

L4.36

**DFG** Deutsche Forschungsgemeinschaft

# Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier

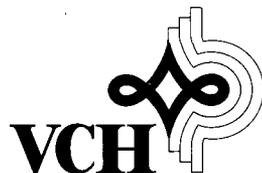
Ergebnisse aus dem Sonderforschungsbereich  
„Pathomechanismen der rheumatoiden Entzündung  
bei Mensch und Tier“ der Medizinischen und der  
Tierärztlichen Hochschule Hannover

Herausgegeben von Helmuth Deicher

Technische Hochschule Darmstadt  
FACHBEREICH 10 - BIOLOGIE  
- Bibliothek -  
Schnittspahnstraße 10  
D-64287 Darmstadt

Inv.-Nr. 13461  
.....

Sonderforschungsbereiche



# Inhaltsverzeichnis

Einleitung . . . . .	1
<i>Helmuth Deicher</i>	
Epidemiologie, Verlauf und Prognostik der chronischen Polyarthrits . . . . .	5
<i>Hans-Heinrich Raspe</i>	
1 Epidemiologie und Diagnostik: Krankheit und Krankheitsfolgen . . . . .	5
2 Verlauf, Verlaufsmuster und Sterblichkeit . . . . .	9
3 Prognostik . . . . .	16
Literaturverzeichnis . . . . .	22
Genetische Aspekte der chronischen Polyarthrits . . . . .	25
<i>Dieter Brackertz</i>	
1 Ansätze und Grundlagen . . . . .	25
2 Klassische genetische Studien . . . . .	28
3 Assoziation der chronischen Polyarthrits mit Antigenen des HLA-Systems . . . . .	29
4 Ethnische Gruppen und chronische Polyarthrits . . . . .	31
5 Chronische Polyarthrits mit und ohne Rheumafaktor . . . . .	32
6 Immunpharmakologische Aspekte . . . . .	32
7 Familienuntersuchungen bei der chronischen Polyarthrits . . . . .	33
8 Dominanter oder rezessiver Erbgang der Krankheits- empfänglichkeit? . . . . .	35
9 HLA-Antigene und Verlauf der chronischen Polyarthrits . . . . .	36
10 Schlußbetrachtung . . . . .	37
Literaturverzeichnis . . . . .	38
Genetik und Erregerspektrum reaktiver Arthritiden . . . . .	43
<i>Peter Wagener</i>	
1 Das klinische Bild der „reaktiven Arthritis“ . . . . .	43
2 Einordnung der reaktiven Arthritiden unter die seronegativen Spondarthritiden . . . . .	44

VI *Inhaltsverzeichnis*

3	Mikrobiologisch-serologische Untersuchungen . . . . .	46
4	Erregerspektrum der reaktiven Arthritiden . . . . .	48
5	Klassifizierung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen nach infektions-ätiologischen Gesichtspunkten . . . . .	49
6	Pathogenetische Gemeinsamkeiten zwischen reaktiven Arthritiden und anderen Formen der seronegativen Spondarthritiden? . . . . .	50
7	Antigenetische Gemeinsamkeiten zwischen HLA-Strukturen und Bakterien (Antigen Mimikri) . . . . .	51
	Literaturverzeichnis . . . . .	52

Zur vergleichenden Bedeutung von Tiermodellen in der Rheumaforschung . . . . .	55
<i>Leo-Clemens Schulz</i>	

