

# Napovedovanje hospitalizaciji pri bolnikih s srčnim popuščanjem iz podatkov telespremljanja

Aljoša Vodopija  
Božidara Cvetković  
Mitja Luštrek  
Institut »Jožef Stefan«  
Jamova cesta 39  
1000 Ljubljana  
+386 1 477 3380  
aljosa.vodopija@ijs.si

Drago Rudel  
Zdravko Balorda  
MKS Elektronski sistemi d.o.o.  
Rožna dolina, Cesta XVII/22b  
1000 Ljubljana  
+386 1 256 2243  
info@mks.si

## POVZETEK

Srčno popuščanje je pogosta bolezen, ki običajno prizadene populacijo ljudi nad 65 let. V prispevku analiziramo podatke iz leto dni trajajoče raziskave, v kateri se je telespremljalo 141 bolnikov s srčnim popuščanjem. Telespremljanje občutno zmanjša število hospitalizacij in njihovo trajanje, a se hospitalizacije še pojavljajo. Cilj, ki smo si ga zastavili, je bil z uporabo strojnega učenja zgraditi klasifikator, ki bo zmožen napovedati preostale hospitalizacije. Zdravniško osebje bi klasifikator uporabilo kot opozorilo na prihajajočo hospitalizacijo, ki bi jo z ustreznimi ukrepi preprečilo ali skrajšalo ter s tem občutno zmanjšalo stroške in izboljšalo bolnikovo kakovost življenja. Z izgradnjo velikega nabora atributov in preizkušanjem različnih metod za izbiro atributov in algoritmov za strojno učenje smo zgradili klasifikator, ki je na začetnih podatkih napovedal 7 hospitalizacij izmed 9 in se je zmotno opredelil za hospitalizacijo le v enem primeru izmed 117. Po opravljeni raziskavi smo prejeli nove podatke, na katerih smo preverili klasifikator in dobili dobre rezultate ter s tem ovrgli morebitno pretirano prileganje učnim podatkom.

## Ključne besede

Srčno popuščanje, strojno učenje, klasifikator, naivni Bayes, ovojnica.

## 1. UVOD

Srčno popuščanje je kronična bolezen, pri kateri srce ni zmožno zadostno oskrbovati organov in tkiva s kisikom in hranili. Posledično je bolnik izčrpan in nesposoben opravljati težja fizična dela in aktivnosti. Bolezen prizadene predvsem populacijo nad 65 let in je tudi nasploh glavni vzrok za hospitalizacijo pri tej starostni skupini [9]. Tovrstne hospitalizacije so nevarne za bolnika ter zelo drage za bolnišnico, zato je pomembno, da zdravniško osebje bolnike primerno oskrbujejo in spremlja.

Bolnike s srčnim popuščanjem je možno primerno nadzorovati s telespremljanjem [5]. Sistem telespremljanja samostojno spremlja bolnikove življenjske znake in obvešča zdravniško osebje v primeru, da kakšen izmed znakov prekorači v naprej določene "varne" meje. Zdravniško osebje ima tako nadzor nad bolnikovim stanjem in lahko pravočasno primerno ukrepa in s tem zmanjša tveganje za nastanek hospitalizacij, ki pa se še vseeno pojavljajo.

Analiza, opravljena v tem prispevku, temelji na podatkih iz raziskave 141 bolnikov s srčnim popuščanjem, zbranih s telespremljanjem [10]. V primeru prekoračitve v naprej določenih

meja življenjskih znakov, sistem telespremljanja to sporoči zdravniškemu osebju, ki kontaktira bolnika in z njim opravi pogovor. Po opravljenem pogovoru se zdravniško osebje v primeru poslabšanja zdravja odloči za primeren ukrep, kot je sprememba zdravljenja, obisk bolnika in hospitalizacija. Telespremljanje je v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec zmanjšalo število hospitalizacij iz 0,34 hospitalizacij na bolnika na 0,1 hospitalizacije na bolnika na leto. V prispevku poskušamo z metodami strojnega učenja zgraditi klasifikator, ki bo zmožen napovedati preostale hospitalizacije, ki jih dosednji sistem ni uspel ujeti. S tem pričakujemo, da se bo število hospitalizacij oz. njihovo trajanje dodatno zmanjšalo.

