

Gut beraten bei Erkältungen: Aktuelles über Vitamin C und D bis Zink

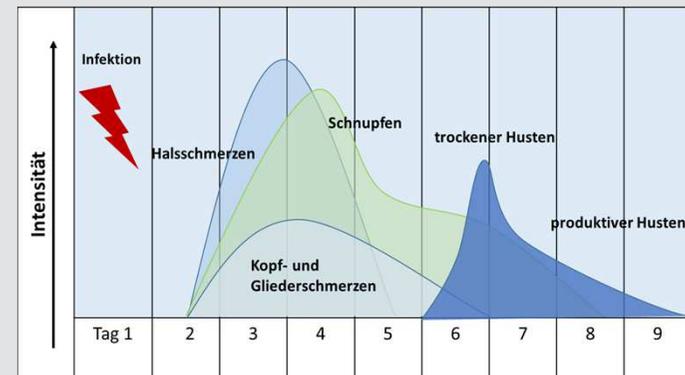
Referent: Dr. med. Jan-Christoph Wollmann

Global Medical Director
Wörwag Pharma GmbH & Co. KG



Die Erkältung

- Jährlich hat jeder Erwachsene ca. **2 bis 4 Erkältungen**
- Erkältungen werden durch Viren verursacht; hauptsächlich durch **Rhinoviren**
- Leitsymptome sind: **Halsschmerzen, Schnupfen, Kopf- und Gliederschmerzen und Husten**
- Durchschnittliche **Erkältungsdauer: 7-9 Tage**^{1,2}



Die erste Anlaufstelle bei Erkältungen ist meist die Apotheke!



1) Maggini et al. 2012 J In. Med. Res. 40:28-42. 2) Singh et al. 2013 The Cochrane library, Issue 6.

Das Immunsystem und Biofaktoren

- Wie alle Körperzellen müssen auch Immunzellen ausreichend mit Nährstoffen versorgt werden
 - Der Ernährungsstatus eines Menschen moduliert seine Immunkompetenz
- Eine effektive Immunabwehr ist ein Zeichen für eine gute Versorgung mit Makro- und Mikronährstoffen!

Verschiedene Mikronährstoffe wie **Zink**, **Vitamin C** und **Vitamin D** sind essentiell für die physiologische Funktion des Immunsystems!



Zinkorot® 25



Zink bei Erkältungen



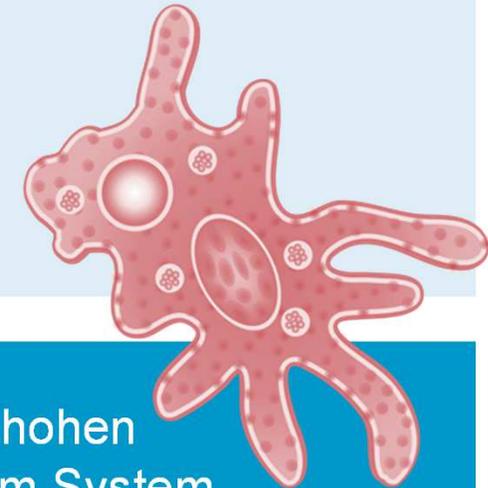
Zinkorot® 25



Zink – Daten und Fakten

Physiologische Bedeutung

- **Zweithäufigstes Spurenelement** im menschlichen Körper
 - Cofaktor oder integraler Bestandteil von über **300 Metalloenzymen**
 - Essentiell in der Regulation der Nukleinsäure- und Proteinsynthese
- Eine ausreichende Protein- und Nukleinsäuresynthese ist **Voraussetzung für alle Zellteilungs- und Wachstumsprozesse**



Zinkmangel macht sich zuerst an Zellsystemen mit hohen Zellteilungsraten wie Haut, Schleimhäuten, blutbildendem System und **Immunsystem** bemerkbar.

Zinkorot® 25



Zink – Daten und Fakten

Natürliche
Zinkquellen: Essen
Sie gerne Austern?