1	Einführung . . . . .	55
1.1	Experimentelle Arthritismodelle im engeren Sinne . . . . .	55
1.1.1	Die sogenannten Immunmodelle . . . . .	56
1.1.2	Verwendung von Erregerbestandteilen . . . . .	58
1.1.3	Zur kritischen Betrachtung der experimentellen Modellgruppe im engeren Sinne . . . . .	59
1.2	Spontane Tierkrankheiten als Polyarthritismodelle . . . . .	60
1.3	Experimentelle Reproduktion der spontan auftretenden Polyarthritiden bei Tieren . . . . .	60
1.4	Zum Phasenverlauf der chronischen Polyarthritis am Beispiel der drei wichtigsten reproduzierbaren spontanen Polyarthritiden bei Tieren . . . . .	61
1.4.1	Manifestations- und Perpetuationsbedingungen und -mechanismen bei der chronischen Polyarthritis . . . . .	63
1.4.2	Die Konstellation von Erregervirulenz und genetischer Disposition . . . . .	63
1.4.3	Die Konstellation hämostatischer Faktoren des Endstrom- gebietes und eines Eliminationsdefektes im nachbarlichen avaskulären Anteil der Grenzflächengewebe . . . . .	65
1.4.4	Die Konstellation von Erregerwirkung- und reaktiver synovialer Proliferation . . . . .	67
1.4.5	Die Konstellation der Antigenpersistenz und der einsetzenden auto- und xenogenen Immunreaktion . . . . .	70
1.5	Speziesspezifische Variabilität bei der Rotlauf-Polyarthritis unter besonderer Berücksichtigung der extraartikulären Manifestationsorgane . . . . .	72
1.6	Zur Frage der Vergleichbarkeit (Identität) von Tiermodellen am Beispiel der reproduzierbaren spontanen chronischen Polyarthritiden der Tiere . . . . .	72

1.7	Parameter einer Vergleichbarkeit von Krankheiten bei Mensch und Tier . . . . .	75
	Literaturverzeichnis . . . . .	76
---		
	Virulenz am Beispiel von Rotlaufbakterien . . . . .	79
	<i>Karl Heinz Böhm</i>	
1	Einführung . . . . .	79
2	Methoden zur Ermittlung der Virulenz . . . . .	79
2.1	Mäusevirulenzteste . . . . .	79
2.2	Virulenzteste am Schwein . . . . .	80
3	Grundlagen der Virulenz . . . . .	82
3.1	Koloniemorphologie . . . . .	83
3.2	Typspezifische Antigene . . . . .	83
3.3	Unterschiede im Verhalten gegenüber phagozytierenden Zellen . . . . .	84
3.4	Enzyme . . . . .	84
3.5	Biologische Aktivität weiterer Stoffwechselprodukte und Zellinhaltsstoffe . . . . .	87
3.6	Unterschiede in der Adhärenz . . . . .	88
4	Experimentelle Veränderungen der Virulenz und ihre Anwendung bei der Impfstoffherstellung . . . . .	89
5	Infektionsmodelle unter Ausnutzung von Virulenzunterschieden . . . . .	90
	Literaturverzeichnis . . . . .	90
---		
	Zur besonderen Stellung der Mykoplasmen als arthritogene Erreger . . . . .	93
	<i>Helga Kirchhoff, Johann W. Heitmann, Monika Krüger, Alfred Binder</i>	
1	Mykoplasmen als Erreger von akuter und chronischer Polyarthritis . . . . .	93
2	Die Mycoplasma-arthritis-Polyarthritis der Ratte . . . . .	95
2.1	Klinischer Verlauf . . . . .	96
2.2	Persistenz des Mykoplasmenantigens . . . . .	97
2.3	Histopathologie . . . . .	97
2.4	Humorale Reaktionen . . . . .	98
2.5	Zelluläre Reaktionen . . . . .	99
2.6	Genetische Einflüsse . . . . .	99
2.7	Toxische Reaktionen . . . . .	101
2.8	Kreuzreaktionen zwischen M. arthritis ISR 1 und Geweben der Ratte . . . . .	102
3	Mögliche Pathomechanismen in der M.-arthritis-Polyarthritis der Ratte . . . . .	103
	Literaturverzeichnis . . . . .	105

VIII *Inhaltsverzeichnis*

Biochemie des gesunden und des kranken Knorpels . . . . . 107  
*Axel Delbrück, Bernd Dresow, Eberhard Gurr*

1	Einleitung . . . . .	107
2	Energie- und Intermediärstoffwechsel des Chondrozyten . . . . .	108
3	Biosynthese und Abbau der extrazellulären Matrix . . . . .	109
4	Pathobiochemische Veränderungen des Chondrozytenstoffwechsels . . . . .	110
5	Die Chondrozytenkultur als In-vitro-Modell . . . . .	112
6	Die Proteine der extrazellulären Knorpelmatrix . . . . .	115
7	Die Proteoglycane der extrazellulären Knorpelmatrix . . . . .	115
8	Variationen der Proteoglycanstrukturen . . . . .	119
9	Pathobiochemische Veränderungen der extrazellulären Knorpelmatrix . . . . .	119
10	Ausblick . . . . .	120
	Literaturverzeichnis . . . . .	121

