

УДК 611.843.1/.3.06

ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ АРТЕРІЇ СІТКІВКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Орлова Т.В.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Судинна патологія сітківки супроводжує такі найпоширеніші хвороби сьогодення, як гіпертонічна хвороба й цукровий діабет. Завдяки своєчасному оцінюванню стану судин сітківки за даними офтальмоскопії можна виявити патологію на ранніх стадіях. Для визначення ступеня ризику судинної патології слід мати уявлення про закономірності організації судинного русла сітківки. На підставі вивчення літературних джерел визначено варіантну анатомію центральної артерії сітківки та з'ясовано напрямки подальшого її дослідження. Центральна артерія сітківки зазвичай є гілкою очної артерії, найчастіше – її першою гілкою. Далі вона прямує до зорового нерва, де проходить у його товщі. Коли центральна артерія сітківки досягає диска зорового нерва, вона зазвичай розгалужується на чотири кінцеві гілки. Ці гілки діляться дихотомічно на верхню та нижню, які і собі утворюють скроневу та носову гілки. Відповідно виділяють чотири квадранти сітківки, які кровопостачаються цими гілками. Іноді зустрічаються додаткові гілки, такі як фронтальна та макулярна. Крім того, центральна артерія сітківки може розгалужуватись на два окремі стовбури до потрапляння на диск зорового нерва, що впливає на судинну картину при дослідженні очного дна. Венозна система сітківки представлена центральною веною сітківки, гілки якої більшою мірою повторюють хід артерії. У деяких випадках циліоретинальна артерія, яка відходить від артеріального кола Цинна–Галлера, може частково або повністю брати участь у кровопостачанні сітківки. Отже, індивідуальна анатомічна мінливість центральної артерії сітківки полягає в тому, що існують варіанти її початку, ходу в товщі зорового нерва та розгалуження на кінцеві гілки на внутрішній поверхні сітківки. Мінливість величин зон кровопостачання кожної з артерій вивчено недостатньо.

Ключові слова: людина, око, сітківка, центральна артерія сітківки, зоровий нерв.



Цитуйте українською: Орлова Т.В. Варіантна анатомія центральної артерії сітківки (огляд літератури). Медицина сьогодні і завтра. 2021;90(2):23-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.2.otv>

Cite in English: Orlova T.V. Variant anatomy of the central retinal artery (review). Medicine Today and Tomorrow. 2021;90(2):23-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.2.otv> [in Ukrainian].

Такі найпоширеніші хвороби сьогодні, як гіпертонічна хвороба й цукровий діабет, супроводжуються судинною патологією сітківки. Із застосуванням офтальмоскопії – неінвазійного методу дослідження стану сітківки – можна оцінити стан усієї судинної системи, адже ті зміни, що почалися в судинах сітківки, відбуваються в судинах і нирок, і кінцівок. Однак для дослідження останніх уже знадобляться інвазійні методи дослідження. За своєчасного оцінювання стану судин сітківки за даними офтальмоскопії є можливість виявити патологію на ранніх стадіях, не використовуючи інвазійні методи [1].

До гострих судинних порушень сітківки належать оклюзії центральної артерії та вени сітківки, ретинопатія і в рідкісних випадках – емболія основної судини або її гілок. Оклюзія центральної артерії сітківки є невідкладною ситуацією та аналогом мозкового інсульту в очі. Понад три чверті пацієнтів страждають на гостру втрату зору. Захворюваність оцінюється в 1 на 100 000 осіб і виявляється кожні 10 000 візитів до офтальмолога [2]. За оцінками, 16,4 млн дорослих страждають від оклюзії центральної вени сітківки. Поширеність даної патології становить 5,20 на 1000 осіб [3]. Поширеність оклюзії центральної вени сітківки в окремих дослідженнях коливалася від 0,311 до 2,1 % у популяціях старше 40 років [4]. Діабетична ретинопатія є основною причиною втрати зору в дорослих у працездатному віці [5]. У 2015 році 2,6 млн людей у світі мали вади зору через діабетичну ретинопатію. За останніми даними метааналізу 2019 року, відомо, що у 2015 році 2,6 млн людей мали вади зору через діабетичну ретинопатію і за прогнозами цей показник зросте до 3,2 млн у 2020 році [6; 7].

Отже, для визначення ступеня ризику судинної патології слід мати

уявлення про закономірності організації судинного русла сітківки. **Мета** – на підставі вивчення літературних джерел визначити варіантну анатомію центральної артерії сітківки та з'ясувати напрямки подальшого її дослідження.