Gute Zinkquellen

(hoher Zinkgehalt und gute Bioverfügbarkeit)

Schlechte Zinkquellen

(geringer Zinkgehalt oder schlechte Bioverfügbarkeit)

Nahrungsmittel		mg Zink / 100 g	Nahrungsmittel		mg Zink / 100 g
Leber (Rind/Kalb)		5,0 – 6,0	Obst		0,05 – 0,3
Muskelfleisch		1,0 – 4,0	Gemüse	Linsen, Bohnen	3,0 – 5,0
Fisch & Meeresfrüchte	Hering, Lachs, Forelle	0,5 – 1,0		Sonstige Gemüse	0,2 – 0,3
	Sardinen	2,5 – 3,0	Getreideprodukte	Weizenkleie	8,0 – 10,0
	Austern	149,0		Haferflocken	3,5 – 7,0
	Krabben	5,0 – 15,0		Vollkornmehl	2,5 – 3,5
Milch, Joghurt, Quark		1,0 – 5,0	Nüsse		2,0 – 3,0

Zinkorot® 25



Zink – Daten und Fakten

Die Zinkaufnahme aus der Nahrung ist stark abhängig von deren Zusammensetzung.



Günstig

- **Aminosäurereiche Kost** tierischen Ursprungs
(In Verbindung mit Aminosäuren bleibt Zn in Lösung)
- **Organische Säuren**
(Zn bleibt in Lösung)



Ungünstig

- **Pflanzliche Phytinsäure** (bindet Zink, deshalb Zinkpräparate mit deutlichem Abstand vor dem Essen einnehmen!)
- **Phosphate** (komplexiert Zink)
- **Casein** (in Milchprodukten; komplexiert Zink)
- **Schwermetalle (Fe, Ca, Cu)**

Nur etwa **20% – 30%** des in der Nahrung vorhandenen Zinks sind tatsächlich verfügbar!¹

Der Bedarf von **7mg – 10mg** Zink pro Tag wird häufig nicht erreicht!²

1) Hahn, Ströhle, Wolters, Ernährung 3. Auflage 2016. 2) Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2. MRI 2008.

Zinkorot® 25



Zink – Daten und Fakten

Risikogruppen

- Schwangere/Stillende
- Kinder + Jugendliche in der Wachstumsphase
- Senioren
- Sportler
- Patienten mit chronischer Medikamenteneinnahme (z.B. Diuretika, Tetracycline, ACE-Hemmer, PPI)¹
- Veganer/ Vegetarier

+50% Bedarf !²
Zinkorot® 25 = vegan!

Mangelsymptome

- Appetitlosigkeit
 - Geschwächtes Geruchs- + Geschmackempfinden
 - Wundheilungsstörungen
 - Haarausfall
 - neurologische Störungen
 - **Beeinträchtigung der Immunfunktion**
- **Wiederkehrende Infekte!**



1) Gröber Arzneimittel und Mikronährstoffe 2. Auflage 2012 2) Hahn, Ströhle, Wolters, Ernährung 3. Auflage 2016.

Zinkorot® 25



Zink und Immunsystem

Positiver Effekt auf die Zellen des Immunsystems¹

- Zink ist essentiell für die Aktivierung des Thymushormons Thymulin, welches die Reifung der T-Lymphozyten reguliert
- Zink steigert die Anzahl an T-Lymphozyten²



Blockade von Rhinovirus-Rezeptoren³

- Zink blockiert die Andockstelle ICAM-1 des Virus an der Zellmembran



**Ein Zinkmangel verursacht eine eingeschränkte Immunantwort.¹
→ Dadurch erhöhte Infektanfälligkeit**

1) Dardenne et al. 2002 Zinc and immune function European Journal of Clinical Nutrition 56 Suppl 3, S20-S23.. 2) Barnett et al. 2016 Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T-cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AM J Clin Nutr; 103: 942-51 3) Novick et al. 1996 How does zinc modify the common cold? Medical Hypotheses 46, 295-302

Zinkorot® 25



Zink und das Immunsystem

Die Ergebnisse von 2 Meta-Analysen aus randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien zeigen:

Zink verkürzt die Erkältungsdauer signifikant; beim Vergleich von hochdosiertem (≥ 75 mg/Tag) vs. niedrigdosiertem Zink¹

Um diesen Effekt zu erzielen, sollte Zink in den **ersten 24 h** nach Einsetzen der ersten Erkältungssymptome eingenommen werden²



1) Science et al. Canadian Medical Association Journal 184 (10) 2012, E551-E561.
2) Singh et al. The Cochrane Library 2013, Issue 6.