Zur Pathogenese entzündlicher Knorpelalterationen

Teil I: Rotlauf-Polyarthritits des Schweines – Pathogenetischer Ablauf der Knorpelveränderungen einen Tag bis drei Jahre nach experimenteller Infektion . . . . . 125

*Wolfgang Drommer, Thomas Wüstenberg, Otto Grütter, Franz-Josef Kaup, Roman Zlotowski*

1	Die Bedeutung der Untersuchung früher Knorpelläsionen . . . . .	125
2	Initiale Knorpelveränderungen . . . . .	126
3	Mechanischer Abrieb der oberflächlichen Knorpelschichten . . . . .	130
4	Knorpelalterationen in der chronischen Phase der Rotlauf-Polyarthritits beim Schwein . . . . .	133
5	Alterationen an der Knorpelzelle (Chondrozyt) . . . . .	134
6	Klusterbildung (Brutkapselbildung von Knorpelzellen) und Arthrose . . . . .	136
7	Erregerpersistenz . . . . .	137
8	Schlußfolgerungen zur Pathogenese der Knorpelalterationen . . . . .	139
	Literaturverzeichnis . . . . .	140

Teil II: Die Auswirkung der Synovektomie bei chronischer Rotlauf-Polyarthritits des Schweines auf Synovialis und Knorpel . . . . . 143

*Wolfgang Drommer, Hans-Jürgen Refior, Gerhard Trautwein, Franz-Josef Kaup*

1	Die Synovektomie als Behandlungsmethode . . . . .	143
2	Operationsablauf und Obduktionsbefund . . . . .	143
3	Alterationen am Gelenkknorpel nach Synovektomie . . . . .	145
4	Licht- und elektronenmikroskopische Befunde an der Synovialis . . . . .	146

5	Schlußfolgerung über den therapeutischen Effekt der Synovektomie aufgrund der tierexperimentellen Befunde . . .	150
	Literaturverzeichnis . . . . .	151

Zur Biomechanik des erkrankten Gelenks . . . . . 153  
*Henning Zeidler, Fritz Hartmann*

1	Biomechanische Betrachtung der Gelenkdestruktion . . . . .	153
2	Pathorheologie der Synovia . . . . .	154
2.1	Viskoelastizität und makromolekulares Hyaluronsäurenetzwerk . . . . .	154
2.2	Viskoelastizität und energetische Wechselwirkung der Hyaluronsäure-Makromoleküle . . . . .	158
2.3	Folgen der Pathorheologie für Verteilungsvorgänge, Reiskörperbildung und Fibrinausfällung in der Synovia . . . . .	161
3	Experimentelle Modelle zur Pathomechanik des Gelenks und von Bindegewebsystemen . . . . .	164
3.1	Hüftgelenkssimulator . . . . .	165
3.2	Zwischenwirbelscheibe . . . . .	170
3.3	Rattenschwanzsehnen . . . . .	174
	Literaturverzeichnis . . . . .	174

Persistenz des arthritogenen Erregers und entzündliche Reaktion bei der chronischen Rotlauf-Arthritis der Ratte . . . . . 177  
*Walter Hermanns, Leo-Clemens Schulz*

1	Einleitende Betrachtungen . . . . .	177
1.1	Die Natur arthritogener Erreger . . . . .	177
1.2	Die Natur der entzündlichen Reaktion . . . . .	178
1.3	Neuere methodische Ansätze . . . . .	178
2	Stadien der Rotlauf-Arthritis der Ratte . . . . .	179
3	Die Verteilung des bakteriellen Antigens im Verlauf der Rotlauf-Arthritis . . . . .	180
3.1	Die quantitative Verbreitung des Bakterienantigens . . . . .	180
3.2	Gewebeabhängige Verteilung des Bakterienantigens . . . . .	181
3.3	Die Natur der bakterienantigenhaltigen Zellen . . . . .	182
4	Die entzündliche Reaktion im Verlauf der Rotlauf-Arthritis . . . . .	184
	Literaturverzeichnis . . . . .	186

Die Beteiligung neutrophiler Granulozyten bei der chronischen Polyarthritits . . . . . 189  
*Harald Burkhardt, Heiner Menninger, Jochen Seidel*

