

Chronische Wunden

Madentherapie: nicht schön, aber wirkungsvoll

Die vielfältigen Wirkmechanismen der Madentherapie in der Behandlung chronischer Wunden sind noch nicht restlos geklärt, ihre Wirksamkeit ist jedoch mehrfach belegt und wurde u.a. in The Lancet* publiziert. Um den ästhetischen Vorbehalten von Ärzten und Patienten entgegenzutreten und die Sicherheit der Behandlung weiter zu erhöhen, können Maden auch „unsichtbar“ eingesetzt werden.

Die Larven bestimmter Schmeißfliegenarten, wie z.B. *Lucilia sericata*, werden erfolgreich in der Behandlung von chronischen Wunden eingesetzt, als wichtigste Indikationen nennt Dr. W. Fleischmann, Klinikum Bietigheim, BRD, akute und chronische Infektionen, Ulcus cruris und diabetische Wunden.



Foto: Biomonete

Bei optimalen Wundbedingungen verzehnfachen Maden ihr Körpergewicht durch Aufnahme nekrotischer Flüssigkeit innerhalb von 3 Tagen

Vielfältige Wirkung

Die Basismaßnahmen in der Behandlung chronisch infizierter Wunden konzentrieren sich auf die Nekroseabtragung (Debridement), die Infektbeseitigung und die Defektauffüllung. Therapeutisch eingesetzte Fliegenlarven greifen mit vielfältigen Wirkmechanismen in alle drei Bereiche ein: Die Larven sondern extrakor-

poral Verdauungsenzyme ab, für die die Charakteristika von Trypsin, Leucin-Amino-peptidase und Carboxypeptidase A und B nachgewiesen wurden. Tierexperimentell wurde bestätigt, dass die Enzyme selektiv nekrotische Beläge andauen und vitale Zellverbände schonen. Die feinen Mundhaken der Larve kratzen die Wundoberfläche zusätzlich mechanisch ab. Durch die beiden Vorgänge entsteht aus dem nekrotischen Gewebe ein flüssiges Substrat, das von der Made eingesaugt wird; das Resultat ist ein rasches und effizientes Debridement. Die Anwesenheit der Larve in der Wunde steigert außerdem die Wundsekretion, wodurch ein gewisser Spüleffekt und somit eine Säuberung der Wunde bedingt wird, beschreibt Mag. Dr. M. Grassberger, Univ. Wien, die komplexe Arbeitsweise der Maden. Die antimikrobielle Aktivität des Larvenssekrets gegen zahlreiche grampositive Keime sei zwar belegt, die zugrundeliegenden Faktoren sind aber noch nicht mit Sicherheit identifiziert. Vermutet wird, dass alkalisierende Substanzen wie Ammoniak und Calciumcarbonat im Sekret das Milieu für eine bakterielle Besiedlung ungeeignet machen; daneben wird Substanzen wie Phenylacetat, Allantoin „und möglicherweise einer Reihe noch nicht identifizierter Substanzen“ (Grassberger) pharmakologische Aktivität zugeschrieben.

Die rasche Bildung von Granulationsgewebe bei der Madentherapie ist einerseits auf eine mechanische Stimulation durch die Zähne der Made zurückzuführen, andererseits enthalten die von der Made sezernierten Sekrete Wachstumsfaktoren und Zytokine wie z.B. Interferon γ und Interleukin-10. Auch einige der bereits identifizierten antimikrobiell wirksamen Substanzen tragen zu einer beschleunigten Wundheilung bei. „Nach Beginn einer Madentherapie setzen unglaublich rasch und nahezu gleichzeitig drei Wundheilungsphasen ein, nämlich die Auffüllung des Wunddefekts mit Granulationsgewebe, eine strapazierfähige Epithelisierung der Wundoberfläche und

die Wundverkleinerung durch Wundkontraktion“, erklärt Grassberger.