Zinkorot® 25



Hohe Dosis, gute Bioverfügbarkeit

Zinkorot® 25 – Ihre Verkaufsargumente

- ⊕ **Hohe Dosis:** 25 mg Zink pro Tablette
- ⊕ **1 x täglich**
- ⊕ **Gute Bioverfügbarkeit:** Zink & Orotsäure
- ⊕ **Vegan und glutenfrei**

Die Nummer 1
in der Arzt-
verordnung!¹



Beratungstipp:

Zwischen der Einnahme von Tetracyclinen (Antibiotika) und Zinkpräparaten sollten mindestens 3 Stunden liegen¹

Vitamin C 1000

Vitamin C bei Erkältungen



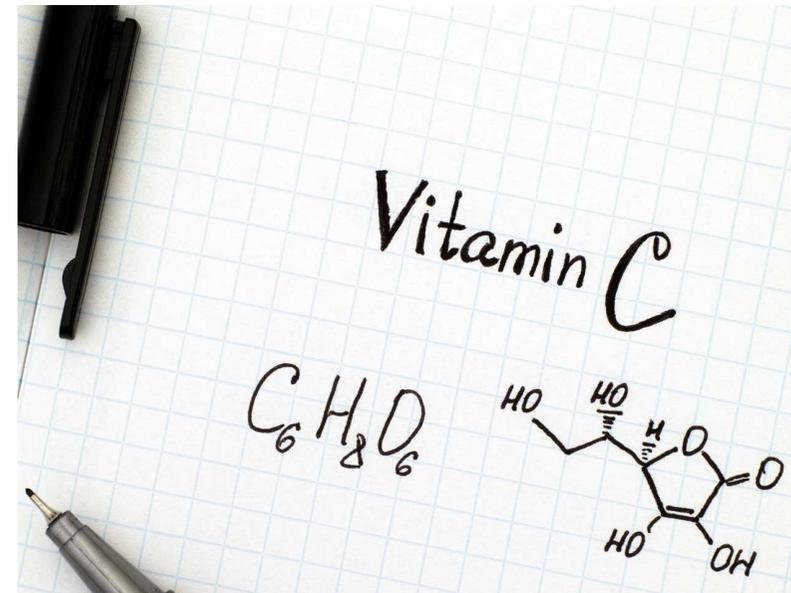
Vitamin C 1000



Vitamin C – Daten und Fakten

Physiologische Bedeutung

- Cofaktor von verschiedenen Enzymen, welche die Biosynthese von Kollagen und verschiedenen Neurotransmitter (z.B. Noradrenalin) katalysieren
- **Essentielles Antioxidans** im menschlichen Körper
- Schutz von Proteinen, Fetten und Nukleinsäuren vor Schädigung durch freie Radikale



Vitamin C 1000



Vitamin C – Daten und Fakten

Vitamin C-Bomben im Überblick

Nahrungsmittel	mg Vitamin C / 100 g ¹
Acerola Kirsche	1300
Hagebutte	1250
Paprika: gelb	294
Paprika: rot, grün	150
Orange, Zitrone	50
Fleisch, Rinder-, Schweineleber	145-185

Achtung! Zubereitungsverluste von durchschnittlich 30%.
Vitamin C ist hitzelabil, lichtsensitiv und reaktiv mit O₂.²

Der Bedarf von 100 mg bis 110 mg Vitamin C pro Tag wird häufig nicht erreicht!³



1) Souci, Fachmann, Kraut Nährwerttabellen 7. Auflage 2008 2) Hahn, Ströhle, Wolters, Ernährung 3. Auflage 2016 3) Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2, MKF 2000.