1	Zur Biologie des neutrophilen Granulozyten . . . . .	189
2	Das Destruktionspotential der neutrophilen Granulozyten . . . . .	190
2.1	Elastase und Cathepsin G . . . . .	191

X	<i>Inhaltsverzeichnis</i>	
2.2	Kollagenase und ihre Aktivierung . . . . .	193
2.3	Sauerstoffradikale . . . . .	195
3	Morphologische Hinweise für die Beteiligung von neutrophilen Granulozyten am rheumatischen Entzündungsprozeß . . . . .	197
4	Entzündungs- und immunmodulierende Mechanismen . . . . .	200
	Literaturverzeichnis . . . . .	200
	Die Rolle von mononukleären Phagozyten bei der chronischen Polyarthritits . . . . .	203
	<i>Diethard Gemsa, Klaus Resch</i>	
1	Die physiologische Rolle von mononukleären Phagozyten und dendritischen Zellen . . . . .	203
2	Mononukleäre Phagozyten als Effektorzellen bei der chronischen Polyarthritits (cP) . . . . .	205
3	Mononukleäre Phagozyten als immunregulatorische Zellen bei der cP . . . . .	210
4	Mononukleäre Phagozyten als Angriffspunkte für Pharmaka . . . . .	214
	Literaturverzeichnis . . . . .	216
	Thrombozyten als Entzündungszellen: Thrombozyten-Release und antithrombozytäre Autoantikörper bei chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen . . . . .	219
	<i>Helmuth Deicher, Hans-Jürgen Avenarius, Britta Baruth, Siegfried Falke, Axel Horn, Dietmar Renger, Elisabeth Weißbarth, Joachim Zeller</i>	
1	Thrombozytenfunktionen . . . . .	219
2	Gestörte Thrombozytenfunktion bei chronischer Polyarthritits (cP) und systemischem Lupus erythematosus (SLE) . . . . .	222
3	Untersuchung typischer Thrombozyteninhaltsstoffe . . . . .	223
4	Thrombozytenautoantikörper bei SLE und cP . . . . .	225
5	Funktionelle Beeinträchtigung normaler Thrombozyten durch Thrombozytenautoantikörper aus Seren von Patienten mit SLE und cP . . . . .	227
6	Thrombozyten-Release-Reaktion in vivo: Ein neuer Aspekt der chronischen Entzündungsreaktion bei cP und SLE . . . . .	229
	Literaturverzeichnis . . . . .	230
	<i>Einfluß von Bakterien auf Lymphozyten: Pathogenetische Bedeutung für chronische Gelenkentzündungen . . . . .</i>	233
	<i>Wolfgang Leibold</i>	
1	Die chronische Polyarthritits bei Mensch und Tier . . . . .	233
2	Immunreaktionen bei Tieren mit chronisch progredienter Rotlauf-Polyarthritits (RAS) . . . . .	234

2.1	Proliferationsreaktion . . . . .	234
2.2	Modulation von Proliferationsreaktionen . . . . .	238
2.3	Zytotoxizitätsreaktionen und ihre Modulation durch bakterielle Komponenten . . . . .	240
2.4	Immunologische Parameter in Gelenken mit chronischer Rotlauf-Polyarthritis . . . . .	245
3	Zur Pathogenese chronischer Arthritiden . . . . .	247
3.1	„Altered self“-Hypothese . . . . .	247
3.2	Hypothese von der vermehrten Immunogenität antogener Antigene . . . . .	247
3.3	„Molecular or antigenic mimicry“-Hypothese . . . . .	249
	Literaturverzeichnis . . . . .	249

Autoreaktive T-Zellen bei rheumatischen Erkrankungen:

Anzucht, Spezifität und Frequenzanalyse . . . . .		251
<i>Michael Schlesier, Christiane Ramb-Lindhauer, Magelie Gärtner, Hans Hartmut Peter</i>		

1	Die Bedeutung von T-Lymphozyten bei chronischen Arthritiden	251
2	Isolierung und Charakterisierung von T-Zelllinien einer Patientin mit chronischer Polyarthritis . . . . .	252
3	Versuch der Frequenzbestimmung autoreaktiver T-Zellen . . . . .	254
3.1	Autoreaktive T-Zellen bei einem Patienten mit reaktiver Arthritis . . . . .	255
3.2	Autoreaktivität bei Kontrollpersonen . . . . .	258
4	Die Bedeutung autoreaktiver T-Zelllinien für die Pathogenese- forschung . . . . .	259
	Literaturverzeichnis . . . . .	262