Maden im „Biobag“

„1996 wurde die Madenbehandlung – ursprünglich mit einzeln in die Wunde gesetzten Maden – bei uns an der Klinik eingeführt. Um die Maden gezielt auf die behandlungsbedürftigen Areale aufzubringen, schlossen wir sie später in einen textilen Beutel ein. In der weiteren Entwicklung erwies sich der polymere Biobag (poröse Membranen aus einem speziell mit Polyvinylalkohol-Technologie hergestellten Feuchtschwamm) in mehreren Punkten als überlegen. Obwohl ein Teil der Wirkung der Madentherapie ursprünglich der mechanischen Wirkung ihrer Haken und Zähne zugeschrieben wurde, funktioniert die Therapie auch, wenn die Maden in die komfortablen Biobags eingeschweift sind“, so Fleischmann.

Die Vorteile des Biobags sieht Fleischmann in der einfacheren Applikation und Entfernung der Maden, in einem geringeren Risiko für Arrosionsblutungen, in einem verminderten Wundschmerz und nicht zuletzt in einer höheren Akzeptanz durch Patienten und Therapeuten. „Trotzdem sehen wir bei etwa 5% unserer Patienten eine Indikation für die klassische Applikation der Maden direkt auf die Wunde, wenn der Biobag nicht in engen Kontakt mit der Wundoberfläche gebracht werden kann – etwa bei kleinen, tiefen oder auch stark zerklüfteten Wunden“, schränkt Fleischmann ein. Für beide Anwendungsformen gelte zudem zu bedenken, dass Maden Lebewesen sind, deren Umgebung Luft, Feuchtigkeit und Wärme enthalten muss, um ein optimales Wachstum zu gewährleisten – dieses sei wiederum Voraussetzung für eine optimale Produktion von heilungsförderndem Madensekret.

**AWA – 4. Jahrestagung,
Probleme in der Wundbehandlung,
22.–23 Februar 2002, Wien**

Bericht: Mag. Andrea Weiss

* Bonn D.: Maggot therapy: an alternative for wound infection. The Lancet 356 (2000), 1174

Hyaluronsäure

Von der Wundaufgabe zum tissue engineering

Dass die Hyaluronsäure maßgeblich an der Wundheilung beteiligt ist, ist schon lange bekannt. Seit es gelungen ist, daraus verschiedenartige Substrate herzustellen, kann sie auch in modernsten Verfahren zu einer erfolgreichen Wundversorgung eingesetzt werden.

Die Hyaluronsäure ist ein langkettiges Mucopolysaccharid, das u.a. in der Synovialflüssigkeit, im Glaskörper des Auges und in der Haut vorkommt. Als wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix spielt sie eine bedeutende Rolle während der proliferativen Phase der Wundheilung:

- Hyaluronsäure beeinflusst die epitheliale Zellmigration und -differenzierung sowie das Zellverhalten hinsichtlich Phagozytose und Adhäsion
- fördert die Einsprossung der Gefäßknospen in das Granulationsgewebe und spielt dadurch eine entscheidende Rolle in der Angiogenese
- fördert die Granulation sowie die Verkleinerung des Wundbereichs
- ist mitverantwortlich für die korrekte Zell- und Gewebsschichtung im Zuge der Wundheilung.

„Aufgrund ihrer hohen Viskosität und ihrer kurzen Halbwertszeit ist Hyaluronsäure in ihrer natürlichen Form als Wundaufgabe wenig geeignet. Durch die Veresterung mit Alkoholen konnten aber beliebige Modifikationen hinsichtlich Viskosität und Halbwertszeit erzielt werden, ohne ihre wundheilungsfördernden Eigenschaften zu verändern. Auf diese Art ist es möglich, verschiedene Arten von Substraten wie Membranen, Schwämme, Granulate oder Vliese herzustellen und in der Klinik anzuwenden“, erklärt Dr. D. Hollander, Univ.-Klinik Aachen, BRD.

Ein großer Vorteil sei die Tatsache, dass Hyaluronsäure in allen Lebewesen identisch ist, bisher sind bei der Behandlung des Menschen noch keine allergischen Reaktionen aufgetreten.

