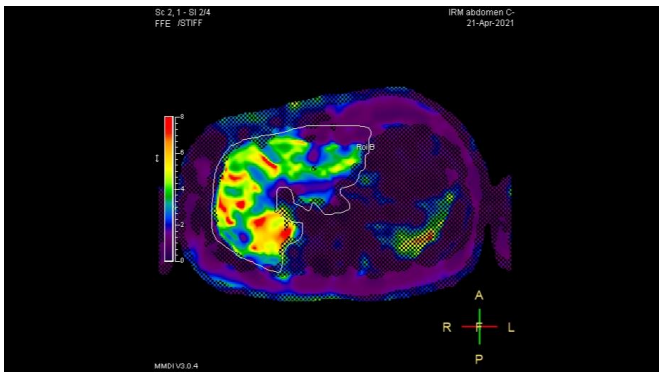


# L'ÉLASTOGRAPHIE HÉPATIQUE PAR IRM:

*Évaluation et comparaison de sa faisabilité en tant que séquence complémentaire pour le suivi des patients pédiatriques et adultes avec une hépatopathie au CHUSJ*



**Luca Panetta**, Université de Montréal

**Ramy El-Jalbout**, MD, DABR, CHU Sainte-Justine

**Marie-Claude Miron**, MD, FRCPC, CHU Sainte-Justine



**CHU Sainte-Justine**  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

2 février 2023

Séminaire présentiel 2023

## CONFLITS D'INTÉRÊT

- **Aucun**

## CONTEXTE ET OBJECTIFS

- Maladies hépatiques causent environ 2 millions de décès/année mondiale<sup>1</sup>
- Importance d'avoir outils permettant diagnostic précoce + suivi des hépatopathies
- Examen de choix: biopsie
  - MAIS, invasive, coûteuse, risque de complications, échantillonnage du foie restreint
- Élastographie hépatique par IRM (ERM hépatique): Outil permettant de déterminer la **compliance hépatique**, soit l'élasticité du foie de façon exacte<sup>2</sup> et non-invasive
  - Propriété qui diminue avec fibrose
- Faisabilité et reproductibilité de l'ERM hépatique démontrées dans quelques études dans des cohortes de patients pédiatriques et adultes, mais **séparément**<sup>3-5</sup>
- CHUSJ s'occupe de l'imagerie des patients pédiatriques surtout, mais aussi de l'imagerie des adultes avec hépatopathie congénitale
  - Intérêt de comparer la faisabilité de l'ERM chez les patients pédiatriques et adultes dans un même centre hospitalier

Objectifs

1) **Démontrer et comparer** la faisabilité et la reproductibilité de l'élastographie hépatique par IRM en tant que séquence additionnelle standard appliquée à différentes pathologies hépatiques chez l'enfant et l'adulte et ce, pour une cohorte de patients suivis dans un hôpital pédiatrique

2) **Explorer** la corrélation entre l'ERM, les données démographiques, ainsi que les données paracliniques dans les deux cohortes

# Évaluation et comparaison ERM hépatique entre enfants et adultes au CHUSJ

Panetta, Luca (JU 2023)

## L'ACQUISITION D'UNE IMAGE D'ÉLASTOGRAPHIE HÉPATIQUE PAR IRM (ERM)

1) Préparation pour l'examen: Jeûne de 6h avant l'ERM

2) Déroulement de l'examen: Oscillateur pneumatique émettant des ondes vibratoires fixé directement par dessus le foie

- Amplitude ou intensité des ondes ajustée en fonction du poids
- Patient doit maintenir apnée expiratoire pendant 15s → Fait à quatre (4) reprises pour avoir 4 coupes d'images

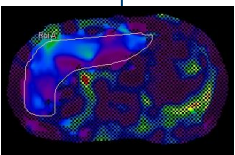
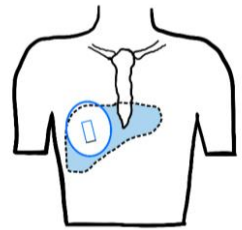
3) Obtention des images:

- Interface génère élastogramme ± superposition d'un plan indicateur de la fiabilité des données
  - Chaque pixel de l'image correspond à une valeur d'élasticité (en kPa) située dans un certain intervalle de confiance (IC)
  - Régions hachurées → valeurs moins fiables (dans des IC de  $\geq 95\%$ )
- Région d'intérêt (ROI) tracée par l'opérateur sur chaque élastogramme en évitant gros vaisseaux, voies biliaires, capsule de Glisson et en évitant le lobe gauche du foie (ainsi que les aires hachurées)
  - Ces ROIs représentent des échantillons hépatiques en 2D
- Finalement, mesure d'élasticité calculée pour chaque coupe selon emplacement et taille de ROI tracée
  - Mesure globale de la compliance hépatique obtenue avec la moyenne des 4 ROIs