Immunpathogenese der chronisch-persistierenden Rotlauf-Polyarthritis . . . . . 265

*Gerhard Trautwein, Rainer Denecke, Marion Hewicker,  
Wolfgang Drommer, Karl Heinz Böhm*

1	Zur Immunologie der chronischen Rotlauf-Polyarthritis . . . . .	265
2	Histologische Befunde an arthritischen Gelenken . . . . .	266
3	Immunhistologische Befunde an der Synovialis . . . . .	267
4	Quantitative Bestimmung der Immunglobuline G und M in Serum und Synovia . . . . .	268
5	Nachweis von Rheumafaktoren . . . . .	269
6	Serologische Untersuchungen . . . . .	270
7	Bestimmung der Gesamtkomplementaktivität im Serum (CH 50 E/ml) . . . . .	271
8	Nachweis von Immunkomplexen (IK) im Serum mittels Clq-Bindungstest – Versuchsdauer drei Jahre . . . . .	271

XII *Inhaltsverzeichnis*

9	Persistenz des Erregerantigens als Wesensmerkmal der chronischen Rotlauf-Polyarthritits . . . . .	272
10	Persistierende Immunreaktion als Ausdruck der Erregerpersistenz . . . . .	274
	Literaturverzeichnis . . . . .	275

Vaskulopathie und extraartikuläre Organmanifestationen bei chronischer Polyarthritits . . . . . 277

*Hanfried Mielke, Werner Daniel, Helmuth Deicher, Wolfgang Drommer, Martin Fischer, Rainer Fritsch, Hermann Müller-Vahl, Gerhard-W. Sybrecht*

1	Der systemische Charakter der chronischen Polyarthritits . . . . .	277
2	Eine prospektive Studie zur Vaskulopathie . . . . .	278
2.1	Morphologische Untersuchungen . . . . .	279
2.2	Klinische Untersuchungen . . . . .	287
2.2.1	Lungen . . . . .	287
2.2.2	Haut . . . . .	288
2.2.3	Augen . . . . .	289
2.2.4	Herz . . . . .	289
2.2.5	Nervensystem . . . . .	289
2.3	Angiologische Untersuchungen . . . . .	290
2.4	Extraartikuläre Organmanifestationen insgesamt . . . . .	295
2.5	Gelenke . . . . .	296
2.6	Aktivitätsindex . . . . .	296
2.7	Gestorbene Patienten . . . . .	297
2.8	Laboruntersuchungen . . . . .	298
3	Zusammenfassende Ergebnisse . . . . .	301
	Literaturverzeichnis . . . . .	303

Tiermodelle systemischer Immunkomplex-Krankheiten

Teil I: Immunpathogenese der Aleuten-Krankheit der Nerze . . . . . 305

*Gerhard Trautwein, Rainer Müller-Peddinghaus, Marion Hewicker, Oskar-Rüger Kaaden*

1	Die Aleuten-Krankheit der Nerze . . . . .	305
1.1	Pathogenese der Nierenveränderungen (Glomerulonephritis) und der Panasteriitis . . . . .	305
1.1.1	Mesangial-sklerosierende Glomerulonephritis (GN) . . . . .	306
1.1.2	Mesangial-proliferative Glomerulonephritis . . . . .	306
1.1.3	Exsudative Glomerulonephritis . . . . .	307
1.1.4	Membranöse Glomerulonephritis . . . . .	307
2	Nachweis von Autoantikörpern im Serum von Nerzen mit Aleuten-Krankheit . . . . .	310

3	Die Aleuten-Krankheit als Modell einer chronischen Virusinfektion mit immunpathologisch ausgelösten Organläsionen	311
	Literaturverzeichnis . . . . .	312

Teil II: Virologische Untersuchungen zur Aleuten-Krankheit der Nerze . 315  
*Oskar-Rüger Kaaden, Sabine von Dawen, Susanne Roth, Danuta Kierek-Jaszczuk, Birgit Stolze, Gerhard Trautwein*