Unterstützt die Wundheilung

„Eine entscheidende Indikation zur Anwendung von Hyaluronsäure in der Klinik ist die Sekundärheilung von Wunden, etwa in der Unfallchirurgie, bei offenen Knochenbrüchen oder Bisswunden. Auch beim diabetischen Fuß werden bei entsprechender Lebensführung gute Erfolge erzielt. Eine weitere Indikation ist die Wundkonditionierung, wenn eine Wunde nicht primär zu verschließen ist und für eine folgende Hauttransplantation vorbereitet wird. Ein Beispiel dafür wäre ein großer Weichteildefekt mit freiliegendem Periost, hier schafft Hyaluronsäure ideale Voraussetzungen für eine Transplantation“, erklärt Hollander. Für diese Zwecke steht Hyaluronsäure je nach Bedarf in Form von Vlies oder Granulat, eventuell mit Zusatz von Alginaten, zur Verfügung.

Die positiven Auswirkungen der Hyaluronsäure in der Wundheilung wurden tierexperimentell an Schweinen bestätigt: Die Reißfestigkeit von Wunden war nach der Behandlung mit Hyaluronsäure deutlich höher als nach standardisierter Behandlung etwa mit Hydrokolloid oder normalen Kompressen.

Trägermaterial für Gewebekultur

Auch in der Gewebekultur können verschiedene aus Hyaluronsäure hergestellte Materialien als Trägersubstanzen für unterschiedliche Zelltypen eingesetzt werden. Als erstes standen Membranen zur Verfügung, mit denen

Keratinocyten als epitheliale Schicht zur Deckung von Defekten auf eine Wunde aufgebracht werden können. Durch mikroskopisch kleine lasertechnisch hergestellte Poren erfolgt die Migration der Zellen von der Ober- an die Unterseite der Membran. Zusätzliche makroskopische Poren ermöglichen das Abfließen von Wundexsudat. „Mit dieser Methode ist es möglich, eine autologe Keratinocyten-transplantation auf eine mit Hyaluronsäure konditionierte Wunde durchzuführen. Damit werden sowohl funktionell als auch kosmetisch sehr ansprechende Ergebnisse erzielt“, so Hollander.

Als nächster Schritt wurde eine dreidimensionale Matrix

zur Fibroblastenkultivierung entwickelt. Nach Entnahme von Hautbiopsien wird die Dermis von der Epidermis getrennt, Keratinocyten und Fibroblasten werden in parallelen Ansätzen auf den entsprechenden Membranen kultiviert. Zunächst werden die vorkultivierten Fibroblasten-„sheets“ in die Wunde eingebracht und dort komplett in das vorbereitete Wundgewebe inkorporiert. In einem zweiten Schritt erfolgt die autologe Keratinocyten-Transplantation mit der Folie, die zu einer Neubildung der Epidermis führt. „Die so erhaltene Haut ist auch über den Gelenken frei verschiebbar und weist keinerlei funktionelle Einschränkungen auf“, ist Hollander mit dem Ergebnis sehr zufrieden.



Foto: A. Weiss

D. Hollander

**AWA – 4. Jahrestagung,
Probleme in der Wundbehandlung,
22.–23. Februar 2002, Wien**

Bericht: Mag. Andrea Weiss

in der Wundbehandlung

Bei der 4. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Wundheilung wurden Beispiele für Einsatzmöglichkeiten unterschiedlicher Lasertechnologien im Zusammenhang mit der Wundheilung vorgestellt.

Laser fördert die Wundheilung

„Unterschiedliche Wellenlängen und Einwirkzeiten einer Strahlung können sehr unterschiedliche Effekte erzielen, wie z.B. Biostimulation, photodynamische Effekte oder Koagulation“, erklärt Dr. A. Schindl, AKH Wien. So zeigten z.B. Fibroblasten in Zellkultur-Studien eine unterschiedliche Proliferation bei verschiedenen Wellenlängen.

Eine der Wirkungen der Lasertherapie besteht in einer verbesserten Durchblutung der Haut: Unter Bestrahlung mit Soft Laser wurde im Verlauf der Angiogenese die Ausbildung längerer Kapillaren beobachtet; klinisch konnte bei Ulcera an Rauchern oder nach einer Strahlentherapie eine raschere Abheilung erzielt werden. Der aktuelle Forschungsschwerpunkt liegt bei Patienten mit Diabetes als potentielle Indikation. In einer derzeit laufenden Studie an der Dermatologischen Abteilung am AKH Wien wird der Einfluss einer einmal wöchentlich ambulant durchgeführten Laserbehandlung auf die Hautdurchblutung untersucht.