Як тканина з найбільшим споживанням кисню, сітківка має унікальну судинну систему, яка відповідає її метаболічним потребам. Сітківка отримує живлення за допомогою двох систем кровообігу: судини хоріоїдеї, або власне судинної оболонки (за допомогою їх живиться зовнішня частина сітківки, її фоторецепторний шар) та центральної артерії сітківки (ЦАС), яка живить внутрішні шари сітківки [8–10]. Ці дві системи не мають зв'язку між собою, але водночас доповнюють одна одну. Наприклад, зона макули не отримує кровопостачання від ЦАС і вважається аваскулярною зоною. Натомість, макула живиться від судин хоріоїдеї.

Походження центральної артерії сітківки. Центральна артерія сітківки бере свій початок від очної артерії (ОА) [11]. ОА, своєю чергою, є гілкою внутрішньої сонної артерії. В одиничних випадках ЦАС відгалужується безпосередньо від внутрішньої сонної артерії, без сполучення з ОА [12]. За даними [13], ЦАС починається від ОА самостійно у 64 % випадків, загальним стовбуром з задньою циліарною артерією (ЗЦА) – у 33 %; у 3 % спостерігалось відгалуження разом із м'язовою гілкою та ЗЦА. В іншому спостереженні ЦАС відгалужувалась від ОА самостійно у 37,5 % випадків, загальним стовбуром із ЗЦА – у 59,5 %, в інших випадках відгалуження відбувалось разом із іншими гілками [12].

В одному з досліджень (109 препаратів) ЦАС була першою гілкою ОА у 67 %, другою гілкою – у 28 % та третьою – у 5 % спостережень [13]. В іншому дослідженні (100 препаратів) виявлено, що ЦАС виступала першою

гілкою ОА вже у 77 %, другою – у 19 % та третьою – у 4 % випадків [12].

Відомо, що ЦАС відгалужується від проксимального сегмента ОА в 70 % та від середнього – у 30 % [12].

Після відходження від ОА на відстані приблизно 18,6 мм від заднього полюса ока ЦАС проходить в товщу зорового нерва крізь тверду мозкову оболону та йде в бік диска зорового нерва без утворення артеріовенозних анастомозів. Існують випадки, коли ЦАС утворює *a. centralis nervi optici* для кровопостачання очної частини нерва [13; 14].

Частини центральної артерії сітківки. У структурі ЦАС існують три частини.

1. *Інтраорбітальна (внутрішньо-орбітальна)* частина починається від відгалуження ЦАС від ОА до її проникнення під тверду мозкову оболону, що оточує зоровий нерв. Здебільшого гілки ЦАС живлять тверду, а інколи й м'яку мозкову оболону [12]. Місце проникнення може коливатися в межах 5,0–15,5 мм від очного яблука [15]. У 70 % випадків ЦАС проникає під оболону поблизу середньої лінії нижньої поверхні, у 21 % – на нижньомедіальній поверхні, а у 9 % – на нижньолатеральній або бічній поверхнях зорового нерва [16].

2. *Інтравагінальна (внутрішньо-оболонкова)* частина розташована в субдуральному та субарахноїдальному просторах навколо зорового нерва. Довжина цієї ділянки артерії становить 1,2–4,0 мм. У 8 % випадків у цій частині ЦАС утворює звивисту петлю. Ці гілки кровопостачають зоровий нерв та можуть утворювати анастомози в разі оклюзії ЦАС у місці її проникнення у тверду мозкову оболону [12].

3. *Інтраневральна (внутрішньо-невральна)* частина – відрізок артерії, що проходить у товщі зорового нерва і, відповідно, живить його. Через чітко

помітну борозну у твердій мозковій оболоні на нижній поверхні зорового нерва ЦАС потрапляє в зоровий нерв і несе з собою складку м'якої мозкової оболони [12].

Після потрапляння в товщу зорового нерва ЦАС йде вертикально вгору і вперед, досягає центра зорового нерва, далі йде горизонтально і по центру до зорового диска. При потраплянні на зоровий диск ЦАС розгалужується на кінцеві гілки [12].

У товщі зорового нерва в ЦАС мають місце розвинений м'язовий шар і внутрішня еластична мембрана. Після того як ЦАС проходить решітчасту пластинку, структура починає змінюватись. Внутрішня еластична мембрана стоншується і редукується після першої/другої біфуркації, діаметр гілок становить близько 100 мкм. Саме тому гілки ЦАС уважають артеріолами, але для більшої зручності вживають термін артерія [12].

