Zeitschrift: Schweizer Hebamme : offizielle Zeitschrift des Schweizerischen

Hebammenverbandes = Sage-femme suisse : journal officiel de

l'Association suisse des sages-femmes = Levatrice svizzera : giornale

ufficiale dell'Associazione svizzera delle levatrici

Herausgeber: Schweizerischer Hebammenverband

Band: 85 (1987)

Heft: 6

Artikel: Einführung in die Genetik [Fortsetzung]

Autor: Pok

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-950685

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 30.11.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

zur Blutentnahme:

Achtung: Bei der Blutentnahme für den Guthrie-Test die Richtlinien beachten, da:

- das Phenylalanin, das bei der Phenylketonurie im Blut erhöht ist, aus dem Eiweiss der Nahrung stammt. Blutentnahmen im nüchternen Zustand können unter Umständen normale Werte vortäuschen: eine Phenylketonurie könnte übersehen werden.
- Enzyme auf äussere Einflüsse sehr empfindlich sind; so die Enzyme Gal-1P-UT und Biotinidase. (Diese sind bei der Galaktosämie, beziehungsweise dem Biotinidase-Mangel vermindert.)
 - Hitzeeinwirkungen (Heissluft vom Fön, Trocknen von Testkärtchen auf warmen Zentralheizungen) und gewisse Desinfektionsmittel können diese Enzyme inaktivieren. Dies täuscht einen Enzymmangel vor, und es können fälschlicherweise positive Ergebnisse entstehen. Ebenso können Bakterien Enzyme verändern und zerstören feuchte Testkärtchen in die Cellophanhülle gesteckt, schafft Brutkastenklima und bewirkt abnormes Bakterienwachstum.
- bei grossflächiger Desinfektion mit jodhaltigen Präparaten (z.B. Betadine) Jod durch die Haut resorbiert werden kann. Vorübergehend wird die Schilddrüsenfunktion herabgesetzt. Infolgedessen kann TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon) im Blut ansteigen. Dieses erhöhte TSH

- wird als positives Testergebnis gewertet und weist somit fälschlicherweise auf eine kongenitale Hypothyreose hin.
- das TSH kurz nach der Geburt normalerweise etwas erhöht ist. Wird Blut vom ersten Lebenstag getestet, könnte fälschlicherweise eine kongenitale Hypothyreose vermutet werden. (Daher Datum der Blutentnahme wichtig.)
- Sulfonamide beim Biotinidase-Test Enzymaktivität vortäuschen können. Ein Biotinidase-Mangel könnte übersehen werden.
- Antibiotika Bakterien abtöten und somit die Blutverhältnisse verändern können

Ist der Laborantin bekannt, dass ein Kind Sulfonamide oder Antibiotika erhält (Vermerk auf dem Guthrie-Kärtchen), wird sie das Testblut in einem aufwendigen Zusatztest untersuchen, um dadurch zum richtigen Resultat zu gelangen.

Fälschlicherweise negative Testergebnisse können sich für das betroffene Kind verheerend auswirken. Eine normale körperliche und geistige Entwicklung kann durch zu spät eingesetzte Therapie verunmöglicht werden.

Fälschlich positive Testergebnisse bringen für die Eltern unnötige Aufregung, für die Hebamme beziehungsweise Säuglingsschwester und die Laborantin überflüssige Umtriebe mit unnötigen Repetitionen von Bluttesten. bl

Verschiedene Arten von Mutationen

Mutationen finden wir auf der Ebene der Erbfaktoren selber, also auf der Ebene der Gene, diese nennt man Genmutationen. Meistens wurde eine Base falsch eingebaut, beziehungsweise eine falsche Base in den DNS-Strang eingebaut. Ferner finden wir Anomalien, also Mutationen in der Struktur der Chromosomen, zum Beispiel kann ein Chromosom einmal gebrochen sein und ein Stück von einem Chromosom kann verloren gehen. Diese nennt man Strukturmutationen. Der Fehler ist hier nicht auf der chemischen und molekularen Ebene, sondern der Fehler ist grob von Auge im Mikroskop erkennbar. Die dritte Möglichkeit von Mutationen betrifft die Anzahl der Chromosomen, die Zahlmutationen. Die Chromosomen selber sind normal, lediglich die Anzahl von 46 ist nicht erreicht. Das liegt zum Beispiel vor bei den vorher erwähnten zwei Krankheitsbildern, aber auch beim Mongolismus mit der Trisomie für das Chromosom 21.