Hypertrophe Narben und Keloide

„Von hypertrophen Narben und Keloiden sind in erster Linie junge Patienten betroffen: das Durchschnittsalter bei der Manifestation beträgt einer Studie zufolge 22 Jahre; allerdings beginnt die Behandlung verzögert mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren“, so Dr. M. Fuchsbauer, Univ.-Klinik Ulm, BRD. Während sich hypertrophe Narben immer auf das Narbengebiet be-

schränken und kurz nach dem mechanischen Trauma bilden, dehnen sich Keloide über die Wundgrenzen hin aus und können auch noch wesentlich verzögert nach Monaten bis Jahren entstehen. Pathophysiologische Grundlage für beide Prozesse sind eine stark verlängerte Fibroblasten-Verweildauer und eine erhöhte Kollagensynthese; Störungen der Steuerungsmechanismen für verschiedene Wachstumsfaktoren und Enzyme sind belegt. Ziele einer Behandlung sind laut Fuchsbauer die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der betroffenen Region, die Beseitigung von Juckreiz, Schmerzempfindungen und kosmetischen Problemen sowie die Rezidivprophylaxe. Derzeit stehen als Behandlungsstrategien u.a. Kompressionstherapie, Kryochirurgie, Radiotherapie, intraläsionale und operative Techniken zur Verfügung.

Während der Einsatz des Dauerstrichlasers in dieser Indikation enttäuschend verlief, konnten mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Aufgrund der Gewebeinteraktion des Lasers entsteht zunächst eine isolierte lokale Thrombose im Bereich der Kapillaren, die daraus resultierende Vaskulitis induziert lokale Reparaturvorgänge. „Nach bisherigen Erfahrungen eignet sich die Behandlung mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser für alle Körperregionen. Hypertrophe Narben sprechen besser und früher an als Keloide. Wird der Farbstofflaser frühzeitig eingesetzt, ist er gegen beide Störungen auch präventiv wirksam“, fasst Fuchsbauer zusammen.

**AWA – 4. Jahrestagung,
Probleme in der Wundbehandlung,
22.–23. Februar 2002, Wien**

Bericht: Mag. Andrea Weiss

Pyoderma

Pyoderma gangränosum (PG) ist eine seltene, destruktiv-entzündliche Hauterkrankung mit schmerzhaften Knoten, Pusteln und einem erhabenen, unterminierten Randsaum, der in typischen Fällen livid-rot erscheint und als Zeichen der entzündlichen Aktivität gewertet werden kann, beschreibt Ao Univ.-Prof. Dr. N. Sepp, Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie Innsbruck.

Keine spezifischen Diagnoseparameter

Da die Krankheit weder pathologisch noch histologisch oder hinsichtlich der Laborparameter spezifische Befunde aufweist, wird sie häufig erst spät erkannt. Symptome wie Ödeme, eine massive Ansammlung von Leukozyten, eventuelle Anzeichen für Hämorrhagie, Nekrose oder entzündliche Gefäßveränderungen bei einer sterilen Läsion sind laut Sepp „verdächtig“ und müssen entsprechend interpretiert werden. Die Diagnose beruht weitgehend auf der Anamnese und dem Ausschluss anderer Erkrankungen sowie der Schmerzhaftigkeit als wichtiges Kriterium. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit PG ist dieses mit anderen Erkrankungen wie Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis oder Myelomen u.a. assoziiert, was in der Anamnese wiederum als Hinweis gewertet werden könne.

Therapie: traditionelle und neue Ansätze

„Als Goldstandard der Therapie galt früher eine systemische Monotherapie mit Kortison, als Alternativen standen u.a. Dapsone oder lokal applizierte Steroide zur Verfügung“, so Sepp. Mit der Einführung von Cyclosporin A wurde die Wirksamkeit dieser Substanz auch beim PG entdeckt und auch bereits in zahlreichen Arbeiten dokumentiert. Neue Therapieansätze wie etwa der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen TNF- α sind noch nicht entsprechend belegt bzw. zugelassen.

gangränosum

Als typisches Phänomen im Zusammenhang mit PG beschreibt Sepp das sog. Pathergie-Phänomen, bei dem an der Einstichstelle von Nadeln oder nach einer Operation an den Stellen jeglicher mechanischer Manipulation Läsionen entstehen. „Hier muss man – auch bei offenen Operationswunden – unbedingt medikamentös behandeln, bis die Aktivitätszeichen der Erkrankung abgeklungen sind; jede weitere Manipulation würde zum Entstehen neuer Läsionen führen“, warnt Sepp vor übereilten Bemühungen zum Wundverschluss.