Галуження ЦАС на поверхні сітківки. На диску зорового нерва ЦАС дихотомічно ділиться на верхню та нижню сосочкові артерії (*aa. papillares superior et inferior*), які мають хід угору і діагонально та широко розгалужуються [8]. Далі кожна з артерій розгалужується на *скроневу (темпоральну)* і *носову* гілки [17]. Іноді етап проходження верхньої і нижньої гілок відсутній (можливо, галуження відбувається до потрапляння на диск зорового нерва). При наступній біфуркації або безпосередньо від стовбура судини утворюються *носова* і *скронева* гілки. Дані гілки розходяться в різні боки. Скроневі гілки йдуть у напрямку макули, мають здебільшого більший діаметр, довжину і площу охоплення. Носові гілки йдуть у протилежному напрямку; вони мають менший діаметр, довжину і кровопостачають меншу площу поверхні [18; 19]. Скроневі гілки за своїм розміром значно більші, ніж носові. Таким чином, виділяють чотири квадранти кровопостачання сітківки, які за величи-

ною ділянок кровопостачання суттєво різняться. Кожна артеріола постачає виключно свій відповідний квадрант.

Дрібні гілочки й капіляри розгалужуються до зовнішнього сітчастого (ретикулярного) шару. Із верхніх і нижніх темпоральних (скроневих) судин, що огинають макулу, судинні стовбури прямують у напрямку жовтої плями, де і закінчуються на її межі [17].

Існує тип галуження, коли від верхньої скроневої артерії відходить у вертикальному напрямку окрема *фронтальна* гілка [16; 19]. Окрім цього описано два варіанти утворення *трьох гілок* ЦАС на диску зорового нерва: верхньої, нижньої та макулярної (8 % досліджуваних) [16; 19] і верхньої, нижньої та носової (9 % досліджуваних) [16].

Відомі випадки, коли існують два стовбури (дві окремі) ЦАС: це спостерігається або коли обидва вони самостійно починаються від ОА, або коли ЦАС поділяється на два стовбури вже у товщі зорового нерва. Якщо на поверхню диска зорового нерва виходять два стовбури ЦАС, перші (вертикальні) гілки артерії відсутні [12]. У цих випадках стовбури ЦАС нерівнозначні за розміром: один – більший (*major*), інший – менший (*minor*). Було описано два варіанти їхнього подальшого галуження.

1. Більший стовбур на диску зорового нерва розгалужується на дві гілки (верхню та нижню), які своєю чергою поділяються на носові та скроневі, тобто більший стовбур має звичайне галуження. Менший стовбур, виходячи на диск зорового нерва, прямує до макули, тому називається макулярним.

2. Більший стовбур розгалужується на одну верхню (верхню скроневу) та дві нижні (носову й нижню скроневу) гілки. Менший стовбур є верхньою носовою гілкою [16].

Між судинами на поверхні сітківки – гілками ЦАС – немає анастомозів,

бо це судинне русло є кінцевою артеріальною системою. Отже, при ушкодженні ЦАС або її гілок відбуваються серйозні зміни й певні ділянки сітківки не отримують належного кровопостачання (відбувається ішемічний інфаркт) [12].

За даними [20], у 49,5 % випадків від артеріального кола Цинна–Галлера у складі хоріоїдеї відгалужується циліоретинальна артерія. Вона виходить на диску зорового нерва та забезпечує живлення невеликої ділянки між диском і макулою. За даними [15], циліоретинальні артерії можуть забезпечувати кров'ю велику ділянку сітківки, зазвичай скроневу її частину. Вони виявляються в 6–32 % людей і є двосторонніми у 14–18 %. Крім того, між циліоретинальними артеріями та гілками ЦАС можуть створюватися анастомози [21]. В одиничних випадках циліоретинальні артерії кровопостачають всю сітківку [22; 23].

Існують дані, що в нижньоносовому квадранті орбіти васкуляризація менш рясна, ніж в інших [8]. Це пов'язується із нерівномірним розподілом ділянок кровопостачання між гілками артерії і вени.

Гілки ЦАС супроводжуються гілками центральної вени сітківки. Вони в цілому повторюють хід одна одної [24; 25]. Венозна система сітківки являє собою венули, що зливаються між собою та утворюють гілки, скроневі й носові. Далі ці гілки зливаються і переходять у сосочкові вени (верхню та нижню), у подальшому утворюючи центральну вену сітківки. Стовбур центральної вени сітківки починається від решітчастої пластинки, впадає в верхню очну вену, яка далі впадає в кавернозний синус.

