

Маркёры воспаления при шизофрении: есть ли причинно-следственная связь?

Peter Manu^{1,3}, Christoph U. Correll^{1,3}, Martien Wampers⁴, Alex J. Mitchell^{5, 6}, Michel Probst^{4, 7},
Davy Vancampfort^{4, 7}, Marc De Hert⁴

¹ Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, New York, NY, USA (США)

² Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA (США)

³ Hofstra North Shore – LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA (США)

⁴ University Psychiatric Centre KU Leuven, Campus Kortenberg, Kortenberg, Belgium (Бельгия)

⁵ Department of Psycho-oncology, Leicestershire Partnership NHS Trust, Leicester, UK (Великобритания)

⁶ Department of Cancer and Molecular Medicine, University of Leicester, Leicester, UK (Великобритания)

⁷ KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium (Бельгия)

(*World Psychiatry* 2014; 13 №2: 189-192)

Перевод: Данилова М.Ю.

Редактура: Алфимов П.В.

Воспаление представляет собой комплексную ответную реакцию организма на повреждение тканей, происходящее, к примеру, в результате инфекции или физического воздействия [1]. Основной задачей воспалительного процесса является быстрое уничтожение патогенов посредством запуска соответствующего иммунного ответа с помощью стимуляции антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов и регулирующих их иммуотрансммиттеров, провоспалительных цитокинов. Существует два вида цитокинов: преобладающие провоспалительные и преобладающие противовоспалительные [2]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), секретируются моноцитами и макрофагами и активируют другие клеточные компоненты воспалительного ответа. Противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-4 (ИЛ-4) способствуют подавлению воспалительного иммунного ответа.

В последнее время роли воспалительного процесса при шизофрении уделяется повышенное внимание, а связанный с цитокинами механизм является камнем преткновения во многих сформулированных за два последних десятилетия гипотезах [2-4]. Согласно макрофагальной гипотезе Т-лимфоцитов, постоянно активированные макрофаги продуцируют цитокины, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), факторы некроза опухолей, интерферон-альфа и интерферон-гамма [5]. В «гипотезе Т-хелперов» предлагается уделить внимание от цитотоксической клеточной иммунной функции в сторону гуморального иммунитета [6]. В микроглиальной гипотезе утверждается, что провоспалительные цитокины и свободные радикалы выделяются активированной микроглией центральной нервной системы, что вызывает аномальный нейрогенез, деградацию нейронов и аномалии белого вещества, что, как известно, играет роль в патогенезе шизофрении [7]. Так же в гипотезах говорится о конвергенции между нейровоспалительными изменениями, дофаминовыми и глутаматергическими рецепторами; серьёзно рассматривается вопрос о проведении клинических испытаний биологической терапии, направленной на ослабление воспалительного процесса [8, 9] и иммунносупрессию [10, 11].

Важность цитокиновых аномалий и других маркёров нарушений иммунной функции, имеющих у пациентов с шизофренией может быть проанализирована с

помощью руководства Bradford Hill [12], широко распространённой модели для определения того, как может определённая взаимосвязь привести к причине патологического явления. Согласно этой системе, мы должны оценить силу взаимосвязи, постоянство её присутствия в исследованиях, проводимых разными учёными на разных образцах, её временный характер, определив, предшествовал ли воспалительный процесс дебюту шизофрении, её биологический градиент, то есть корреляцию степени тяжести шизофрении со степенью выраженности воспалительного процесса, её достоверность в качестве патологического механизма, когерентность между эпидемиологическими и лабораторными данными и специфичность воспалительных аномалий.

СИЛА И ПОСТОЯНСТВО

При тщательном анализе 40 работ, посвященных уровню цитокинов при шизофрении, в данных всех исследователей был обнаружен сходный результат, заключающийся в повышении уровней ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-2 и ФНО-альфа как у пациентов с первым эпизодом психоза, так и у острых стационарных пациентов с рецидивом заболевания, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [3]. Например, показатели цитокинов у пациентов с первым эпизодом психоза, ранее не получавших лечение, составили 0,81 для ФНО-альфа, 1,03 для растворимого рецептора ИЛ-2 и 1,40 для ИЛ-6. Для других цитокинов (ИЛ-1 бета, трансформируемый фактор роста-бета, интерферон гамма и ИЛ-12) изменение показателя было меньшим.