Strukturmutationen und Zahlmutationen sind erkennbar, wenn man Mitosefiguren, also Zellteilungsfiguren untersucht. Dagegen sind Genmutationen nicht direkt erkennbar, lediglich an der Wirkung, zum Beispiel wenn ein falsches Protein, ein falsches Eiweiss, ein falsches Merkmal oder ein neues, anderes Merkmal gebildet werden. So wird zum Beispiel bei der Mucoviscidose, auch zystische Fibrose genannt, ein schlechter, ein falscher, ein zähflüssiger Schleim in den Bronchien und in der Bauchspeicheldrüse gebildet. Beim Marfan-Syndrom wird ein schlechtes Bindegewebe gebildet, und Individuen mit Marfan-Syndrom haben extrem dehnbare Gelenke, da das Bindegewebe um die Gelenke herum viel zu elastisch ist.

Einführung in die Genetik

von Frau Dr. Pok

Fortsetzung aus «Schweizer Hebamme» 5/87

Aus dem oben Gesagten geht hervor, dass wir auch von krankmachenden Genen, Erbfaktoren nicht wissen, oder jedenfalls oft nicht wissen, auf welchem Chromosom sie sitzen. Was heutzutage versucht wird unter dem Schlagwort Genmanipulation, oder Genetic Engineering, ist herauszufinden, wo krankmachende Gene sitzen, auf welchen Chromosomen sie sich befinden, und wie man diese krankmachenden Gene durch gesunde Gene ersetzen könnte.

Wie kommt es überhaupt zu Änderungen der Erbsubstanz?

Wieso sind wir nicht einfach alle gesund, haben wir nicht einfach alle normale, unveränderte, gesunde Erbfaktoren?

Änderungen der Erbsubstanz werden Mutationen genannt. Mutationen sind sprunghafte, bleibende Veränderungen des Erbgutes. Sind Mutationen einmal entstanden, werden sie an die Nachkommen einer Zelle regelmässig weitervererbt. Beinahe alle Mutationen wirken sich nachteilig aus, das heisst sie verursachen Tod oder Krankheit. Dies habe ich Ihnen bereits bei den Chromosomenzahlfehlern erklärt. Es gibt jedoch manchmal Mutationen, die einen günstigen Einfluss auf ein werdendes Individuum haben, indem sie ihm zum Beispiel einen Vorteil bringen bei der Fortpflanzung oder eine bessere Überlebenschance in einer besonderen Situation.

Die Begriffe dominant und rezessiv

Wenn wir nochmals zurückgehen zur Chromosomentafel, dann erinnern wir uns, dass von der gleichen Sorte Chromosomen jeweils zwei vorhanden sind, also zweimal Nummer 1, zweimal Nummer 2 usw. Daraus folgt, dass jeweils zwei Gene für das gleiche Produkt codieren. Wenn zum Beispiel ein bestimmtes Merkmal, also ein bestimmtes Gen auf dem Chromosom Nr. 13 sitzt, dann wird es sicher von beiden Genen auf den zwei Chromosomen Nr. 13 codiert. Wenn diese beiden Gene auf den zwei Chromosomen Nr. 13 genau gleich sind, dann entsteht ein einheitliches Produkt. Wenn jedoch eines dieser zwei Gene verändert ist, also eine Mutation durchgemacht hat, dann kann es sein, dass das hergestellte Produkt teils krank, teils

gesund ist. Wenn die Wirkung des veränderten, des mutierten Gens klar erkennbar ist, dann handelt es sich um ein starkes, ein potentes, ein dominantes Gen, das sich auf jeden Fall durch eine Wirkung bemerkbar macht. Wenn wir die Wirkung des mutierten Gens nicht erkennen, wenn wir nur dann eine Änderung der Wirkung merken, wenn beide Gene in gleicher Art und Weise mutiert sind, dann liegt nicht ein dominantes, sondern ein sogenannt rezessives Gen vor. Man merke sich: dominante Gene machen sich immer bemerkbar, egal wie das Partnergen ist, während rezessive Gene erst erkennbar werden, wenn auch das Partnergen mutiert ist.