Vitamin C 1000



Vitamin C – Daten und Fakten

Risikogruppen

- Schwangere/Stillende
- Senioren
- Personen unter oxidativer Belastung (Raucher)
- Patienten mit chronischer Arzneimittelaufnahme (z.B. orale Kontrazeptiva, ASS, PPI, Tetracycline, Corticosteroide)¹

Mangelsymptome

- Rasche Ermüdbarkeit
- Kopfschmerzen
- Wundheilungsstörungen
- Zahnfleischbluten
- Verminderte Immunabwehr
→ **Wiederkehrende Infekte!**²



1) Gröber Arzneimittel und Mikronährstoffe 2. Auflage 2012 2)Hahn, Ströhle, Wolters Ernährung Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie 3. Auflage 2016

Vitamin C 1000

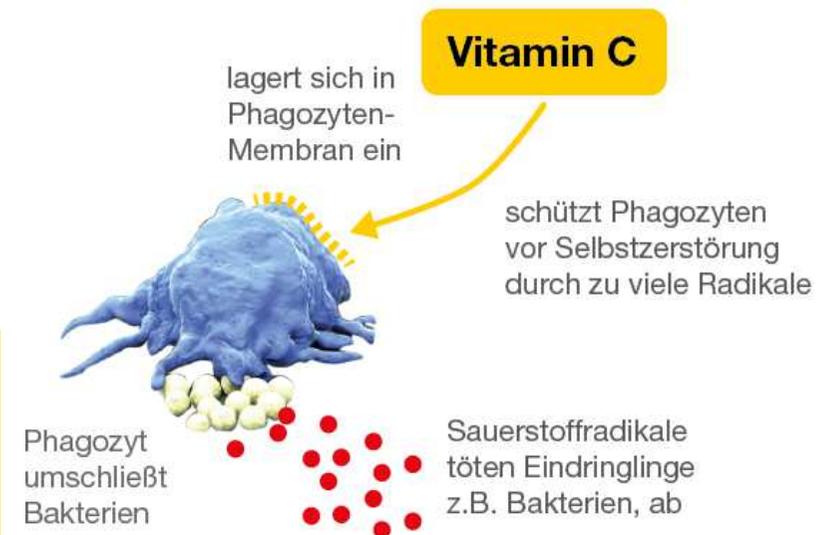


Vitamin C und das Immunsystem

Zellen des Immunsystems wie Phagozyten **akkumulieren Vitamin C** in hohen Konzentrationen.^{1,2}

→ **Schutz der Immunzellen vor Selbstzerstörung** durch freie Radikale, welche im Vorgang der Phagozytose für den Abbau der zu zerstörenden Zellen (Bakterien, Viren) gebildet werden.

Vitamin C ist essentiell für die Funktion des Immunsystems!



1) Hahn, Ströhle, Wolters, Ernährung 3. Auflage 2016. 2) Pietrzik, Golly, Loew Handbuch Vitamine 1. Auflage 2008.

Vitamin C 1000



Vitamin C und das Immunsystem

Randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie (n=168):
Prophylaktische Einnahme von 1000 mg Vitamin C/Tag in den Wintermonaten (60 Tage von Nov. bis Feb.)

1. **Signifikant Weniger Erkältungen** durch prophylaktische Vitamin C-Einnahme (37 vs. 50).
2. Wenn doch eine Erkältung aufgetreten ist:
→ Signifikant **Kürzere Dauer** von starken **Erkältungssymptomen** (1,8 vs. 3,1 Tage).

Van Straten M. et al. „Preventing the common cold with a vitamin c supplement: a double-blind, placebo-controlled survey“
Advances in Natural Therapy 19,3 (2002).



Vitamin C 1000



Die wirksame Kombination: Vitamin C + Zink

Randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie (n=94):
Therapeutische Einnahme von 1000 mg Vitamin C + 10 mg Zink/ Tag während einer Erkältung

Erkältungspatienten die eine Kombination aus Vitamin C + Zink einnahmen, hatten nach 5 Tagen signifikant **weniger Schnupfen** als Patienten, die ein Placebo bekamen (50% vs. 27% asymptomatische Patienten).

1) Maggini et al. 2012 The Journal of international medical research 40: 28-42
„A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold“.