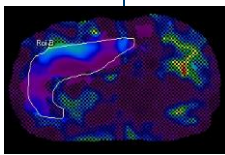
Oscillateur pneumatique émet **vibrations** comprimant le foie. Ondes de compression se transforment en **ondes de cisaillement** qui se propagent dans le parenchyme hépatique.

Vitesse de propagation des ondes de cisaillement dans le foie dépend de l'élasticité hépatique.

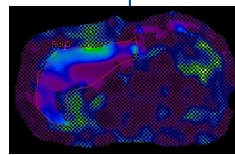
Ainsi, plus il y a de fibrose, plus les ondes se propagent rapidement (et donc plus la mesure en kPa est ↑)



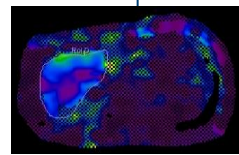
ROI A



ROI B



ROI C



ROI D

	ROI A	ROI B	ROI C	ROI D
Average Stiffness (in kPa)	1.93	1.76	1.84	2.12
Median of Stiffness (in kPa)	1.91	1.70	1.74	2.06
Minimum Stiffness (in kPa)	0.89	0.90	0.72	1.25
Maximum Stiffness (in kPa)	3.51	3.35	3.96	4.96
Standard Deviation (in kPa)	0.42	0.51	0.60	0.49
Total Number of Pixels	5237.00	4436.00	4438.00	3623.00
Number of Excluded Pixels	366.00	616.00	558.00	458.00
Cumulative ROI Statistics				
Average Stiffness (in kPa)	1.91			
Median of Stiffness (in kPa)	1.85			
Minimum Stiffness (in kPa)	0.72			
Maximum Stiffness (in kPa)	4.96			
Standard Deviation (in kPa)	0.53			

Quatre ROIs d'une femme de 34 ans avec suspicion de stéatose hépatique en lien avec complication d'une naissance prématurée. Rigidité hépatique moyenne des 4 ROI est 1.91 kPa (telle qu'indiquée dans le tableau résumé à gauche, obtenu avec l'analyse de chaque examen d'élastographie)

Département de radiologie, radio-oncologie  
et médecine nucléaire  
Faculté de médecine

# Évaluation et comparaison ERM hépatique entre enfants et adultes au CHUSJ

Panetta, Luca (JU 2023)

## MÉTHODES

1) Étude prospective faite sur tous les examens d'IRM abdominale avec séquence d'ERM (au CHUSJ de novembre 2019 et août 2022). Tous les patients avec IRM abdominale prescrite, enfants (<18 ans) et adultes (≥18 ans), étaient éligibles à participer à l'étude. Aucun critère d'exclusion.

- Appareil d'IRM 1.5T *Ingenia* par PHILIPS utilisé conjointement avec un oscillateur pneumatique *Resoundant* (Mayo Clinic) fixé à une fréquence de 60 Hz

2) Évaluation de la faisabilité: Repose sur trois critères

Critère A: Taux de succès	Critère B: Qualité de l'image	Critère C: Temps de l'ERM
<b>Succès:</b> -Examen d'ERM planifié et complété <b>et</b> -Images de l'examen (incluant les ROIs avec mesures et élastogrammes) téléversées sur <i>IntelliSpace</i> *	<b>Bonne qualité:</b> -Élastogramme avec <50% de l'aire hépatique hachurée <b>et</b> -Absence d'artéfacts respiratoires/de mouvements, telle qu'indiquée dans la note du technologue en imagerie médicale	Calcul du temps consacré à l'obtention des images d'ERM (correspondant à l'heure de début de l'acquisition jusqu'à la fin de la dernière séquence d'ERM effectuée) <b>et</b> Le pourcentage du temps que l'ERM représente en comparaison avec la durée totale de l'examen de routine (avec durée ERM incluse)
<b>Échec:</b> Examen d'ERM planifié et non-complété <b>et/ou</b> -Images de l'examen (incluant les ROIs avec mesures et élastogrammes) pas téléversées sur <i>IntelliSpace</i> *, <b>malgré la complétion de l'examen</b>	<b>Qualité médiocre:</b> -Élastogramme avec ≥50% de l'aire hépatique hachurée <b>et/ou</b> -Présence d'artéfacts respiratoires/de mouvements, telle qu'indiquée dans le rapport du technologue en imagerie médicale	