Homozygot oder heterozygot?

Bei den rezessiven Genen gibt es den homozygoten Zustand, das heisst die zwei einander entsprechenden Gene sind in genau gleicher Art und Weise vorhanden, sie sind sich gleich und damit auch in ihrer Wirkung gleich.

Wenn von den zwei einander zugehörenden Genen nur eines verändert und der Partner anders ist, dann liegt ein heterozygoter Zustand vor.

Die Entstehung und Wirkung der Mutationen

Zuerst ist zu erwähnen, dass Mutationen in ihrer überwältigenden Mehrzahl nachteilig sind. Es muss also möglichst alles getan werden, um zusätzliche Mutationen zu vermeiden. Viele Mutationen entstehen spontan, und wir können nichts dagegen unternehmen. Viele Mutationen werden jedoch auch induziert, zum Beispiel von chemischen Stoffen, von ionisierenden Strahlen, von Medikamenten, Giften usw.

Es ist also sehr wichtig, möglichst alle Faktoren, die zu Mutationen führen können, auszuschalten. Konkret heisst das, dass eine Frau, wenn sie eine Schwangerschaft plant, vom Medikamentengebrauch absehen sollte. Sie sollte sich auch nicht Gefahren aussetzen, von welchen bekannt ist, dass sie zu Mutationen führen, und wenn möglich das Rauchen unterlassen.

Sie sollten wissen, dass die allermeisten Erbkrankheiten, darunter verstehe ich nun die echten Erbkrankheiten, auf Änderungen bei den Genen, also auf sogenannten *Genmutationen* beruhen. Sie können dominant oder rezessiv vererbt werden. Bei den dominanten Erkrankungen hat bereits ein Elternteil die Erkrankung oder das kranke Merkmal, und er gibt dieses an die Hälfte, also an 50% der Kinder weiter.

Hier vielleicht als Illustration der chondrodystrophische Zwergwuchs oder auch die Chorea Huntington, der Veitztanz wie er zu Deutsch heisst und viele mehr.

Aber auch kleinere Missbildungen oder Merkmale können dominant vererbt werden wie zum Beispiel die Polydaktylie. Dies ist keine eigentliche Krankheit, sondern lediglich ein Merkmal, welches oft durch mehrere Generationen hindurch beobachtet werden kann. Andere Beispiele für dominante Vererbung sind die Blutgruppen, zum Beispiel ist die Blutgruppe A oder B dominant über die Blutgruppe O, der Rhesusfaktor ebenso, Rh + ist dominant über Rh –, usw.

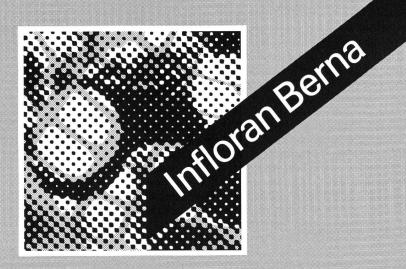
Andere Erbkrankheiten, und zu diesen gehören fast alle Stoffwechselkrankheiten, welche vererbt sind, werden rezessiv weitergegeben. Typischerweise sind hier die Eltern gesund, man sieht ihnen also nicht an, dass sie ein krankmachendes Gen in sich tragen. Bei den Eltern liegt dieses Gen ja im heterozygoten Zustand vor. Wenn aber bei der Befruchtung von jedem Elternteil zufälligerweise das krankmachende Gen in die Keimzelle kommt, welche zur Befruchtung führt, ist das werdende Kind sicher krank, da beide krankmachenden Gene vorhanden sind, also ein homozygoter Zustand vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit für diesen Zustand ist 25 Prozent bei der rezessiven Vererbung. Also können wir uns merken: wenn in einer Familie ein Kind mit einer Stoffwechselkrankheit, zum Beispiel mit Pankreasfibrose, zur Welt kommt, dann müssen die Eltern Überträger sein für diese Krankheit, auch wenn sie selber gesund sind. Ein Teil der Nachkommen aus solchen Ehen oder Verbindungen ist manifest krank, ein Teil ist gesund, und ein Teil ist wieder Überträger wie die Eltern selber. Die Aufteilung ist ein Viertel krank, ein Viertel gesund, und zwei Viertel, also 50 Prozent, sind wieder Überträger, haben also ein solches Gen geerbt.