Vitamin C 1000



Vitamin C – Das Kraftpaket

Vitamin C – Ihre Verkaufsargumente

- ⊕ **Effektive Hochdosis mit 1000 mg Vitamin C**
- ⊕ **1 x täglich**
- ⊕ **Glutenfrei**

Die Nummer 1
in der Arzt-
verordnung!¹



Vitagamma® D₃



Vitamin D und das Immunsystem



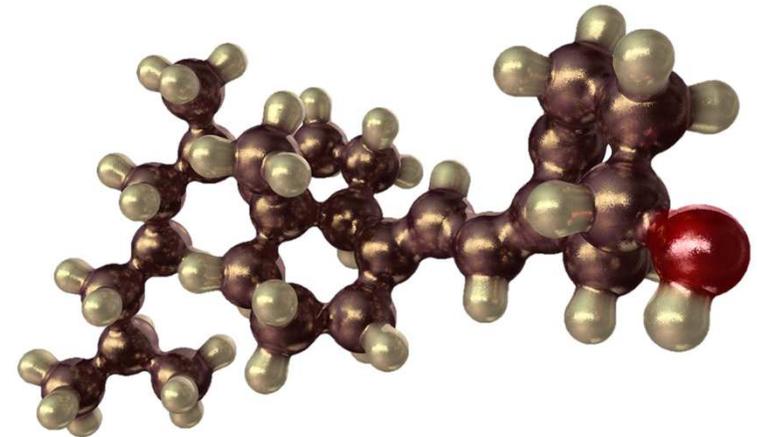
Vitagamma® D₃



Vitamin D – Daten und Fakten

Physiologische Bedeutung:

- Vitamin D ist das einzige Vitamin, welches auch vom Körper selbst durch Sonnenlicht gebildet werden kann
- Klassische Rolle im Knochenstoffwechsel
- Wichtig für die **Funktion des Immunsystems**. Vitamin D Rezeptoren in Zellen des Immunsystems vorhanden.
- Vitamin D fördert die Bildung von „körpereigenen Antibiotika“ (Cathelicidine, Defensine)



Vitagamma® D₃



Vitamin D – Daten und Fakten

Nahrungsmittel	µg Vitamin D / 100 g ¹
Milch / Milchprodukte	
Gorgonzola	1 µg
Sahne, Weichkäse	1 µg
Fette & Öle	
Lebertran	300 µg
Margarine	3 µg
Butter, Mayonnaise	1 µg
Fleisch	
Rinder-, Schweineleber	1-2 µg
Fisch	
Hering	27 µg
Lachs	17-22 µg

Um den Bedarf an tgl. 20 µg* Vitamin D über die Nahrung aufzunehmen, müsste man folgendes essen:

Seefisch	20 µg in 400 g
Milch	20 µg in 24 Liter
Hühnerei	20 µg in 16 Stück
Vollfettkäse	20 µg in 3 kg
Margarine	20 µg in 750 g
Leber	20 µg in 1 kg

* EFSA UL 100 µg/Tag²



1) Souci, Fachmann, Kraut Nährwerttabellen 7. Auflage.; 2) EFSA Journal 2012;10(7):2813 Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D

Vitagamma® D₃



Vitamin D – Daten und Fakten

DGE: Vitamin D–Spiegel und tägliche Zufuhr¹:

„Die **Zufuhr über die Ernährung** mit den üblichen Lebensmitteln **reicht nicht aus**, um den Schätzwert für eine angemessene Zufuhr bei fehlender endogener Synthese zu erreichen, der die gewünschte Versorgung (25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration) in Höhe von mindestens 50 nmol/l sicherstellt.*“

„Die Differenz muss über die endogene Synthese und/oder über die Einnahme eines Vitamin-D-Präparats gedeckt werden.“

Eine endogene Synthese ist in unseren Breitengraden von Oktober bis April jedoch nicht möglich!