\**IntelliSpace* (PHILIPS): interface sur lequel les images prises lors de l'élastographie sont téléversées pour analyser les images d'élastographie

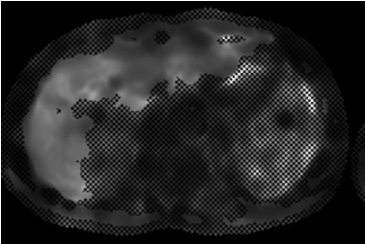


Image de bonne qualité (homme de 45 ans avec Maladie de Gaucher)

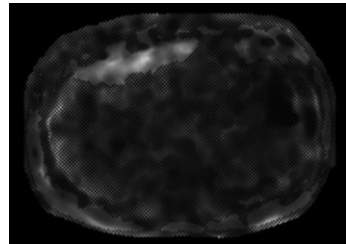


Image de qualité médiocre (homme de 18 ans avec cholangite sclérosante)

3) Évaluation de la reproductibilité: Calcul du coefficient de corrélation intra-classe (CCI) pour les analyses intra-opérateur

- Un CCI entre 0,5 et 0,75 indique une fiabilité modérée et entre 0,75 et 0,90 indique une fiabilité acceptable; un CCI supérieure à 0,90 démontre une fiabilité excellente<sup>6,7</sup>

4) Corrélations étudiées:

- Données démographiques et anthropométriques** (Âge, sexe, poids)
- Mesures d'élasticité hépatique** (Moyenne des 4 ROIs en kPa) et **l'amplitude de vibration** (intensité des ondes vibratoires produites par la sonde, exprimée en %)
- Bilan hépatique normal ou non** (Dosage ALT, AST, GGT. Anormal: si ≥ 1 enzyme inférieure ou supérieure aux valeurs de référence)
- Présence de lésions hépatiques** (Lésions focales et non-kystiques)

5) À titre indicatif: Classification de chaque examen en sous-groupes selon l'hépatopathie du patient indiquée sur le rapport de consultation

Département de radiologie, radio-oncologie  
et médecine nucléaire  
Faculté de médecine

# Évaluation et comparaison ERM hépatique entre enfants et adultes au CHUSJ

Panetta, Luca (JU 2023)

## RÉSULTATS (1)

### A. TAUX DE SUCCÈS:

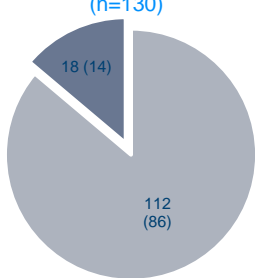
n = 191

Taux de succès des examens pédiatriques (n=130)

Taux de succès des examens adultes (n=61)

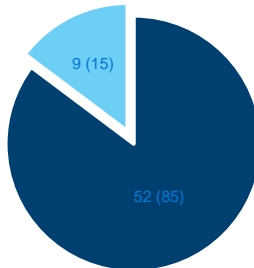
EXAMENS PÉDIATRIQUES (SUCCÈS+ ÉCHECS CONFONDUS)

- Âge  $\bar{x}$ : 13,7 ans
- Intervalle: 5 à 17 ans
- Poids  $\bar{x}$ : 58,1 kg
- 67 garçons (52%)
- 63 filles



EXAMENS ADULTES (SUCCÈS+ ÉCHECS CONFONDUS)

- Âge  $\bar{x}$ : 33,0 ans
- Intervalle: 18 à 73 ans
- Poids  $\bar{x}$ : 68,8 kg
- 30 hommes
- 31 femmes (52%)



■ Succès (%) ■ Échecs (%) ■ Succès (%) ■ Échecs (%)

### Causes d'échec (examens pédiatriques et adultes confondus):

Cause d'échec	Nombre d'examens pédiatriques	Nombre d'examens adultes
Problèmes liés au téléchargement des images sur <i>IntelliSpace</i>	15	7
Mauvais fonctionnement de l'appareil d'ERM	2	1
Examen non-toléré par patient	1	1