Dr. Chiara Cusa, Bisco, Italien, präsentierte das Prostacyclin-Analogen Iloprost als neuen Therapieansatz in dieser Indikation. Die vielfältigen Wirkmechanismen von Iloprost beinhalten laut Cusa u.a. eine gefäßerweiternde Wirkung im Kapillarsystem, eine Verbesserung der Endothelfunktion und eine Verminderung entzündlicher Prozesse.

Cusa präsentierte Fallbeispiele von zwei Patienten, die neben PG auch an Colitis ulcerosa litten: Während einer systemischen Therapie mit Antibiotika, Methylprednisolon, NSAR und Mesalamin sowie lokaler Wundversorgung über 1 Monat zeigte sich zwar eine signifikante Symptomverbesserung ihrer entzündlichen Darmerkrankung, aber eine Progression der PG-Ulcera. Nach einer anschließenden Infusionstherapie mit Iloprost an 14 aufeinanderfolgenden Tagen heilten die bestehenden Läsionen ab, und es entstanden keine neuen Läsionen. Sechs Monate nach Therapieende konnte die vollständige Wiederherstellung der Haut festgestellt werden. Aus diesen äußerst erfolgreichen Beispielen leitet Cusa ab, dass Iloprost eine künftige Option für die Behandlung von PG darstellen könnte.

**AWA – 4. Jahrestagung,
Probleme in der Wundbehandlung,
22.–23 Februar 2002, Wien**
Bericht: Mag. Andrea Weiss

Chronische Wunde

Steril oder nicht steril verbinden – ist die Frage

Wie steril muss eine chronische Wunde verbunden werden? Zu dieser Frage gibt es laut OA Dr. H. Reiter, Dermatologische Abteilung KH Lainz, Wien, in der Literatur zwar Empfehlungen, aber kaum konkrete Daten. „Im KH Lainz werden die Handschuhe und ein Großteil des Verbandmaterials „sauber“ verwendet, bei Mullkompressen, die direkt mit der Wunde in Kontakt kommen, wird unterschieden nach Exsudationsphase (sauber) und Granulationsphase (steril). Lösungen sowie Wundauflagen mit Hydrokolloiden u.ä. werden steril verwendet“, beantwortet Reiter die Frage aus seiner Sicht. Eine Studie zum Vergleich von sauberem vs. sterilem Verbandwechsel in Lainz zeigte nach einer Woche keinen Unterschied hinsichtlich Keimbesiedelung bzw. klinischer Infektion. Auswirkungen auf die Wundheilung und das Langzeitrisiko für Infektionen müssen allerdings nach einer längeren Beobachtungsdauer beurteilt werden.

Univ.-Doz. Dr. G. Zöch, Chirurgische Abteilung, SMZ-Ost Wien, geht von der Annahme aus, dass chirurgische Wunden steril sind und daher beim Verbandwechsel nicht desinfiziert werden müssen. Auch bei einer kontaminierten und bei einer besiedelten Wunde bestehe kein Handlungsbedarf über einen sauberen Verbandwechsel hinaus. Anders

die infizierte Wunde, bei der insbesondere beim diabetischen Fuß systemisch Antibiotika gegeben werden sollten.

OA Dr. S. Scholz, Hautklinik Klinikum Kassel, BRD, unterscheidet zwar prinzipiell zwischen aseptischen, kontaminierten und infizierten Wunden, stellt aber bei allen die gleichen Anforderungen an einen hygienischen Verbandwechsel: Einerseits sei die Kontamination unbedingt zu verhindern, andererseits dürfen die Keime einer Wunde nicht auf andere Wunden und Patienten übertragen werden. Besonders im Krankenhaus müsse die Reihenfolge aseptisch – septisch strikt eingehalten werden. „Wundauflagen und Instrumente werden bei uns steril verwendet, alle anderen Komponenten keimarm – wobei auf eine richtige Lagerung zu achten ist“, beschreibt Scholz die Praxis an seiner Abteilung.