82% der Männer und 91% der Frauen erreichen die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin D nicht!²

1) DGE Referenzwerte 2017. 2) Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2. MRI 2008. * führende Experten empfehlen 75 nmol/l → Vieth et al. 2011 Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml) Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 681–691

Vitagamma® D₃



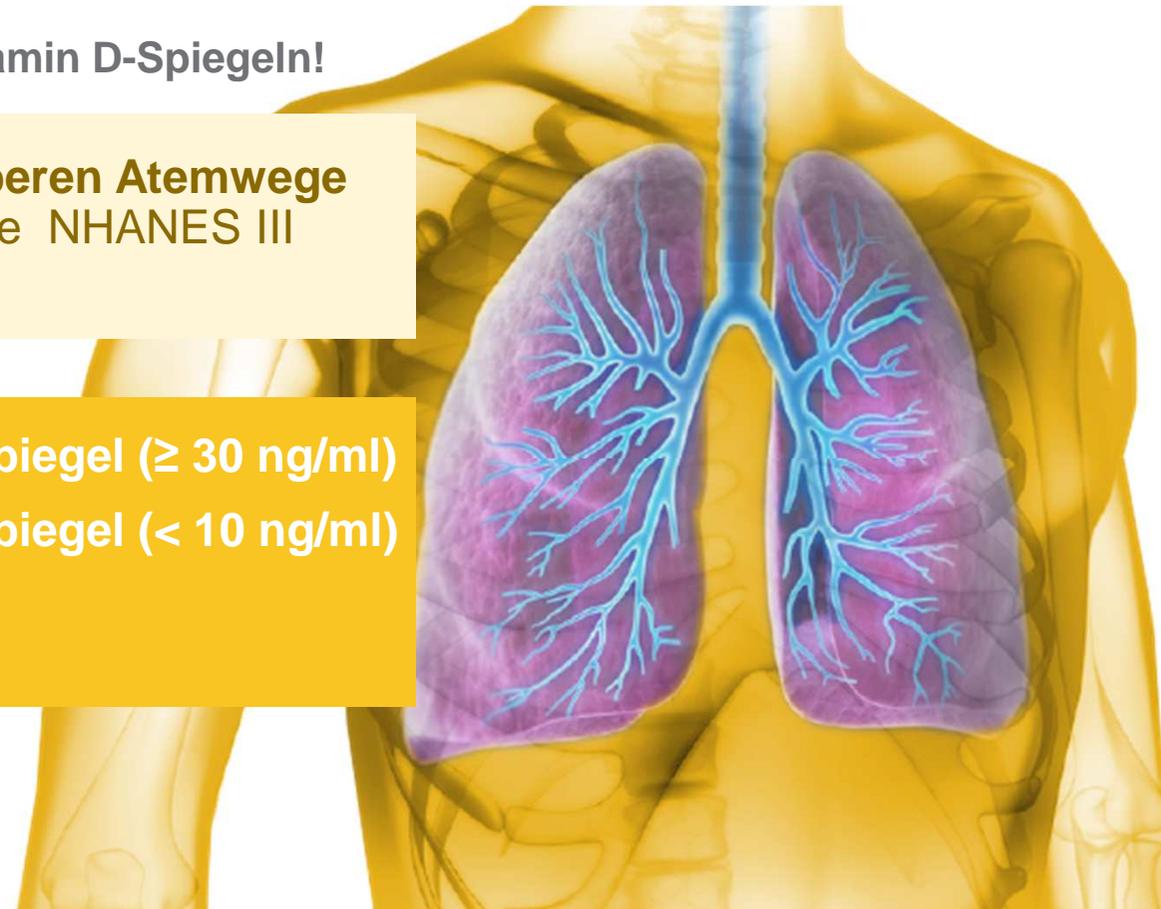
Vitamin D und das Immunsystem

Höheres Erkrankungsrisiko bei niedrigen Vitamin D-Spiegeln!

Vitamin D Spiegel und Infektionen der oberen Atemwege
Ergebnisse aus einer großen Kohortenstudie NHANES III
(n=18 000):

- 17 % Infektrate bei normalem Vitamin D-Spiegel (≥ 30 ng/ml)
 - 24 % Infektrate bei niedrigem Vitamin D-Spiegel (< 10 ng/ml)
- 1.36 OR (Risikosteigerung um 36 %)

Grinde AA et al.: Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and Nutrition examination survey. Arch Intern. Med 169, 4 (2009) 384-90.