Gene können bekanntlich auch auf dem x-Chromosom sitzen und hier ihre krankmachende Wirkung entfalten. Zu den Genen auf dem x-Chromosom, welche bekannt sind, gehören die Bluterkrankheit wie auch die Rot-Grün-Farbenblindheit und andere mehr. Hier sind die Frauen Überträger für das kranke Gen, die Krankheit wird jedoch durch das gesunde Gen auf dem zweiten X kompensiert, während die Männer krank sind, wenn auch ihrem x-Chromosom ein krankmachendes Gen sitzt. Also kann man sich merken: Frauen können Überträger sein für x-gebundene Krankheiten, selber jedoch gesund sein dabei, während Männer, wenn sie das krankmachende Gen auf dem X erben, immer manifest krank sind. Wenn solche Männer heiraten und selber wieder Kinder haben, sind alle Söhne dieser Männer gesund, da sie vom Vater das y-Chromosom erben, während alle Töchter von diesen Männern wieder Überträgerinnen sind.

Zu den Strukturmutationen kann ich Ihnen vielleicht sagen, dass sie selten sind und meistens mit dem Leben nicht vereinbar. Meistens kommen schwer missgebildete Kinder zur Welt. Es ist sinnvoll, in diesen Fällen eine Chromosomenuntersuchung veranlassen. zu Wenn die Mutation ein Chromosom betrifft, beziehungsweise ein Stück eines Chromosoms, wenn also zum Beispiel ein Stück von einem Chromosom verloren geht, dann ist das bei der Untersuchung der kindlichen Chromosomen erkennbar. Oftmals sind die Eltern dann erleichtert, dass nicht sie quasi schuld sind an der Missbildung des Kindes und auch in bezug auf das Risiko für weitere Schwangerschaften kann man die Eltern aufklären. Indem man das missgebildete Kind wie auch die Eltern untersucht, versucht man festzustellen, ob eine spontane Strukturmutation beim Kind entstanden ist, irgendwann ganz früh in der Embryonalentwicklung oder ob eine Chromosomenunregelmässigkeit von einem Elternteil vererbt worden ist. Dies ist im Hinblick auf weitere Schwangerschaften von Bedeutung (balancierte Translokation).

Bei der Zahlmutation müssen Sie wissen, dass, wie schon vorher gesagt, für ein normales Leben 46 Chromosomen notwendig sind. Wird diese Zahl nicht erreicht, oder wird sie überschritten, ist der Zustand meist nicht mit dem Leben vereinbar. Es gibt allerdings Ausnahmen, und zu diesen Ausnahmen gehört die Trisomie 21, wie auch andere Trisomien, zum Beispiel 18 und 13. Kinder mit solchen Anomalien kommen ebenfalls lebend zur Welt. Sie sterben erst nach Stunden oder Tagen, im besten Fall nach Wochen. Kinder mit Trisomie 21 sind Ihnen allen bekannt, diese erreichen problemlos das Erwachsenenalter, oftmals sind jedoch neben dem typischen Aussehen und dem verminderten Intellekt auch innere Missbildungen vorhanden, zum Beispiel Herzfehler, welche im Kindesalter zum Tode führen. Andere Zahlmutationen sind das Klinefelter-Syndrom oder Turner-Syndrom, welches ich Ihnen vorher vorgestellt