Prispevek je organiziran na sledeči način. V drugem poglavju predstavimo podatke. V tretjem poglavju opišemo in ocenimo attribute pridobljene iz podatkov. V četrtem poglavju pokažemo rezultate in opišemo najboljši klasifikator ter v petem poglavju naredimo zaključek, kjer predstavimo nadaljnje delo.

## 2. PODATKI

Med letoma 2014 in 2015 se je v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec [3] v projektu United4health [11] telespremljalo 141 bolnikov s srčnim popuščanjem.

Leto dni pred pričetkom telespremljanja je vsak bolnik opravil zdravniški pregled, kjer se mu je izmeril N-končni natriuretični propeptid tipa b (primarni ProBNP) in iztisni delež levega srčnega prekata (primarni LVEF). Pred pričetkom spremljanja sta se bolniku ponovno opravila oba pregleda (sekundarni ProBNP ter sekundarni LVEF). Zabeležili so se bolnikova teža, višina, spol, datum rojstva, datum diagnoze srčnega popuščanja, NYHA razred, datum hospitalizacij, ki so se pripetile pred pričetkom telespremljanja, ter morebitne druge bolezni srca in ožilja (I110, I252, I270, I340, I420, I490, I500). Če bolnik ni opravil kakšnega izmed testov pred pričetkom spremljanja, se je to v podatkih zabeležilo kot manjkajočo vrednost.

Med bolnike so se razdelile merilne naprave. Naročeno jim je bilo, naj si vsako jutro pred zajtrkom izmerijo sistolični krvni tlak (SIS\_KT), diastolični krvni tlak (DIA\_KT), srčni utrip (SU), zasičenost krvi s kisikom (SO<sub>2</sub>), teža (TE) ter zaznajo morebitno aritmijo (AR). V primeru poslabšanja je bilo bolnikom svetovano, naj merjenje večkrat ponovijo tokom dneva. Krvni tlak, srčni utrip in aritmijo so si bolniki izmerili z napravo Cignus Senior Line TD-3128 [2], zasičenost s kisikom z napravo Nonin Onyx II 9560 [7] ter težo z napravo Libr-O-Graph [6]. Če si bolnik ni izmeril kakšnega izmed parametrov, se je to v podatkih zabeležilo kot manjkajočo vrednost. Podrobnejše informacije o bolnikih najdemo v Tabeli 1.

**Tabela 1. Demografske statistike, splošne informacije o bolnikih in klinične vrednosti vezane na srčno popuščanje**

Demografske spremenljivke	
Moški [št.]	102
Ženske [št.]	39
Starost [pov. ± sd]	72,7 ± 9,4
Splošne informacije o bolnikih	
Trajanje telesprem. [pov. ± sd]	369 ± 134
Trajanje bolezni [pov. ± sd]	3,5 ± 3,2
Višina [pov. ± sd]	167 ± 9,1
BMI [pov. ± sd]	30,3 ± 5,2
Klinične vrednosti, vezane na srčno popuščanje	
Primarni LVEF [pov. ± sd]	43 ± 13
Sekundarni LVEF [pov. ± sd]	41 ± 13
Primarni ProBNP [pov. ± sd]	4179 ± 4926
Sekundarni ProBNP [pov. ± sd]	3406 ± 3507
NYHA razred 1 / 2 / 3 / 4 [št.]	1 / 101 / 35 / 1

### 3. ATRIBUTI

Parametre lahko razdelimo v dve večji skupini. Prvo skupino predstavljajo statični podatki. To so podatki, ki se med izvajanjem telespremljanja ne spreminjajo oziroma se spreminjajo v taki meri, da to za našo obravnavo ni pomembno. Statični podatki so NYHA razred, ProBNP (sekundarni kadar obstaja, sicer primarni), LVEF (sekundarni kadar obstaja, sicer primarni), starost, spol, trajanje bolezni, zgodovina hospitalizacij in ostale bolezni srca in ožilja.

Drugo skupino predstavljajo dinamični parametri. To so parametri, ki se z vsako novo meritvijo spreminjajo. Dinamični parametri so teža, srčni utrip, sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, zasičenost s kisikom, število intervencij (telefonski kontakt z bolnikom), število zaznanih aritmij in število hospitalizacij pred začetkom telespremljanja.