### B. QUALITÉ, DURÉE ET CCI DES EXAMENS (PARMI EXAMENS RÉUSSIS)

	Examens Réussis (%)	Âge moyen (années)*	Poids (kg)*	Examens de bonne qualité (%)	Durée de l'ERM (min et s)*	Compliance hépatique (kPa)*	CCI <sup>a</sup>
Enfants	112 (86)	13,8 ± 3,13	58,5 ± 21,6	70 (63)	5min 48s ± 1min 32s	2,21 ± 0,54	0,863
Adultes	52 (85)	32,3 ± 14,8	72,0 ± 17,3	30 (58)	6min 04s ± 1min 55s	2,23 ± 0,53	0,782

\*Exprimé en moyenne ± déviation standard

<sup>a</sup>Coefficient de corrélation intra-classe indiquant la fiabilité intra-opérateur

#### Groupe avec images de «bonne» qualité

Âge moyen (années) Poids (kg)

Enfants (n=70)	13,9 ± 2,8	53,5 ± 14,8
Adultes (n=30)	30,6 ± 13,8	65,3 ± 11,3

#### Groupe avec images de qualité «médicore»

Âge moyen (années) Poids (kg)

Enfants (n=42)	13,8 ± 3,6	66,6 ± 27,8
Adultes (n=22)	34,6 ± 15,8	81,2 ± 19,8

Corrélation significative entre la qualité de l'image et le poids chez les enfants (voir tableau 2 de la page suivante)

**5min 48s:** Équivaut à 17% de la moyenne de temps alloué à l'IRM abdominale pédiatrique complète incluant l'ERM (36min 12s).

**6min 04s:** Équivaut à 30% de la moyenne de temps alloué à l'IRM abdominale adulte complète incluant l'ERM (26min 37s).

CCIs acceptables

Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire  
Faculté de médecine

# Évaluation et comparaison ERM hépatique entre enfants et adultes au CHUSJ

Panetta, Luca (JU 2023)

## RÉSULTATS (2)

Âge à l'examen (années)	Coefficient Pearson	Valeur p
Enfants (n=130)	0,104	0,237
Adultes (n=61)	-0,111	0,396
Sexe		
Enfants (n=130)	-0,012	0,889
Adultes (n=61)	-0,132	0,311
Poids (kg)		
Enfants (n=130)	0,074	0,402
Adultes (n=61)	0,180	0,165
Examen initial ou suivi		
Enfants (n=130)	0,080	0,539
Adultes (n=61)	0,182	0,197

**Aucune corrélation significative** n'a été établie entre le succès d'un examen et âge, sexe, poids, et type d'examen (initial vs. suivi)

Âge à l'examen (années)	Coefficient Pearson	Valeur p
Enfants (n=112)	0,017	0,859
Adultes (n=52)	-0,133	0,345
Sexe		
Enfants (n=112)	0,083	0,384
Adultes (n=52)	0,123	0,386
Poids (kg)		
Enfants (n=112)	-0,293	<b>0,002</b>
Adultes (n=52)	-0,452	<b>&lt;0,001</b>
Examen initial ou suivi		
Enfants (n=112)	0,125	0,187
Adultes (n=52)	0,182	0,197
Amplitude de vibration		
Enfants (n=31)	0,238	0,197
Adultes (n=27)	-0,481	<b>0,011</b>

**Aucune corrélation** entre la qualité de l'image et âge, sexe et type d'examen (initial vs. suivi)

**Corrélation significative** entre la qualité médiocre de l'image et le poids élevé chez les enfants et chez les adultes

Une qualité d'image médiocre était aussi corrélée à une amplitude de vibration plus élevée, mais seulement chez les adultes

Âge à l'examen (années)	Coefficient de Pearson	Valeur p
Enfants (n=112)	0,067	0,483
Adultes (n=52)	0,134	0,342
Sexe		
Enfants (n=112)	-0,093	0,331
Adultes (n=52)	-0,211	0,133
Poids (kg)		
Enfants (n=112)	0,074	0,440
Adultes (n=52)	0,044	0,755
Présence de lésions hépatiques		
Enfants (n=112)	-0,017	0,856
Adultes (n=52)	0,215	0,126
Bilan normal ou anormal		
Enfants (n=84)	0,356	<b>&lt;0,001</b>
Adultes (n=16)	0,491	0,053

Bilan normal ou anormal	Coefficient de Pearson	Valeur p
Enfants (n=84)	-0,191	0,082
Adultes (n=16)	0,745	<b>&lt;0,001</b>

Valeur p significative < 0,05

**Aucune corrélation** entre la mesure d'élasticité et l'âge, le poids et le sexe.

**Aucune corrélation** entre une mesure d'élasticité hépatique élevée et la présence de lésions hépatiques.

**Corrélation significative** entre la mesure d'élasticité hépatique diminuée et le bilan hépatique anormal chez les enfants.