Ganz zum Schluss vielleicht noch eine weitere sehr wichtige Vererbungsart, die sogenannte multifaktorielle Vererbung. Es gibt zahlreiche wichtige Krankheiten und Missbildungen, die in bestimmten Familien gehäuft vorkommen. Diese Anomalien werden nicht durch einzelne mutierte Gene bedingt, auch nicht durch ganze Chromosomenstückänderungen, sondern durch die Summation der Effekte von mehreren Genen oder durch eine zufällige ungünstige



Verdauungsstörungen bei künstlich ernährten Säuglingen

Infloran Berna

mit zwei Lebendkeimen dämmt die Proliferation pathogener Bakterien (wie Kolibazillen und Enterokokken) ein

1 Kapsel enthält: min. 1000 million. Lactobacillus acidophilus min. 1000 million. Bifidobacterium infantis

Für weitere Informationen beachten Sie bitte den Packungsprospekt oder fragen Sie uns an.



BERNA Schweiz. Serum- & Impfinstitut Bern

Postfach 2707, 3001 Bern 031-34 41 11

Kombination an sich völlig normaler Gene. Gleichzeitig ist bekannt, dass Umweltfaktoren bei dieser Art von Vererbung eine grosse Rolle spielen. Es liegt also ein Zusammenspiel von genetischen und Umweltkomponenten vor.

Beispiele für multifaktoriell bedingte Krankheiten sind zum Beispiel hoher Blutdruck, Zuckerkrankheit, Schielen, Epilepsie, Schizophrenie und vieles andere mehr. Beispiele für multifaktoriell bedingte Missbildungen sind unter anderem angeborene Herzfehler, was Sie sicher häufig erleben werden oder schon erlebt haben, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Klumpfuss, Meningomyelocelen usw.

Sicher werden Sie auch bezüglich des Erbrisikos bei solchen Kindern immer wieder gefragt. Es gibt hier keine festen Regeln, nach welchen sich solch ein Merkmal oder solch eine Krankheit weiter vererbt, sondern man muss sich für jede Krankheit oder Missbildung auf die gesammelten Erfahrungswerte abstützen. Eine genetische Beratung ist in diesem Zusammenhang oft sehr wichtig.

Beitrag von Frau Dr. Pok, Oberärztin am Spital Wetzikon, anlässlich einer Weiterbildung für Hebammen im Oktober 1986 in Zürich

Literatur zum Thema

Skript. Einführung in die Genetik, erhältlich am Institut für Genetik Zürich. Fr. 4.-Medizinische Genetik: Thieme

Fr. 22.80

Embryologie, Autor Marbre: Schaffhauser Verlag, Stuttgart Fr. 57.80

Der Gebärmutterhalskrebs – eine Infektionskrankheit

Der folgende Bericht gibt in stark gekürzter Form den Vortrag wieder: «Der Gebärmutterhalskrebs, eine Infektionskrankheit» von Herrn Prof.Dr. W.E.Schreiner, Direktor des Departements für Frauenheilkunde des Universitätsspitals Zürich.

Der Gebärmutterhalskrebs ist eine Infektionskrankheit, die auf sexuellem Weg übertragen wird. Wie Herr Prof. Dr. W.E. Schreiner in seinem Vortrag vom 11. März in der Frauenklinik Zürich erwähnte, konnte vor kurzem der Krankheitserreger (das Papillomavirus) ermittelt werden. Nicht jede angesteckte Frau erkrankt an einem Carcinom. Bestimmte Umstände und Faktoren begünstigen dessen Ausbruch. Auch konnte in einer statistischen Untersuchung gezeigt werden, dass Ehefrauen von Männern bestimmter Berufsgattungen gehäuft an Gebärmutterhalskrebs erkranken.

Bei uns in der Schweiz erkrankt ungefähr eines von 40 neugeborenen Mädchen im Laufe seines Lebens an Krebs des Gebärmutterhalses (Collum-Carcinom). Seit einigen Jahren hatte man den Verdacht, dass das sogenannte Papillomavirus das Collum-Carcinom verursacht. Dieses Virus ist seit Jahren als Erreger einer gutartigen Geschwulst der Geschlechtssteile, der sogenannten spitzen Feigwarzen bekannt. Diese befallen die äusseren Geschlechtsteile, Scheide und auch Gebärmutterhals, sind häufig anzutreffen und waren schon vor 2000 Jahren den Griechen und Römern bekannt. Sie sind sehr ansteckend.