Vse parametre smo primerno spremenili v attribute, ki smo jih v raziskavi uporabili za izdelavo modela za napovedovanje hospitalizacij. Parametre smo spremenili v attribute na tri načine:

- Surovi atributi
- Diskretizirani atributi
- Statistično obdelani atributi

**Surovi atributi** so surove vrednosti statičnih podatkov, ki jih nismo na noben način spreminjali. To so višina, trajanje bolezni ter število predhodnih hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja

**Diskretizirani atributi** predstavljajo stopnje tveganja, ki jih predstavlja določena vrednost parametra (visoka, srednja, nizka). Parametre diskretiziramo z mejami, ki so predstavljene v Tabeli 2. Meje so bile raziskane med izvajanjem projekta CHIRON [1], kjer so na podlagi poročanja vodilnih Evropskih kardiologov zbirali podatke o srčnem popuščanju [4]. Med diskretizirane attribute sodijo: starost, spol, ProBNP, LVEF, NYHA razred ter druge bolezni srca in ožilja.

**Statistično obdelani atributi** so bili pridobljeni s statistično obdelavo surovih podatkov, izračunano za štiri različna obdobja (4, 14, 30, 90 dni). Za vsak časovni interval smo izračunali povprečno vrednost, diskretizacijo povprečne vrednosti (meje iz

Tabele 2), standardni odklon, število prekoračitev mej visokega tveganja, število manjkajočih vrednosti, relativno odstopanje od bolnikove povprečne vrednosti ter trend, predstavljen kot koeficient naklona izračunan pri linearni regresiji za vse dinamične parametre, ki so si jih bolniki dnevno merili, ter razliko med sistoličnim in diastoličnim tlakom. Vse izračune smo napravili v statističnem računalniškem orodju R [8].

**Tabela 2. Meje za diskretizacijo**

Paramet. \ Tvega.	Nizka	Srednja	Visoka
LVEF	50	40	25
NYHA razred	2	3	4
Starost	58	64	81
SIS_KT	140	120	100
DIA_KT	70	80	95
SO2	94	88	82
BMI	21-23	18-21 23-30	<18 >30

Razpolagali smo s 168 atributi. Slednjim smo dodali še razred, ki je identificiral primer kot hospitalizacijo oz. nehospitalizacijo. Attribute smo ovrednotili z metodo po imenu informacijski pribitek, kot je implementirana v računalniškem orodju Weka [12]. Bralec si lahko ogleda najboljše ocenjene attribute v Tabeli 3.

**Tabela 3. Najbolje ocenjeni atributi z metodo informacijski pribitek**

Atributi	Informacijski pribitek
Manjkajoči podatki – SO2 (90 dni)	0,099
Nizke vrednosti – SO2 (30 dni)	0,099
Relativno odstopanje – DIA_KT (90 dni)	0,098
Trend – BMI (30 dni)	0,098
Manjkajoči podatki – BMI (30 dni)	0,071
Relativno odstopanje – AR (4 dni)	0,066
NYHA razred	0,065
Manjkajoči podatki – BMI (14 dni)	0,064

### 4. NAPOVEDOVANJE HOSPITALIZACIJ

Naš cilj je izgradnja klasifikatorja, ki bo zmožen napovedati hospitalizacijo, preden se ta zgodi. Naši podatki imajo zgolj devet hospitalizacij, porazdeljenih med osem bolnikov (eden izmed bolnikov je bil hospitaliziran dvakrat), zato lahko zgradimo zgolj devet primerov, ki predstavljajo hospitalizacijo. Nehospitalizirane primere zgradimo tako, da med bolniki, ki niso bili hospitalizirani, izberemo naključen datum opazovanja, ki predstavlja nehospitalizacijo. Zgoraj našete attribute izračunamo tako, kot da bi se na izbrani datum zgodila hospitalizacija. Tako dobimo 117 nehospitaliziranih primerov (15 bolnikov izpustimo zaradi velikega pomanjkanja podatkov).

Ovrednotenje smo izvedli po metodi “pusti eno hospitalizacijo izven učne množice”. Najprej smo sestavili deset naključno izbranih množic. Vsaka množica je vsebovala 13 nehospitaliziranih primerov in po 1 hospitaliziran primer. Nato smo učno množico zgradili iz 9 zgornjih množic. V učni množici

smo podvojili hospitalizirane primere, dokler nismo dosegli ravnovesja med hospitalizacijami in nehospitalizacijami. Preostalo množico smo klasificirali. Postopek smo ponovili desetkrat tako, da je bila vsaka izmed množic enkrat testna.