**Corrélation significative** entre la présence de lésions hépatiques et un bilan hépatique anormal chez les adultes

# Évaluation et comparaison ERM hépatique entre enfants et adultes au CHUSJ

Panetta, Luca (JU 2023)

## RÉSULTATS (3)

Tableau 5 Succès, échecs et compliances hépatiques moyennes pour chaque sous-catégorie d'examen

Catégories	Nombre total d'exams		Nombre d'échecs		Nombres de succès		Compliance hépatique (kPa)*		Nombre d'exams anormaux	
	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants (n=112)	Adultes (n=52)	Enfants (>2,80 kPa) <sup>§</sup>	Adultes (>2,74 kPa) <sup>¶</sup>
1. Tyrosinémie	12	12	2	2	10	10	2,06 ±0,30	2,09 ±0,27	-	-
2. Cholangite sclérosante	5	1	2	-	3	1	1,81 ±0,11	1,87	-	-
3. Pancréatite et hépatite	11	-	2	-	9	-	2,21 ±0,28	-	-	-
4. MII	20	-	1	-	19	-	2,21 ±0,40	-	1	-
5. Maladie de Gaucher	6	38	-	5	6	33	2,09 ±0,30	2,23 ±0,46	-	4
6. Lésions hépatiques malignes	10	2	-	-	10	2	2,55 ±0,67	3,00 ±1,70	3	1
7. Lésions hépatiques bénignes	21	2	2	-	19	2	2,09 ±0,48	1,90 ±0,39	1	-
8. Bilan hépatique anormal	10	-	2	-	8	-	2,36 ±0,49	-	2	-
9. Autre	26	2	6	-	20	2	2,17 ±0,73	1,84 ±0,08	2	-
10. Examen chez patient dans ≥ 2 catégories	9	4	1	2	8	2	2,50 ±0,44	3,01 ±0,98	2	1
<b>Total (%)</b>	<b>130 (100)</b>	<b>61 (100)</b>	<b>18 (14)</b>	<b>9 (15)</b>	<b>112 (86)</b>	<b>52 (85)</b>	<b>2,21 ±0,54<sup>§</sup></b>	<b>2,23 ±0,53<sup>¶</sup></b>	<b>11</b>	<b>6</b>

\* Exprimé en moyenne ± déviation standard

§ Valeurs qui représentent la moyenne ± déviation standard de tous les examens pédiatriques ou adultes

§ Mesure correspond au 95<sup>e</sup> percentile des patients pédiatriques en santé<sup>§</sup>

¶ Mesure correspond au 95<sup>e</sup> percentile des patients adultes en santé en combinant les données de deux études<sup>§,10</sup>

Les examens des catégories 6 et 10 ont les mesures d'élasticité les plus élevées dans les deux cohortes comparées aux autres catégories

Valeurs de référence pédiatrique:

2,1 kPa<sup>§</sup>

Valeur de référence adulte:

2,0 à 2,44 kPa<sup>10-12</sup>

## DISCUSSION

- De façon globale, la faisabilité (les taux de succès, la qualité des images, le temps d'examen) et la reproductibilité étaient **très similaires entre les deux groupes**
    - Taux de succès chez les deux groupes plus faible que dans la littérature, soit d'environ 96%<sup>4,13,14</sup> mais critères différents
      - Plupart des échecs liés à des problèmes de téléversement d'images au CHUSJ, ce qui peut être corrigé
    - Proportion des images de bonne qualité était moins élevée qu'attendu chez les adultes<sup>13</sup>
      - Le poids du patient étant un facteur pour la qualité sous-optimale
    - Première étude à inclure le temps d'examen dans les critères de faisabilité
      - Absence de standard dans la littérature → la durée de l'ERM ne devrait pas augmenter dans notre prochaine évaluation de la qualité de l'acte
- Souligne la pertinence de réviser les techniques et les procédures liées à l'obtention des images d'ERM au CHUSJ
- Corrélation significative entre mesure de la compliance et bilan hépatique anormal chez les enfants
    - Malgré l'absence d'une association significative chez les adultes le *p* était de 0,053... manque de puissance?
  - Première étude à évaluer la corrélation entre la compliance et la présence de lésions hépatiques
    - Aucune association trouvée, mais corrélation significative trouvée entre la présence de lésions et un bilan anormal chez les adultes
  - Compliances hépatiques moyennes similaires entre les deux groupes, et comparables aux valeurs trouvées dans études effectuées sur des cohortes en santé