ВРЕМЕННЫЙ ХАРАКТЕР

Лонгитудинальная оценка уровня цитокинов и других биомаркёров воспаления до постановки диагноза шизофрении не проводилась, в следствие чего прямых доказательств существования преморбидного патологического фенотипа не существует. В нескольких небольших исследованиях предполагается наличие временной корреляции, в которых были обнаружены повышенные уровни интерферона гамма [13], растворимого рецептора ИЛ-2 (14-15) и ИЛ-6, а также повышение уровня ФНО-альфа у пациентов с шизофренией и, в меньшей степени, у их родственников, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ГРАДИЕНТ

На данный момент не было обнаружено убедительных доводов в пользу существования биологического градиента корреляции между уровнем провоспалительных цитокинов и степенью тяжести шизофрении. Обнаруженная в кросс-секционном исследовании корреляция между цитокинами ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИЛ-9 и ФНО-альфа с общим баллом и баллом позитивной подшкалы PANSS потеряла свою значимость после коррекции с учётом множественных сравнений, а для негативной подшкалы корреляция выявлено не было [16].

Кривая изменения уровня цитокинов после лечения отличается у пациентов, перенёсших первый психотический эпизод и пациентов с рецидивом [17]. По данным мета-анализа, после терапии антипсихотиками уровни некоторых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 бета и трансформируемый фактор роста-бета) нормализуются, в то время как уровни других (ФНО-альфа, растворимый рецептор ИЛ-2, ИЛ-12) остаются повышенными после исчезновения симптомов острого расстройства [3]. Согласно интерпретации, данная гетерогенность означает, что уровни разных цитокинов могут являться как специфическими, так и неспецифическими маркерами [3]. Специфичность данной модели для шизофрении не была доказана; возможно, она подходит для острого психоза [18].

В лонгитудинальных исследованиях уровня аутоантител в крови при шизофрении так же не удалось обнаружить биологический градиент. Соотношение пациентов с положительными титрами антикардиолипидных антител, определёнными во время острого приступа заболевания и вновь после улучшения состояния пациента после терапии антипсихотическими препаратами, составило 19,3 % против 23,8 % ($p=0,62$) для IgG и 15,8 % против 26,2 % ($p=0,22$) для IgM; была обнаружена отрицательная корреляция титров с позитивной подшкалой PANSS [19].

ДОСТОВЕРНОСТЬ

Вывод о достоверности можно сделать исходя из результатов исследований действия противовоспалительных препаратов, назначаемых в качестве дополнительной терапии при шизофрении.

В последнем мета-анализе, включившем результаты 8 исследований ($N=774$) действия ингибиторов циклооксигеназы-2 и аспирина, назначаемых в качестве дополнительной терапии с антипсихотическими препаратами, средний уровень эффекта по позитивной подшкале PANSS составил $-0,189$, а верхняя граница с доверительным интервалом 95% составила $-0,005$, что свидетельствует о минимальном уровне влияния данной терапии на этот тип симптомов [8]. Средний уровень эффекта по общему баллу и негативной подшкале PANSS также был незначительным.

В мета-регрессивном анализе была выявлена обратная взаимосвязь между степенью выраженности негативной симптоматики на исходном уровне и эффективностью терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Эта находка ставит под вопрос отсутствие биологического градиента и ещё более снижает корреляцию между степенью выраженности воспалительного процесса и степенью тяжести шизофрении. Тем не менее, уровень эффективности по общему баллу PANSS был выше в исследованиях аспирина и для пациентов с первым эпизодом расстройства [8]. В ещё одном недавно проведённом мета-анализе было показано, что эстрогены и N-ацетилцистеин в качестве дополнительной терапии оказывают эффект (от низкого до умеренного) по общему баллу PANSS [9].

КОГЕРЕНТНОСТЬ

Взаимосвязь между воспалением и шизофренией с эпидемиологической точки зрения была исследована только в Датском национальном исследовании риска

развития аутоиммунных заболеваний у лиц с шизофренией в персональном или семейном анамнезе [20].

По соотношению коэффициентов частоты заболевания была выявлена взаимосвязь между шизофренией и сравнительно редкими заболеваниями, такими как аутоиммунный гепатит, синдром Гийена-Барре, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз и пернициозная анемия. С другой стороны, частота встречаемости шизофрении была ниже ожидаемой у пациентов с более распространёнными и, несомненно, аутоиммунными заболеваниями, такими как серопозитивный ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия, анкилозирующий спондилит и аутоиммунный тиреоидит. Коэффициент частоты заболевания для серопозитивного ревматоидного артрита составил 0,75 на момент дебюта психотического расстройства и снизился до 0,6 пять лет спустя.

Некоторые результаты того же исследования опровергают наличие очевидной взаимосвязи между воспалительными процессами и шизофренией. Например, было обнаружено, что по сравнению с общей популяцией шизофрения чаще встречается у лиц с болезнью Крона и в то же время значительно реже встречается у больных язвенным колитом [20].

СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Доказательств специфичности повышения провоспалительных цитокинов или ауто-антител не существует, поскольку схожие явления были обнаружены и в случае иных психических расстройств.

Имеется выраженная стабильная взаимосвязь провоспалительных маркеров и депрессии. Например, в мета-анализе 25 исследований пациентов с клинической депрессией и контрольных групп здоровых лиц уровень эффекта для ИЛ-6 составил 0,71, при доверительном интервале 95%, ранжируемом в пределах от 0,46 до 0,97 [21]. Взаимосвязь оставалась выраженной и после коррекции с учётом коморбидных соматических заболеваний, которые могли коррелировать с иммунной дисфункцией, такими как рак, и с учётом терапии антидепрессантами, которые могут снижать высвобождение провоспалительных цитокинов из активированной микроглии [22].

В расширенном исследовании было подтверждено значительное повышение концентрации ИЛ-6 и ФНО-альфа у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой здоровых лиц; не было получено данных о влиянии типа иммуноферментного анализа на выраженность эффекта [23].

Согласно последним данным, терапия антидепрессантами снижает уровень биомаркеров воспаления [24]. По данным четырёх плацебо-контролируемых исследований также существует доказательство того, что терапия противовоспалительным препаратом целекоксибом, ингибитором циклооксигеназы-2, ведёт к значительному снижению баллов по шкале депрессии Гамильтона и к значительному возрастанию вероятности наступления ремиссии по сравнению с плацебо [25].

Было обнаружено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов коррелирует со степенью тяжести депрессии, а уровни ИЛ-6 и ФНО-альфа были выше у пациентов с депрессией, высказывающих суицидальные мысли и совершавших суицидальные попытки [26].

Однако, в моделях рандомизированных и фиксированных эффектов уменьшение депрессивной симптоматики не коррелировало с изменением уровня ФНО-альфа в плазме крови, а биологический градиент ИЛ-6 был очень низким [27]. По результатам анализа подгрупп было выдвинуто предположение, что ингибиторы обратного захвата серотонина, в отличие от других классов антидепрессантов, могут повышать уровни ФНО-альфа и ИЛ-6, но этот эффект не повлиял на ту

часть пациентов, у которой отмечалось уменьшение депрессивной симптоматики (50 %).

Достоверность и когерентность данных заключений оставалась сравнительно низкой. Например, несмотря на то, что у пациентов с клинической депрессией чаще встречаются аутоиммунные расстройства, что подтверждается титрами антифосфолипидных антител, имеется намного меньшее количество пациентов с позитивной симптоматикой по сравнению с большими системной красной волчанкой, классическим аутоиммунным заболеванием [28]. Возраст и пол чаще связаны с титром аутоантител, чем с типом аффективного расстройства, аффективным состоянием или терапией психотропными препаратами [29]. С другой стороны, в сравнении с шизофренией, развитие депрессивной симптоматики может быть изучено на экспериментальных моделях и обладает доказанной взаимосвязью с клеточно-опосредованным иммунным ответом [30].

Изменения уровня цитокинов, сходные с отмечаемыми при шизофрении, так же были обнаружены у пациентов с биполярным расстройством. По результатам метаанализа 30 исследований у пациентов с биполярным расстройством было обнаружено значительное повышение уровней ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-2 и ФНО-альфа, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [31]. Для ИЛ-6 эта разница была связана преимущественно с иммунными изменениями, сопутствующими острой манией, поскольку для пациентов с депрессией и эутимией этот показатель был нормальным. Уровни ФНО-альфа были одинаково повышены у пациентов с манией и депрессией, а биологический градиент, т.е. нормализация лабораторных параметров в периоды эутимии, обнаружен не был.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

При применении критериев Bradford Hill для установления причинно-следственной взаимосвязи между повышением уровня провоспалительных цитокинов и шизофренией обнаруживаются чёткие доказательства силы и постоянства этой взаимосвязи. Однако, отсутствуют убедительные доводы в пользу наличия биологического градиента, отсутствует непосредственное доказательство постоянства во времени. Соответствие критериям достоверности и когерентности является, в лучшем случае, умеренным. Более важно то, что в данной взаимосвязи отсутствует специфичность, поскольку схожие и даже более выраженные взаимосвязи были обнаружены при большом депрессивном и биполярном расстройствах.