Modele smo gradili z štirimi algoritmi za strojno učenje, implementiranih v računalniškem orodju Weka [12]: odločitveno drevo (J48), naključni gozdovi (RF), metoda podpornih vektorjev (SVM) in naivni Bayes (NB). Prvi poizkus izgradnje klasifikatorja smo izvedli na množici primerov z vsemi atributi. Dosegli smo slabe rezultate predvsem iz vidika pravilno napovedanih hospitalizacij.

Za doseganje boljših rezultatov smo preizkusili različne metode za izbor atributov, ponovno z računalniškim orodjem Weka: informacijski pribitek, reliefF, izbira atributov na osnovi korelacij, ovojnica (ang. wrapper) in korelacijski test Hi-kvadrat. Rezultate posamezne metode za izbiro atributov, kombinirano z algoritmom za strojno učenje smo, predstavili v obliki priklica (ang. recall), natančnosti (ang. precision), F-mere (ang. F-measure) in ploščine pod krivuljo ROC (AUC). Rezultate smo organizirali v Tabeli 5.

V tabeli lahko bralec opazi, da smo najboljše rezultate dosegli z izbiro atributov z ovojnico kombinirano z algoritmom za strojno učenje naivni Bayes, saj ima tovrstni model najvišjo vrednost F-mere, AUC in odlične rezultate v obliki priklica in natančnosti. Metodi bomo v nadaljevanju posvetili več pozornosti.

Ovojnica, kombinirana z algoritmom za strojno učenje naivni Bayes, izbere naslednje attribute:

- povprečje srčnega utripa zadnje 4 dni;
- povprečje razlike med sistoličnim in diastoličnim krvnim tlakom zadnje 4 dni;
- manjkajoči podatki za srčni utrip, zasičenost s kisikom in BMI v zadnjih devetdesetih dneh;
- trend za sistolični krvni tlak izračunan za zadnje 30 oz. 90 dni;
- trend razlike med sistoličnim in diastoličnim krvnim tlakom izračunan za zadnje 90 dni

V Tabeli 4 so predstavljeni rezultati za najboljšo metodo v obliki matrike zamenjav. Klasifikator uspešno napove 7 hospitalizaciji izmed 9 in se zmotno opredeli za hospitalizacijo le na enemu primeru izmed vseh 117 predstavnikov nehospitaliziranih primerov.

**Tabela 4. Matrika zamenjav za najboljši klasifikator**

V resnici \ Napoved	Hospitalizacija	Ni-hospital.
Hospitalizacija	7	2
Ni-hospital.	1	116

Algoritem naivni Bayes predpostavi neodvisnost med atributi, zato ga lahko preprosto opišemo tako, da vsakemu atributu priredimo verjetnost, da nastopi hospitalizacija. Nato seštejemo verjetnosti čez vse attribute in dobimo končno verjetnost, na podlagi katere model klasificira posamezen primer. Takšen opis klasifikatorja lahko grafično prikažemo v obliki nomograma. Na Sliki 1 je prikazan nomogram klasifikatorja v poenostavljeni obliki. Na sliki poleg atributa najdemo interval in njegove vrednosti v opisni obliki. Bolj kot je vrednost atributa oddaljena od črtkane črte proti levi, večja je verjetnost, da primer ne bo klasificiran med hospitalizacije in obratno (npr. naraščajoč trend BMI-ja je močen pokazatelj, da se hospitalizacija zgodi).

Upoštevajoč nomogram je visok srčni utrip pokazatelj, da se hospitalizacija ne pojavi, kar je v nasprotju z dosedanjimi poznavanjem bolezni. Majhna razlika med visokim in nizkim