## LIMITATIONS

- Variabilité inter-opérateur pas effectuée
- Quelques données incomplètes (surtout pour bilans hépatiques chez adultes, faits hors CHUSJ)
- Mesures d'élasticité pas comparées à des biopsies hépatiques

## CONCLUSIONS ET IMPLICATIONS CLINIQUES

- L'étude démontre que malgré des degrés de faisabilité et de reproductibilité de l'ERM hépatique similaires entre les deux groupes, il faudrait réviser le flux de travail et perfectionner les techniques utilisées pour l'obtention des images d'ERM afin de minimiser le nombre d'examens incomplets et d'obtenir plus d'images de meilleure qualité.
- Elle démontre aussi une valeur diagnostique ajoutée chez les enfants dans le cas où leurs enzymes hépatiques sont anormaux.
- Une étude de suivi sera planifiée après l'ajustement et la révision de nos techniques et de nos processus de travail

## REMERCIEMENTS

- Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire de l'UdeM (bourse d'étudiants, été 2022)
- Département de radiologie et Centre de recherche du CHUSJ (achat de l'appareil *Resoundant*)

## RÉFÉRENCES

1. Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*, 70(1), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
2. Wang, J., Malik, N., Yin, M., Smyrk, T. C., Czaja, A. J., Ehman, R. L., & Venkatesh, S. K. (2017). Magnetic resonance elastography is accurate in detecting advanced fibrosis in autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology*, 23(5), 859–868. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.859>
3. Kim, J. K., Yoon, H., Lee, M.-J., Kim, M.-J., Han, K., Koh, H., ... Shin, H. J. (2019). Feasibility of Spin-Echo Echo-Planar Imaging MR Elastography in Livers of Children and Young Adults. *Investigative Magnetic Resonance Imaging*. Korean Society of Magnetic Resonance in Medicine. <https://doi.org/10.13104/imri.2019.23.3.251>
4. Joshi, M., Dillman, J. R., Towbin, A. J., Serai, S. D., & Trout, A. T. (2017). MR elastography: high rate of technical success in pediatric and young adult patients. *Pediatric radiology*, 47(7), 838–843. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3831-z>
5. Gill, H. E., Lisanti, C. J., Schwoppe, R. B., Kim, J., Katz, M., & Harrison, S. (2021). Technical success rate of MR elastography in a population without known liver disease. *Abdominal radiology (New York)*, 46(2), 590–596. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02652-x>
6. Liljequist, D., Elfving, B., & Skavberg Roaldsen, K. (2019). Intraclass correlation - A discussion and demonstration of basic features. *PLoS one*, 14(7), e0219854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219854>
7. Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of chiropractic medicine*, 15(2), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
8. Trout, A. T., Anupindi, S. A., Gee, M. S., Khanna, G., Xanthakos, S. A., Serai, S. D., Baikpour, M., Calle-Toro, J. S., Ozturk, A., Zhang, B., & Dillman, J. R. (2020). Normal liver stiffness measured with MR elastography in children. *Radiology*, 297(3), 663–669. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201513>
9. Obrzut, M., Atamaniuk, V., Chen, J. *et al.* Postprandial hepatic stiffness changes on magnetic resonance elastography in healthy volunteers. *Sci Rep* 11, 19786 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99243-7>
10. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1207–1213.
11. Hines CD, Lindstrom MJ, Varma AK, Reeder SB. Effects of postprandial state and mesenteric blood flow on the repeatability of MR elastography in asymptomatic subjects. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 33: 239–244. [PubMed: 21182146]
12. Rouvière O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of liver: preliminary results. *Radiology*. 2006; 240: 440–448. [PubMed: 16864671]
13. Wagner, M., Corcuera-Solano, I., Lo, G., Esses, S., Liao, J., Besa, C., Chen, N., Abraham, G., Fung, M., Babb, J. S., Ehman, R. L., & Taouli, B. (2017). Technical Failure of MR Elastography Examinations of the Liver: Experience from a Large Single-Center Study. *Radiology*, 284(2), 401–412.
14. Yin, M., Glaser, K. J., Talwalkar, J. A., Chen, J., Manduca, A., & Ehman, R. L. (2016). Hepatic MR Elastography: Clinical Performance in a Series of 1377 Consecutive Examinations. *Radiology*, 278(1), 114–124. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142141>