Heute sind 46 verschiedene Arten des Papillomavirus bekannt, die mit den Zahlen 1 bis 46 bezeichnet werden. Die einzelnen Typen können ganz verschiedene Geschwülste hervorrufen, die für sie typisch sind, darunter auch die bekannten Hautwarzen.

Es ist nun vor kurzem durch verschiedene genial erdachte Kunstgriffe gelungen zu beweisen (Zur Hausen, Gissmann und andere), dass 2 Typen von Papillomaviren, die als Typus 16 und 18 bezeichnet werden, die Erreger des Collum-Carcinoms sind:

1. Sie konnten sowohl in den Zellen der Vorstadien des Collum-Carcinoms wie in den eigentlichen Krebszellen selbst nachgewiesen werden. Es zeigte sich auch bald, dass die Frauen von Männern, bei denen die Typen 16 und 18 am Penis nachgewiesen wurden, gehäuft Krebsvorstadien am Gebärmutterhals aufweisen und dass diese Vorstadien in einen eigentlichen Krebs übergehen können. 2. Gesundes Gewebe aus dem Gebärmutterhals der Frau - es handelte sich um Gebärmütter, die zum Beispiel wegen Myomen entfernt wurden - wurde unter die Haut von Mäusen implantiert und vorher mit den Virustypen 16 und 18 infiziert. Es zeigte sich dabei, dass das infizierte, ursprünglich gesunde Gewebe des Gebärmutterhalses sich in einen Krebs umwandelt (Kreider et al. 1985).

Es handelt sich beim Collum-Carcinom somit um eine sexuell übertragene Infektionskrankheit, das heisst eine Geschlechtskrankheit.

Überträger ist der Mann, wobei er mit jedem Seitensprung das Risiko für seine Frau erhöht, an einem Collum-Carcinom zu erkranken. Nicht wie man lange angenommen hat ist die Beschneidung des Mannes für das seltene Auftreten des Collum-Carcinoms bei orthodoxen Jüdinnen verantwortlich, sondern das streng eingehaltene Monogamiegesetz. Je häufiger der Geschlechtspartner gewechselt wird, desto grösser ist das Risiko einer Ansteckung (siehe Tabellen 1 und 2).

Allen Risikomännern (Tabelle 1) ist gemeinsam, dass die Ausübung ihres Berufes mit Reisen und einer langen Abwesenheit von zu Hause verbunden ist und dass sie erwiesenermassen vermehrt sexuell übertragbare Erkrankungen aufweisen. In einer weiteren Untersuchung fiel gleichzeitig auf, dass die zweiten Frauen von Männern, deren erste Frauen an einem Collum-Carcinom verstorben waren, viermal häufiger an Collum-Carcinom erkrankten (Kessler 1977).

Wie bei jeder Infektionskrankheit erkranken nicht alle Frauen, die mit den Papil-Iomaviren 16 und 18 angesteckt werden. Man schätzt, dass sich nur bei einer von 30 angesteckten Frauen ein Collum-Carcinom entwickelt. Es müssen somit noch andere Faktoren massgeblich an der Entstehung eines Collum-Carcinoms beteiligt sein. Man spricht von sogenannten Co-Faktoren oder Promotoren, das heisst begünstigende Faktoren. Einem dieser Faktoren sind wir schon begegnet, nämlich dem Alter bei der Infektion. Man weiss, dass eine Ansteckung vor dem 20. Altersjahr besonders zur Entwicklung eines Collum-Carcinoms neigt. Offenbar reagieren die jugendlichen Zellen des Gebärmutterhalses besonders stark auf die Infektion mit dem Papillomavirus (Tabelle 2).

Vor kurzem haben epidemiologische Studien ergeben, dass das Zigarettenrauchen ein weiterer begünstigender Faktor, ein sogenannter Risikofaktor, für das Collum-Carcinom ist (Singer et al. 1986).