041).

Præmature drenge havde signifikant højere forekomst af kryptorkisme ved den forventede termin end drenge født til termin. I Danmark var den relative risiko 2,6 (1,6-4,5, p<0,001), i Finland var den 2,9 (1,1-8,1, p=0,055) (Tabel 1). Ved tremånedersundersøgelsen var tallene faldet til henholdsvis 3,5% (to ud af 57) hos præmature og 1,8% (17 ud af 925) hos mature, RR 1,9 (0,5-8,1, p=0,4) i Danmark, mens de finske tal var faldet til hhv. 4,6% (tre ud af 65) og 0,8% (11 ud af 1.342), RR 5,6 (1,6-19,7, p=0,024).

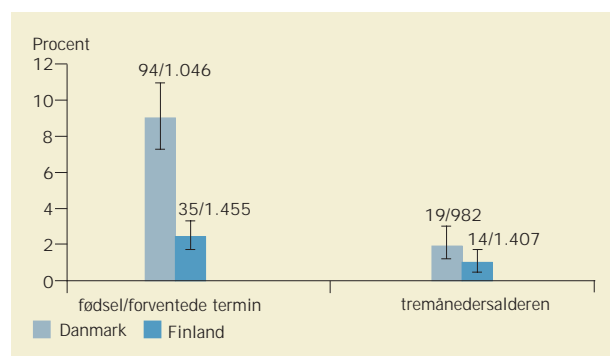
Vi fandt i begge lande en tendens til højere forekomst af kryptorkisme blandt SGA-drenge ved fødslen, RR 1,8 (0,8-3,8, p=0,15) i Danmark og RR 3,3 (0,8-13,2, p=0,076) i Finland.

Samlet havde danske drenge en højere risiko for kryptorkisme end finske drenge, såvel ved den forventede termin (OR 4,0 (2,7-6,0, p<0,0001)) som i tremånedersalderen (OR 2,0 (1,0-3,1, p=0,057)). Efter justering for fødselsvægt, gestationsalder, SGA, paritet, maternel alder og fødselsmåde fandt vi en OR på 4,4 (2,9-6,7, p<0,0001) ved fødslen og 2,2 (1,1-4,6, p=0,032) i tremånedersalderen. Vi fandt en særlig høj OR

ved fødslen blandt danske drenge med normal fødselsvægt (p<0,0001), fødsel til termin (p<0,0001) og normal vægt for gestationsalder (p<0,0001) sammenlignet med finske drenge (Tabel 1). Ved tremånedersundersøgelsen var OR fortsat signifikant forhøjet blandt danske drenge med normal fødselsvægt (OR 2,4 (1,1-5,1, p=0,028)) og fødsel til termin (OR 2,8 (1,2-5,7, p=0,02)).

Diskussion

I dette standardiserede binationale studie fandt vi en overraskende høj prævalens af kongenit kryptorkisme i Danmark, signifikant højere end i Finland. Fundet er interessant i relation til andre aspekter af mandlig reproduktiv sundhed, idet der ses en høj og stigende incidens af testikelcancer blandt danske mænd, hvorimod forekomsten er meget lav blandt finske mænd [1, 2]. I en nyere sammenligning af sædkvalitet blandt yngre mænd i det nordisk-baltiske område dokumenterede man tilsvarende signifikant højere sædcellekonzentration blandt finske mænd end blandt danske [6]. Kryptorkisme er en vigtig risikofaktor for begge tilstande, og vi viser her en analog geografisk forskel.



Figur 1. Prævalensen (%) af kongenit kryptorkisme i Danmark og Finland ved den forventede termin og i tremånedersalderen. Antal cases/antal undersøgte er angivet i kolonnerne. 95% konfidensinterval er angivet med Error bars.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

I et stort kohortestudie fra slutningen af 1950'erne undersøgte *Buemann et al* 2.700 drenge født på Rigshospitalet [14]. Vores fund tyder på, at der har været en markant stigning i forekomsten af kongenit kryptorkisme blandt drenge med normal fødselsvægt (>2.500 g) (1,8% i 1959-1961 mod 8,5% i 1997-2001, $p < 0,001$). Den beskrevne stigning svarer til eksisterende britiske kohortedata: I 1984-1988 var fødselsprævalensen af kryptorkisme steget med 35% i forhold til tilsvarende kohortedata fra de sene 1950'ere [12, 15]. I adskillige studier har man rapporteret om et tilsvarende fald i sædkvalitet parallelt med en stigning i hyppigheden af testikelkræft [1, 16].