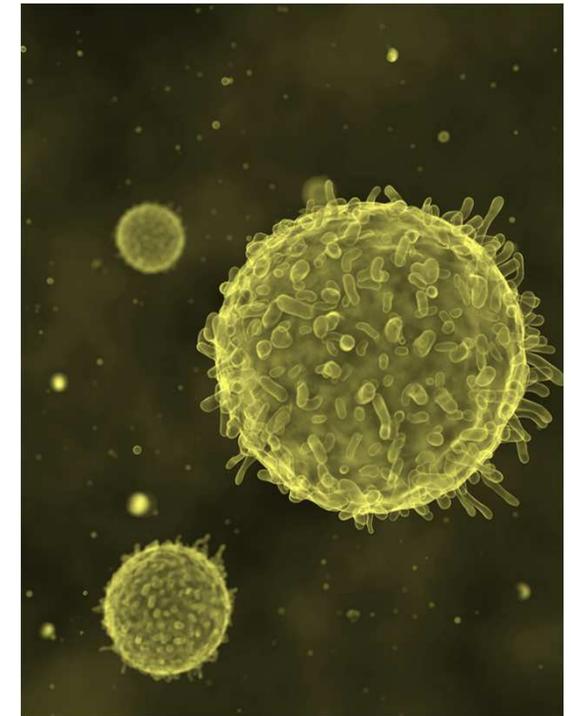
Vitamin D und das Immunsystem

Wie wirkt Vitamin D im Immunsystem?

Bildung von körpereigenen „Antibiotika“

- **Vitamin D fördert die Bildung von antimikrobiellen Peptiden** (Cathelicidine, Defensine) in Immunzellen wie Monozyten

- **Antibakterielle und antivirale Wirkweise nachgewiesen!**
 - **Auch von Epithelzellen in den oberen- und unteren Atemwegen werden diese antimikrobiellen Peptide gebildet.**
- **Schutz der Lunge vor Infektionen.**



Vitagamma® D₃

Breite Produktpalette – gute Compliance

Ihre Verkaufsargumente

- ⊕ **Gluten- und lactosefrei**
- ⊕ **Gut verträglich – leichte Einnahme**

Dosierung:

Vitagamma D₃: 1.000 I.E., 2.000 I.E., 5.600 I.E.
Vitagamma D₃ Duo: 1.000 I.E. + 150 mg Magnesium

Beratungstipp:
Da Vitamin D
fettlöslich ist,
empfiehlt sich die
Einnahme zu einer
Mahlzeit.



Fazit:

Wissenschaftlich gesicherte
Wirkung der 3 Biofaktoren
Zink, **Vitamin C** und **Vitamin D**
zur Prophylaxe von Erkältungen
sowie Linderung von Symptomen...

Zink:
Kann die
Erkältungsdauer
verkürzen

Vitamin C:
Weniger
Erkältungen und
verkürzte Erkäl-
tungsdauer

Vitamin D:
niedrigere
Infektrate



**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**

Pflichttexte:

Vitamin C 1000 Filmtabletten, Wirkstoff: Ascorbinsäure **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette Vitamin C 1000 enth.: 1000 mg Ascorbinsäure. Sonst. Bestandt.: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Vit.-C-Mangel, wenn ausreichende Zufuhr durch Ernährung nicht gesichert. Therapie v. Vit.-C-Mangel-Krankheiten. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. Ascorbinsäure od. einen d. sonst. Bestandt., Oxalat-Urolithiasis, Eisen-Speichererkrankungen (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie), erythrozytärer Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (bsp. Favismus). **Nebenwirkungen:** Sehr selten (<1/10.000) respiratorische u. cutane Überempfindlichkeitsreakt. Nähere Info s. Fachinfo! WÖRWAG Pharma GmbH & Co.KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen Stand: Mai 2014