Отже, індивідуальна анатомічна мінливість ЦАС полягає в тому, що існують варіанти її початку, ходу в товщі зорового нерва і розгалуження на кінцеві гілки на внутрішній поверхні сітківки. Типовим є поділ на дві папілярні гілки

з подальшим розподілом на чотири гілки – дві верхні і дві нижні, носові і скроневі; кожна з них постачає свій квадрант

сітківки. Мінливість величин зон кровопостачання кожної з артерій вивчено недостатньо.

Література

1. Dutta RN, Someswar M, Dalmia H, Biswas A. Identification of distinct blood vessels in retinal fundus images. In: Zhang YJ, Tavares JMRS. (editors). Computational modeling of objects presented in images. Fundamentals, methods, and applications. CompIMAGE 2014. Lecture Notes in Computer Science. 2014;8641. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-09994-1_10.
2. Varma DD, Cugati S, Lee AW, Chen CS. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye (Lond)*. 2013;27(6):688–97. DOI: 10.1038/eye.2013.25. PMID: 23470793. PMCID: PMC3682348.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313–9.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017. PMID: 20022117. PMCID: PMC2945292.
4. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*. 2011;25(8):981–8. DOI: 10.1038/eye.2011.92. PMID: 21546916. PMCID: PMC3178209.
5. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet*. 2010;376:124–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3. PMID: 20580421.
6. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, Odone A. Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(3):e022188. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022188. PMID: 30833309. PMCID: PMC6443069.
7. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221–34. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. PMID: 29032195.
8. Hendrix P, Griessenauer CJ, Foreman P, Mohajel Shoja M, Tubbs RS. Blood supply of the cranial nerves. In: history, embryology, anatomy, imaging, and diagnostics. Elsevier Ltd.; 2015. Vol. 1; p. 427–38. DOI: 10.1016/B978-0-12-410390-0.00031-7.
9. Rust R, Grönnert L, Dogançay B, Schwab ME. A revised view on growth and remodeling in the retinal vasculature. *Sci Rep*. 2019;9:3263. DOI: 10.1038/s41598-019-40135-2.
10. Uhl A, Busch Chr, Marcel S, Veldhuis R, editors. Handbook of vascular biometrics. Springer; 2020. 535 p. DOI: 10.1007/978-3-030-27731-4.
11. Пурнынь ЕЭ. Строение сетчатки млекопитающих и её кровоснабжение. *Нейрофизиология*. 2013;45(3):296–306. Доступ по ссылке: http://nbuv.gov.ua/UJRN/NFL_2013_45_3_13
12. Hayreh SS. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):359–94. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.001. PMID: 21620994. PMCID: PMC3137709.
13. Tsutsumi S, Rhoton ALJr. Microsurgical anatomy of the central retinal artery. *Neurosurgery*. 2006;59(4):870–9. DOI: 10.1227/01.NEU.0000232654.15306.4A. PMID: 17038951.
14. Kocabiyik N, Yalcin B, Ozan H. The morphometric analysis of the central retinal artery. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2005;25(4):375–8. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2005.00286.x.

15. Akay F, Gündoğan FC, Yolcu U, Toyran S, Tunç E, Uzun S. Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(5):436–41. DOI: 10.5301/ejo.5000740. PMID: 26951532.
16. Sobhy HA Ewis, Elsyedahmed F Shatla. Anatomical variation of the central retinal artery at the optic DISC. *AAMJ*. 2012;10(2):246–70. Available from: <http://www.aamj.eg.net/inner/jarticle.aspx?aid=2113>
17. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(3):284–330. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.02.002. PMID: 18448380.
18. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*. 2014;41:1–25. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.04.001. PMID: 24769221. PMCID: PMC4073304.
19. van Overbeeke J, Sekhar L. Microanatomy of the blood supply to the optic nerve. *Orbit*. 2003;22(2):81–8. DOI: 10.1076/orbi.22.2.81.14316. PMID: 12789588.
20. Мунц ИВ, Малютина СК, Гусаревич ОГ, Шапкина МЮ, Рябиков АН. Изменения глазного дна и сердечно-сосудистые заболевания. Атеросклероз. 2017;13(1):29–34. Доступ по ссылке: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/36>
21. Gao SS, Jia Y, Zhang M, Su JP, Liu G, Hwang TS, et al. Optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT27–36. DOI: 10.1167/iovs.15-19043. PMID: 27409483. PMCID: PMC4968919.
22. Michalinos A, Zogana S, Kotsiomitis E, Mazarakis A, Troupis T. Anatomy of the ophthalmic artery: a review concerning its modern surgical and clinical applications. *Anat Res Int*. 2015;2015:591961. DOI: 10.1155/2015/591961. PMID: 26635976. PMCID: PMC4655262.
23. Hegde V, Deokule S, Matthews T. A case of a cilioretinal artery supplying the entire retina. *Clin Anat*. 2006;19(7):645–7. DOI: 10.1002/ca.20362. PMID: 16795026.
24. Chopra A, Sharma A, Singh S, Bahl V. Changing perspectives in classifications of hypertensive retinopathy. *IOSR: Journal of Dental and Medical Sciences*. 2014;13(6):51–4. DOI: 10.9790/0853-13625154.
25. Wei Y, Jiang H, Shi Y, Qu D, Gregori G, Zheng F, et al. Age-related alterations in the retinal microvasculature, microcirculation, and microstructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3804–17. DOI: 10.1167/iovs.17-21460. PMID: 28744554. PMCID: PMC5527847.