1	Das Aleutian-Disease-Virus . . . . .	315
2	Eignung verschiedener Vertebratenzelllinien für die Virusvermehrung . . . . .	316
3	Wachstumskinetik des ADV in synchronisierten und asynchronen Zellen . . . . .	317
4	Untersuchungen zur Proteinstruktur von ADV . . . . .	318
4.1	Nachweis ADV-spezifischer Proteine . . . . .	318
4.2	Epitopic Mapping . . . . .	320
4.3	Mikroheterogenität des ADV-Isolates SL3 . . . . .	322
5	Funktionelle Analyse der ADV-Antikörper . . . . .	323
6	Die Proteinstruktur des ADV und ihre biologische Bedeutung	325
	Literaturverzeichnis . . . . .	326

Zur Bedeutung der Grenzflächengewebe bei der rheumatoiden Entzündung . . . . . 327  
*Leo-Clemens Schulz, Walter Hermanns*

1	Die rheumatische Entzündung: eine Systemerkrankung . . . . .	327
2	Die Tiermodelle der chronischen Polyarthritis und des Lupus erythematoses als repräsentatives Muster der Organmanifestation bei der rheumatoiden Entzündung . . . . .	328
3	Nachweis, daß neben der Tendenz zur Antigenpersistenz bereits eine bevorzugte Anflutung mikrobiellen Antigens in den Manifestationsorganen erfolgt . . . . .	330
3.1	Zum Muster der Ablagerungen in den Clearance-Organen bzw. Grenzflächengeweben . . . . .	331
3.2	Das vorwiegend extrazelluläre lineare Ablagerungsmuster in den Grenzflächengeweben . . . . .	332
3.3	Das typische intraartikuläre Ablagerungsmuster . . . . .	333
3.4	Zur sequentiellen Verteilung der Marker bzw. des mikrobiellen Antigens in den Clearance-Organen und den Grenzflächengeweben . . . . .	335
3.5	Zur besonderen, die Ablagerungstendenz fördernden Hämodynamik im Endstromgebiet der Grenzflächengewebe . . . . .	335
3.6	Theorie der Struktur und Funktion der Grenzflächengewebe . . . . .	337
3.7	Grenzflächen als „Locus minoris resistentiae“ . . . . .	339
	Literaturverzeichnis . . . . .	340

Der Schock als Modell in der Gefäßbindegewebforschung . . . . .	343
<i>Wolfgang Drommer, Franz-Josef Kaup, Ina Langer, Allam Nafady</i>	
1 Schock und Morphologie der Schockfolgen . . . . .	343
2 Der Neurotoxinschock als Modell . . . . .	344
2.1 Morphologische Alterationen in der Frühphase des Neurotoxinschocks . . . . .	346
2.2 Perivaskuläre Mesenchymreaktion bei protrahiertem Neurotoxinschock . . . . .	348
2.3 Die Spätphase des protrahierten Neurotoxinschocks . . . . .	351
3 Chronische Organalterationen und Spontanerkrankungen als Schockfolge . . . . .	354
4 Schlußfolgerungen zur Pathogenese von Organalterationen im protrahierten Schockgeschehen . . . . .	355
Literaturverzeichnis . . . . .	356
 Nachwort . . . . .	 359
<i>Helmuth Deicher</i>	
 Dokumentation . . . . .	 361
1 Titel – Gliederung – Teilprojekte und Dauer der Finanzierung der Teilprojekte des Sonderforschungsbereichs . . . . .	361
1.1 Titel . . . . .	361
1.2 Gliederung . . . . .	362
1.3 Teilprojekte und Dauer der Finanzierung . . . . .	363
1.3.1 Projektbereich A . . . . .	363
1.3.2 Projektbereich C . . . . .	363
1.3.3 Projektbereich D . . . . .	365
1.3.4 Projektbereich E . . . . .	365
1.3.5 Projektbereich F . . . . .	365
1.3.6 Projektbereich G . . . . .	366
1.3.7 Projektbereich H . . . . .	368
2 Finanzielle Förderung . . . . .	369
3 Liste der beteiligten Institutionen . . . . .	371
4 Alphabetische Liste der am Sonderforschungsbereich 54 beteiligten Wissenschaftler und wissenschaftlichen Mitarbeiter, die mindestens ein Jahr im Sonderforschungsbereich tätig waren	372
5 Publikationen, Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses . . . . .	378