Vitagamma® Vitamin D3 1.000 I.E. Tabletten. Zusammensetzung: *Arzneil. wirks. Bestandt.:* 1 Tabl. mit Bruchkerbe enth.: Wirkstoff: 10mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat: 0,025mg Colecalciferol (Vit. D3, 1000 I.E.), Gelatine, Saccharose (Ph.Eur.), Maisstärke, partiell hydriertes Sojaöl u. α -Tocopherol (Ph.Eur.) *Sonst. Bestandt.:* Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristall. Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Talkum u. langkettige Partialglyceride **Anwendungsgebiete:** Vorbeug. gg. Rachitis, Vorbeug. des Risiko eines Vit. D-Mangels bei Gesunden ohne Resorp.störung, unterstütz. Behandl. d. Osteoporose, Vorbeug. gg. Rachitis bei Frühgeborenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. Colecalciferol, Soja, Erdnuss od. sonst. Bestandt., Hypercalcämie u./od. Hypercalciurie, Neigung zur Bildung calciumhalt. Nierensteine, Pat. mit gestörter renaler Calcium- u. Phosphatausscheid., Behandl. mit Benzothiadiazin-Derivaten, immobil. Pat., Sarcoidose, Pseudohypoparathyreoidismus **Nebenwirkungen:** Abh. v. Dosis u. Behandl.dauer schwere u. lang anhaltende Hypercalcämie mit akuten (Herzrhythmusstör., Übelkeit, Erbrechen, psych. Sympt., Bewusstseinsstör.) u. chron. (vermehrter Harndrang, verstärkt. Durstgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nierensteinbildung, Nierenverkalkung, Verkalkung in Geweben außerh. d. Knochens) Folgen. In Einzelfällen tödl. Verläufe. Sehr selten (<1/10.000) allerg. Reakt. bei Sojaöl. Nähere Info. s. Fachinfo! Apothekenpflichtig. WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen. Stand: Juli 2015.

Vitagamma® D3 Duo 1.000 I.E. Vitamin D3 150 mg Magnesium. Nahrungsergänzungsmittel. **Zusammensetzung:** 1.000 I.E. Vitamin D3 und 150 mg Magnesium pro Tablette. Hinweis: Die angegebene empfohlene Verzehrmenge darf nicht überschritten werden. Nahrungsergänzungsmittel sollen nicht als Ersatz für eine ausgewogene, abwechslungsreiche Ernährung und gesunde Lebensweise verwendet werden. Apothekenexklusiv. – Frei von Gluten und Laktose –

Zinkorot® 25 Tabletten, Wirkstoff: Zinkorotat **Zusammensetzung:** *Arzneil. wirksamer Bestandt.:* 1 Tablette mit Bruchkerbe enthält: 157,36 mg Zinkorotat · 2 H₂O, entsprechend 25 mg bzw. 0,38 mmol Zink. Sonst. Bestandt.: Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K 30, Carmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Zinkmangelzuständen sofern sie durch übliche Ernährung nicht behoben werden können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Gastrointestinale Beschwerden in Form von abdominalen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Magenreizsymptomen. Zink kann nach längerfristiger Einnahme Kupfermangel verursachen. Nähere Informationen s. Fachinfo! Apothekenpflichtig. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen Stand: Juli 2014

Quellenangaben:

1. Maggini et al. 2012 „A Combination of High-dose Vitamin C plus Zinc for the common cold“ J In. Med. Res. 40:28-42
2. Singh et al. 2013 „Zinc for the common cold“ The Cochrane library, 2013, Issue 6.
3. Maggini et al. 2017 Vitamin C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections Vitam Miner 6:2
4. Hahn, Ströhle, Wolters Ernährung 3. Auflage 2016
5. Gröber Arzneimittel und Mikronährstoffe 2. Auflage 2012
6. Souci, Fachmann, Kraut Nährwerttabellen 7. Auflage. 2008
7. Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2. MRI 2008.
8. Dardenne et al. 2002 Zinc and immune function European Journal of Clinical Nutrition 56 Suppl 3, S20-S23.
9. Novick et al. 1996 How does zinc modify the common cold? Medical Hypotheses 46, 295-302
10. Barnett et al. 2016 Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T-cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AM J Clin Nutr; 103: 942-51
11. Pietrzik, Golly, Loew Handbuch Vitamine 1. Auflage 2008.
12. Vieth et al. 2011 Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml) Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 681–691
13. EFSA Journal 2012;10(7):2813 Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D
14. Grinde AA et al.: Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and Nutrition examination survey. Arch Intern. Med 169, 4 (2009) 384-90.
15. Urashima, M et al: Am J Clin Nutrition 2010 March 10 Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren.
16. Canell et al. 2006 „Epidemic influenza and vitamin D“ Epidemiol. Infect. (2006), 134, 1129–1140.