De fleste tilfælde af kryptorkisme er uden kendt ætiologi, men lav fødselsvægt, præmaturitet og andre medfødte misdannelser er kendte risikofaktorer [17, 18]. Også vi fandt, at lav fødselsvægt og præmaturitet øgede risikoen for kryptorkisme i begge lande til trods for, at den kliniske undersøgelse blev udskudt til den forventede termin.

Epidemiologiske og kliniske korrelationer mellem reproduktive sygdomme som subfertilitet, testiscancer og kryptorkisme sandsynliggør eksistensen af ætiologiske og patogenetiske sammenhænge imellem disse tilstande. Vi har tidligere navngivet dette testikulært dysgenese-syndrom (TDS) [19]. Genetiske faktorer spiller formentlig en rolle for den geografiske variation. Det er dog mere sandsynligt, at den hastige stigning i prævalensen i Danmark er tegn på betydningen af eksogene faktorer såsom livsstil og miljømæssige faktorer.

Korrespondance: *Kirsten A. Boisen*, Afdeling for Vækst og Reproduktion, GR-5064, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-Mail: boisen@rh.dk

Antaget: 27. august 2004

This article is based on a study first reported in the *Lancet* 2004;363:1264-9. Reprinted with permission from Elsevier. The translation was done with permission of Elsevier, however, the translation has not been reviewed by Elsevier prior to printing.

Acknowledgments: We thank the participating families, without whom this study could not have been accomplished. We appreciate the skilled help of our assistants (nurses and students), and we thank our colleagues in the Obstetrics and Gynaecology Clinics at the University Hospital of Copenhagen and our colleagues at the Turku University Central Hospital for their collaboration. We also thank *Jørgen Holm Petersen* for his help with statistical analyses. This work was supported by The University of Copenhagen, The Danish Medical Research Council (no 9700833 and 9700909), Sven Andersens Fond, The Turku University Central Hospital, the Academy of Finland, and the European Commission (contracts BMH4-CT96-0314, QLK4-CT1999-01422, and QLK4-2001-00269). Part of the data were presented at the 4th International Symposium on Paediatric Andrology, Basel, Switzerland, November 10-11, 2000, and published as an abstract in *Hormone Res* 2001;55:54.

Litteratur

- Adami HO, Bergström R, Møhner M et al. Testicular cancer in nine Northern European countries. *Int J Cancer* 1994;59:33-8.
- Møller H. Trends in incidence of testicular cancer and prostate cancer in Denmark. *Hum Reprod* 2001;16:1007-11.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305:609-13.
- Jensen TK, Vierula M, Hjøllund NHI et al. Semen quality among Danish and Finnish men attempting to conceive. *Eur J Endocrinol* 2000;142:47-52.
- Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E et al. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod* 2000;15:366-72.
- Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I et al. East-West gradient in semen quality

- in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 2002;17:2199-208.
- Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Env Health Perspect* 1999;107:297-302.
- Toppari J, Kaleva M. Maldecensus testis. *Horm Res* 1999;51:261-9.
- Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001;7:282-6.
- Larsen T. Intrauterine growth restriction [disp]. København: Københavns Universitet, 2001.
- Pihkala J, Hakala T, Voutilainen P et al. Characteristic of recent fetal growth curves in Finland. *Duodecim* 1989;105:1540-6.
- Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605-9.
- ihake R, Gentleman R. R: a Language for data analysis and graphics. *J Comput Graph Stat* 1996;5:299-314.
- Buemann B, Henriksen H, Villumsen ÅL et al. Incidence of undescended testis in the newborn. *Acta Chir Scan* 1961(suppl 283):289-93.
- John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *Arch Dis Child* 1992;67:892-9.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000;108:961-6.
- Møller H, Weidner IS. Epidemiology of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999;10:352-4.
- Weidner IS, Møller H, Jensen TK et al. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 1999;161:1606-9.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.