Orlova T.V.

VARIANT ANATOMY OF THE CENTRAL RETINAL ARTERY (REVIEW)

Retinal vascular pathology accompanies such common diseases as hypertension and diabetes mellitus. Early estimation of the retinal vessels' condition according to ophthalmoscopy allows identifying pathology on early stages. To determine the degree of vascular pathology risk it is important to have a picture of the patterns of the retinal vascular bed organization. The purpose of the study is to determine the variant anatomy of the central retinal artery on the basis of the literature sources study and to find out the directions of its further research. Central retinal artery is usually a branch of the ophthalmic artery, most often it is represented as a first branch. Then it goes to the optic nerve, where it passes inside of the nerve. When central retinal artery reaches the optic disc, it usually branches into 4 terminal branches. These branches are dichotomously divided into upper and lower branches, which in then form the temporal and nasal branches. Accordingly, there are four quadrants of the retina, which are supplied with blood by these branches. Sometimes there are additional branches, such as frontal and macular. Also, the central retinal artery can branch into two separate trunks before reaching the optic disc, which

affects the vascular picture when examining fundus. Venous system of retina is represented by the central retinal vein, with its branches which mostly repeat the course of the artery. In some cases, the cilioretinal artery, departing from the Zinn–Haller arterial circle, may be partially or completely involved in the blood supply of retina. Thus, the individual anatomical variability of the central retinal artery is that there are options of its onset, course in the optic nerve trunk and branching into terminal branches on the inner surface of the retina. The variability of values of blood supply zones of each artery has not been studied enough.

Keywords: *human, eye, retina, central retinal artery, optic nerve.*

Орлова Т.В.

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ СЕТЧАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сосудистая патология сетчатки сопровождается такие распространённые заболевания современности, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Благодаря своевременной оценке состояния сосудов сетчатки по данным офтальмоскопии можно выявить патологию на ранних стадиях. Для определения степени риска сосудистой патологии следует иметь представление о закономерностях организации сосудистого русла сетчатки. На основании изучения литературных источников определена вариантная анатомия центральной артерии сетчатки и выяснено направление дальнейшего её исследования. Центральная артерия сетчатки, как правило, является ветвью глазной артерии, чаще всего – её первой ветвью. Далее она направляется к зрительному нерву, где проходит в его толще. Когда центральная артерия сетчатки достигает диска зрительного нерва, она обычно разветвляется на четыре конечные ветви. Эти ветви делятся дихотомически на верхнюю и нижнюю, которые, в свою очередь, образуют височную и носовую ветви. Соответственно выделяют четыре квадранта сетчатки, которые кровоснабжаются этими ветвями. Иногда встречаются дополнительные ветви, такие как фронтальная и макулярная. Кроме того, центральная артерия сетчатки может разветвляться на два отдельных ствола до попадания на диск зрительного нерва, что влияет на сосудистую картину при исследовании глазного дна. Венозная система сетчатки представлена центральной веной сетчатки, ветви которой в большей степени повторяют ход артерии. В некоторых случаях цилиоретинальная артерия отходит от артериального круга Цинна–Галлера, может частично или полностью участвовать в кровоснабжении сетчатки. Следовательно, индивидуальная анатомическая изменчивость центральной артерии сетчатки заключается в том, что существуют варианты её начала, хода в толще зрительного нерва и разветвления на конечные ветви на внутренней поверхности сетчатки. Изменчивость величин зон кровоснабжения каждой из артерий изучена недостаточно.

Ключевые слова: *человек, глаз, сетчатка, центральная артерия сетчатки, зрительный нерв.*

Відомості про автора

Орлова Тетяна Вікторівна – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

E-mail: tv.orlova@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-1471-674X.