Мы считаем, что в парадигме объяснения этого факта следует перестать уделять повышенное внимание причинно-следственной связи воспалительного процесса и обратить внимание на то, что наблюдаемая дисфункция иммунной системы может быть связана с другими факторами, такими как ожирение и психологический стресс. С усилением воспалительного процесса связывают отложение висцерального жира [32] и гипертрофию адипоцитов [33]. Было отмечено, что, в то время как у худых людей в жировой ткани секретируются преимущественно противовоспалительные адипокины (включая адипонектин, ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-13), при ожирении повышаются уровни провоспалительных цитокинов (таких как ФНО-альфа, лентин, ингибитор активатора плазминогена, ИЛ-6, ИЛ-1-бета) [34], что сочетается с уменьшением секреции противовоспалительных адипокинов [35-39]. Более того, психологический дистресс может привести к активации иммунновоспалительных процессов в головном мозге [40]. Было обнаружено, что стресс, как острый, так и хронический, связан с повышением продукции провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и С-реактивный белок [41] и уменьшением уровня противовоспалительных цитокинов [42].

Таким образом, обзор существующих доступных данных свидетельствует о том, что не существует доказа-

тельств этиопатологической взаимосвязи между шизофренией и повышением уровня маркеров воспаления. В будущих исследованиях необходимо отслеживать пациентов с лёгкой формой психоза до развёртывания у них полноценной картины шизофрении и определять уровень воспалительных цитокинов отдельно у тех пациентов, у которых развился острый психоз и у тех, у кого он не развился.

Поскольку воспалительный процесс может быть запущен несколькими факторами, включая набор веса/ожирение и психологический стресс, для контроля уровня провоспалительных цитокинов необходимо проводить как кросс-секционные, так и лонгитудинальные исследования. В подобных исследованиях следует изучать возможность влияния неспецифических воспалительных изменений на степень выраженности психоза и других острых психических расстройств.

Если нам удастся выявить, что, по крайней мере, у отдельных подгрупп пациентов или на отдельных стадиях заболевания в развитии психопатологии играет роль воспалительный механизм, мы сможем перейти к совершенно новым принципам терапии психических заболеваний.

Благодарности

Peter Manu и Christoph Corell внесли одинаковый вклад в данную работу.

Библиография

1. Spelling B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001;32:76-102.
2. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1174-9.
3. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71.
4. Miller BJ, Culppepper N, Rapaport MH et al. Prenatal inflammation and neuro-development in schizophrenia: a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:92-100.
5. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med Hypotheses* 1995;45:135-41.
6. Schwarz MJ, Muller N, Riedel M et al. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med Hypotheses* 2001;56:483-6.
7. Busse S, Busse M, Schlitz K et al. Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? *Brain Behav Immun* 2012;26:1273-9.
8. Nitta M, Kishimoto T, Muller N et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013;39:1230-41.
9. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ et al. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2014;40:181-91.
10. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ et al. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2013;27:337-42.
11. Gergis RR, Kumar SS, Brown AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2014;75:292-9.
12. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med* 2009;102:186-94.
13. Arolt V, Weitzsch C, Wilke I et al. Production of interferon-gamma in families with multiple occurrence of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;66:145-52.
14. Gaughran F, O'Neill E, Sham P et al. Soluble interleukin-2 receptor levels in families of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:2235-9.

15. Martinez-Gras I, Garcia-Sanchez F, Guaza C et al. Altered immune function in unaffected first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2012;200:1022-5.
16. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J et al. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res* 2013;151:29-35.
17. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Antipsychotics can modulate the cytokine profile in schizophrenia: attenuation on the type-2 inflammatory response. *Schizophr Res* 2013;147:103-9.
18. Hope S, Ueland T, Steen NE et al. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2013;145:36-42.
19. Ezeoke A, Mellor A, Buckley P et al. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:245-51.
20. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H et al. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry* (in press).
21. Howren MD, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
22. Leonard BE. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48: 261-7.
23. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
24. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T et al. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:2015-26.
25. Na KS, Lee KJ, Lee JS et al. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:79-85.
26. Serafini G, Pompili M, Elena-Serretti M et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1672-86.
27. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452-9.
28. Maes M, Meltzer H, Jacobs J et al. Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:160-6.
29. Horning M, Amsterdam JD, Kamoun M et al. Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender? *J Affect Disord* 1999;55:29-37.
30. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:664-75.
31. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 2013;74:15-25.
32. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35-42.
33. Jernas M, Palming J, Sjoholm K et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006;20:1540-2.
34. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adiponectin, an adipocyte derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
35. Berg AH, Combs TP, Du X et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
36. Cai D, Yuan M, Frantz DF et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-Bank NF-xB. *Nat Med* 2005;11:183-90.
37. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;106: 308-14.
38. Wampers M, Hanssens L, van Winkel R et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:17-26.
39. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
40. Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:742-64.
41. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* 2004;18: 458-67.
42. Deinzer R, Granrath N, Stuhl H et al. Acute stress effects on local IL-1beta responses to pathogens in a human in vivo model. *Brain Behav Immun* 2004;18:458-67.

DOI 10.1002/wps.20117