Der Tenor der Reaktionen aus dem Auditorium sprach sich für die Verwendung steriler Wundauflagen aus, „weil damit eine größere Sicherheit gegeben ist“. Es käme aber nicht nur auf die verwendeten Materialien und Instrumente an, sondern auch auf Verhaltens- und Arbeitsweise des Personals. „Die Arbeitsweise muss hygienisch einwandfrei sein!“, fordern die Experten unisono.

–aw–

Artefakt:

die besondere Art der Problemwunde

Als Charakteristika für die Problemwunde nennt Univ.-Prof. Dr. H. Piza, Univ.-Klinik für Plastische Chirurgie und Wiederherstellungschirurgie Innsbruck, multiple therapieresistente Läsionen und Geschwüre der Haut. Im Lauf der zahlreichen – und wie Fallbeispiele zeigen, oft sehr lang andauernden

– Behandlungsversuche stelle sich heraus, dass es sich dabei um selbst zugefügte Artefakte handelt. Das Gesamtbild werde häufig ergänzt durch akute abdominelle Beschwerden oder artifiziell ausgelöste Blutungen.

Es handle sich dabei in den allermeisten Fällen um Patienten ohne mani-

festen psychischen Erkrankung, jedoch mit sozialen Defiziten wie z.B. Scheidung der Eltern mit neuer Heirat eines Elternteiles, Liebesentzug, Geburt von Stiefgeschwistern, körperliche Misshandlung oder sexueller Missbrauch. In einigen Fällen wurde auch ein versuchter Betrug der privaten Krankenversicherung aufgrund einer finanziellen Notlage festgestellt.

„Selbstbeschädigung ist weit häufiger als angenommen, ist aber sehr schwer nachzuweisen. Die psychiatrische Begutachtung oder allzu großes Einfühlungsvermögen von Seiten des Arztes führen selten zur Klärung“, so Piza. Der wichtigste Hinweis seien nicht heilende Wunden. Besteht der Verdacht auf Selbstbeschädigung, ist laut Piza zunächst ein allgemeines Gespräch mit dem Patienten zu führen und seine Umgebung näher zu beleuchten. Dabei können auch das Pflegepersonal und der psychologische Dienst involviert werden. Führen diese Maßnahmen nicht zum Erfolg, sollte der Patient offen auf den Verdacht angesprochen werden. Ein Teil der Patienten sei erleichtert, das Problem „endlich los zu werden“. Allerdings müsse dieses Gespräch sehr einfühlsam geführt werden, auch das Risiko eines Suizids sei zu bedenken. „Die Kenntnis des wahren Sachverhaltes verhindert, dass Ärzte zu Erfüllungsgehilfen von Selbstbeschädigern werden“ fasst Piza zusammen. -aw-

Lokale Hypoxie beeinträchtigt Wundheilung

„In jedem chronischen Narbengewebe besteht – unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache – eine lokale Hypoxie“, so Prof. Dr. U. Brunner, Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Wundbehandlung.

Bei der Behandlung chronischer Wunden sei immer an die engen Zusammenhänge von arteriellen, venösen und lymphatischen Gefäßen zu denken. Die vaskulären Interferenzsyndrome, die Brunner gewissermaßen als „Kollision“ arterieller, venöser und lymphatischer Indispositionen bezeichnet, beeinträchtigen den Prozess der Wund-

heilung. Die Lymphgefäße rund um chronische Wunden seien immer zerstört; dadurch komme es zur Lymphostase, die eine zusätzliche Infektion – etwa ein Erysipel – begünstige. Daraus könne eine Lymphangitis entstehen. „Werden Antibiotika verabreicht, ist unbedingt darauf zu achten, dass sie exzellent lymphotrop sind“, betont Brunner. Wenn die angrenzende Haut bereits schlecht durchblutet ist, wie dies etwa bei der Atrophie blanche oder bei Altershaut der Fall ist, sei von einem Okklusionsverband dringend abzuraten. -aw-