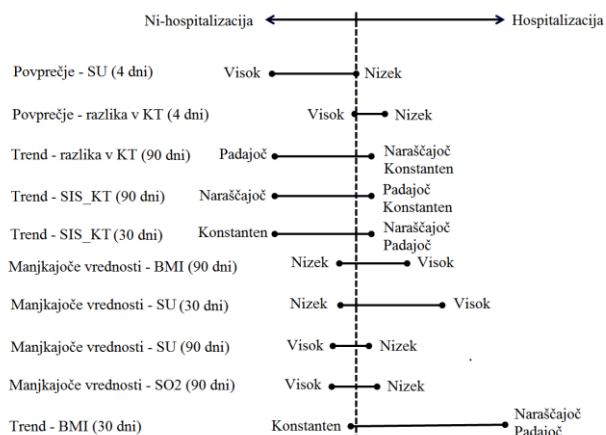
krvnim tlakom je pokazatelj, da se hospitalizacija zgodi, kar je običajno in tudi pričakovano, saj je hkrati pokazatelj za slabo srčno delovanje. Število manjkajočih vrednosti ima nekonsistenten pomen, kljub temu se bolj nagiba k hospitalizaciji, kar morda opisuje pomanjkanje meritev zaradi slabšega bolnikovega zdravja. Naraščajoč trend sistoličnega krvnega tlaka je pokazatelj, da se hospitalizacija ne bo zgodila, kar smatramo za razumno. Padajoč trend razlike med krvnima tlakoma prav tako kaže na nehospitalizacijo, kar je neobičajno. Tako naraščajoč kot padajoč trend BMI-ja kaže na hospitalizacijo. Prvi opisuje znano dejstvo o srčnem popuščanju, medtem ko je drugi morda ustrezen, saj bi lahko kazal na splošno slabo zdravje.

**Tabela 5. Rezultati klasifikaciji za različne metode izbire atributov kombinirane z algoritmi za strojno učenje. Najvišja vrednost posamezne metrike je poudarjena**

Informacijski pribitek				
Algoritmi	J48	RF	SVM	NB
Priklic	0,78	0,00	0,56	0,44
Natančnost	0,58	NA	0,50	0,57
F-mera	0,67	NA	0,53	0,50
AUC	0,86	0,95	0,91	0,87
ReliefF				
Algoritmi	J48	RF	SVM	NB
Priklic	0,22	0,00	0,11	0,22
Natančnost	0,29	NA	<b>1,00</b>	0,22
F-mera	0,25	NA	0,20	0,22
AUC	0,69	0,75	0,75	0,42
Izbira atributov na osnovi korelacij				
Algoritmi	J48	RF	SVM	NB
Priklic	0,56	0,33	0,78	0,78
Natančnost	0,50	0,75	0,78	0,64
F-mera	0,53	0,46	0,78	0,70
AUC	0,73	0,96	0,95	0,94
Ovojnica				
Algoritmi	J48	RF	SVM	NB
Priklic	0,33	0,22	<b>0,89</b>	0,78
Natančnost	0,60	0,67	0,62	0,88
F-mera	0,43	0,33	0,73	<b>0,82</b>
AUC	0,71	0,58	0,94	<b>0,98</b>
Korelacijski test Hi-kvadrat				
Algoritmi	J48	RF	SVM	NB
Priklic	0,77	0,22	0,56	0,44
Natančnost	0,64	<b>1,00</b>	0,50	0,57
F-mera	0,70	0,36	0,53	0,50
AUC	0,87	0,94	0,90	0,87

Stabilen sistolični krvni tlak je pokazatelj, da hospitalizacije ne bo, kar je razumno. Klasifikator vsebuje večinoma relacije, ki so skladne z dosedanjim medicinskim znanjem. Vsebuje pa tudi nekaj relaciji, ki niso povsem skladne oziroma so še nepoznane. Predvidevamo, da so te relacije zmotne zaradi majhnega števila podatkov. Obstaja seveda možnost, da so nekatere izmed njih pravilne in so morda novo spoznanje o bolezni, ki ga je moč pridobiti le s telespremljanjem. Slednje se bo morda potrdilo oziroma izključilo z dodatnimi analizami telespremljanja.

Slika 1. Naivni Bayesov klasifikator (nomogram)



#### 4.1 TESTIRANJE NA NOVIH PODATKIH

Med opravljanjem raziskave so se v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec naprej zbirali življenjski znaki bolnikov. Po izgradnji klasifikatorja smo tako imeli novo množico bolnikov in hospitalizacij, na katerih smo lahko preizkusili naš model. V novih podatkih je bilo 53 novih bolnikov in 9 novih hospitalizacij. V Tabeli 6 je matrika zamenjav na novih podatkih. Priklic klasifikatorja je enak priklicu na starih podatkih. Natančnost je iz 0,88 padla na 0,64, F-mera je iz 0,82 padla na 0,7 ter AUC iz 0,98 na 0,94. Na novih podatkih je kalsifikator nekoliko slabše napovedoval. Vseeno je rezultat dober in spodbuden, saj smo bili v dvomu, ali smo se z klasifikatorjem morda pretirano prilegali ucnim podatkom.

Tabela 4. Matrika zamenjav na novih podatkov

V resnici \ Napoved	Hospitalizacija	Ni-hospital.
Hospitalizacija	7	2
Ni-hospital.	4	46

#### 5. ZAKLJUČEK

V prispevku analiziramo podatke telespremljanja bolnikov s srčnim popuščanjem z metodami strojnega učenja. Cilj je bil zgraditi klasifikator, ki bi bil zmožen napovedovati hospitalizacije iz dnevni meritev bolnikovih življenjskih znakov. Klasifikator lahko uporabimo za opozarjanje zdravniškega osebja na prihajajočo hospitalizacijo posameznega bolnika. Na ta način lahko osebe predčasno ukrepa in s tem prepreči hospitalizacijo ali zmanjša trajanje le te. Posledično občutno zmanjšamo stroške, ki bi nastali v primeru običajne hospitalizacije ter izboljša kakovost bolnikovega življenja.

Najboljši klasifikator zgradimo z izbiro atributov z ovojnico, kombinirano z algoritmom za strojno učenje Naivni Bayes. Slednji je zmožen pravilno napovedati 7 hospitalizacij izmed 9 in se nepravilno opredeli za hospitalizacijo le v enem primeru, kar

smatramo za zelo uspešno. Po opravljeni raziskavi smo prejeli nove podatke, na katerih smo preverili klasifikator in dobili dobre rezultate ter s tem ovrgli morebitno pretirano prileganje ucnim podatkom.

Trenutno raziskujemo, koliko dni pred hospitalizacijo smo to sposobni napovedat, saj je zgodnja napoved vsekakor bolj uporabna kot pozna napoved. Na koncu bomo še razmislili o možnosti, da bi klasifikator preizkusili v praksi.

#### 6. ZAHVALA

Raziskava v tem prispevku je financirana iz projekta United4Health ter projekta HeartMan. Projekt United4Health je bil financiran s strani *European Union's ICT Policy Support Programme (ICT PSP)* v skladu s sporazumom o dodelitvi sredstev No 325215. Projekt HeartMan je financiran s strani *European Union's Horizon 2020 research and innovation* v skladu s sporazumom o dodelitvi sredstev No 689660. Partnerji na projektu HeartMan so Institut "Jožef Stefan", Sapineza University, Ghent University, National Research Council, ATOS Spain SA, SenLab, KU Leuven, MEGA Electronics Ltd in European Heart Network.

#### 7. LITERATURA

- [1] Chiron project. DOI = <https://medvision360.com/d/chiron-project/>
- [2] Cignus Senior Line TD-3128. DOI = <http://www.taidoc.com/Blood-Pressure-Monitor-TD-3128.html>
- [3] Splošna bolnišnica Slovenj Gradec. DOI = <http://www.sb-sg.si/>
- [4] Simon Kozina, Paolo Emilio Puddu in Mitja Luštrek. 2013. System for Supporting Clinical Professionals Dealing with Chronic Disease Patients. Na *Aml 2013 Workshop, Evolving Ambient Intelligence* (Dublin, Irska, December, 2013), 79-85.
- [5] Joseph Kvedar, Molly Joel Coye in Wendy Everett. 2014. Connected Health: A Review Of Technologies And Strategies To Improve Patient Care With Telemedicine And Telehealth. *Health Affairs* (Februar, 2014), 194-199.
- [6] Libr-O-Graph. DOI = <http://www.iem.de/en/products/libr-o-graph.html>
- [7] Nonin Onyx II 9560. DOI = <http://www.nonin.com/Onyx9560>
- [8] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. 2014.
- [9] Véronique L. Roger. 2013. Epidemiology of heart failure. *Circulation Research* (2013), 646-659.
- [10] Drago Rudel, Cirila Slemenik-Pušnik, Zdravko Balorda, Stanislav Pušnik, Janez Lavre in Majda Kladnik. 2016. Reducing Hospitalisation by Providing Telemedicine Support to CHF Patients at Home in Slovenia. Na *Global Telemedicine and eHealth Updates: Knowledge Resources* (2016), 205-208.
- [11] United4Health project. DOI = <http://united4health.eu/>
- [12] Mark Hall, Eibe Frank, Geoffrey Holmes, Bernhard Pfahringer, Peter Reutemann in Ian H. Witten. 2009. The WEKA Data Mining Software: An Update. *SIGKDD Explorations* (2009), 10-18.