

B. Ertl-Wagner¹ · R.-T. Hoffmann¹ · R. Brüning² · M. Dichgans³ · M. F. Reiser¹

¹ Institut für Klinische Radiologie, Klinikum der Universität München, Großhadern

² Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum der Universität München, Großhadern

³ Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München, Großhadern

Supraaortale Gefäßdiagnostik mit dem 16-Zeilen-Multidetektor-Spiral-CT.

Untersuchungsprotokoll und erste Erfahrungen

Zusammenfassung

Fragestellung. Die neu entwickelte 16-Zeilen-Multidetektor-Computertomographie (MDCT) ermöglicht Rotationszeiten unter 500 ms und eine isotrope Volumenakquisition. Dieser Beitrag stellt unsere ersten Erfahrungen mit dieser neuen Technologie in der Diagnostik des supraaortalen Gefäßsystems dar.

Methode. Wir untersuchten das supraaortale Gefäßsystem von 8 konsekutiven Patienten mit der 16-Zeilen-MDCT. Hierbei wurden die Gefäße vom Abgang aus dem Aortenbogen bis einschließlich der intrakraniellen arteriellen und venösen Blutleiter dargestellt. Die Auswertung erfolgte hinsichtlich Homogenität der Kontrastierung, Bildqualität und Strahlendosis.

Ergebnisse. Es wurde in allen Fällen eine homogene Kontrastierung der hirnersorgenden Gefäße und der intrakraniellen arteriellen und venösen Blutleiter erreicht. Die Bildqualität war in allen Fällen exzellent. Die Abschätzung der mittleren effektiven Strahlendosis aus dem Dosis-Längen-Produkt betrug 2,31 mSv +/- 0,57, das mittlere Dosis-Längen-Produkt 608 mGy*cm +/- 151.

Schlussfolgerung. Unsere ersten Erfahrungen mit der 16-Zeilen-MDCT zeigen ein vielversprechendes Potenzial dieser Technik für die Diagnostik der supraaortalen Gefäße.

Schlüsselwörter

Multidetektor-Computertomographie · CT-Angiographie · Supraaortale Gefäße

Als im Jahr 1990 erstmals die Spiralcomputertomographie eingeführt wurde, bedeutete dies einen entscheidenden Durchbruch für die Computertomographie (CT), einer Technik, an deren Rückgang im Zuge der Entwicklung der Magnetresonanztomographie viele glaubten [1]. Wenige Jahre später wurden bereits die ersten CT-Angiographien beschrieben, die unter Ausnutzung eines Kontrastmittelbolus zu einer nichtinvasiven Darstellung der Gefäße führten. Diese Technik wurde auch schon früh im Bereich der Karotiden und des Circulus Willisii eingesetzt [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Allerdings gestalteten sich mit der Einschicht-Spiral-CT sowohl die örtliche als auch die zeitliche Auflösung als durchaus problematisch. Größere Volumina konnten nicht mit einer guten Ortsauflösung untersucht werden. Ende der 90er Jahre erfolgte dann der 2. große Durchbruch der CT, die Mehrschicht-CT (MDCT) mit mehreren Detektorreihen und 4 simultan akquirierten Schichtdatensätzen. Hierdurch konnten sowohl Zeit- als auch Ortsauflösung – insbesondere in Richtung der z-Achse – erheblich gesteigert werden. Exzellente Rekonstruktionen in allen 3 Raumrichtungen wurden erstmals auch für größere Untersuchungsvolumina möglich. Dies eröffnete auch neue und verbesserte Anwendungsgebiete im Bereich des zentralen Nervensystems. Jones et al. konnten zeigen, dass die Mehrschichtcomputertomographie mit einem Vierzeilen-CT zu einer deutlichen Reduktion der Arte-

fakte im Bereich der hinteren Schädelgrube führt und zugleich 1,8-mal schneller durchgeführt werden kann als die Einzeilen-Spiral-CT [8]. Auch für die CT-Angiographie der hirnersorgenden und intrakraniellen Gefäße boten sich entscheidende Vorteile. Erstmals war es möglich, das arterielle und venöse intrakranielle Gefäßsystem mit einem Kontrastmittelbolus in einer einzigen Akquisition darzustellen [9, 10]. Allerdings war auch die Vierzeilen-MDCT mit einigen Limitationen verbunden. Eine Darstellung des gesamten supraaortalen Gefäßsystems in nur einem Untersuchungsgang mit einem einzelnen Kontrastmittelbolus war nicht möglich, ohne Abstriche an der Ortsauflösung hinzunehmen. In diesem Jahr wurden erstmalig Computertomographen mit 16 simultan akquirierten Schichten eingeführt. Diese neue Gerätegeneration gilt es nun bzgl. ihres Potenzials für die klinische Diagnostik zu evaluieren. Im Folgenden wollen wir unsere ersten Erfahrungen mit einem 16-Zeilen-MDCT in der Diagnostik des supraaortalen Gefäßsystems vorstellen. Hierbei soll auf Untersuchungsprotokolle sowie auf die

© Springer-Verlag 2002

Dr. Birgit Ertl-Wagner
Institut für Klinische Radiologie,
Klinikum der Universität München,
Großhadern, Marchioninstr. 15,
81377 München,
E-Mail: B.Ertl-Wagner@t-online.de

B. Ertl-Wagner · R.-T. Hoffmann · R. Brüning
M. Dichgans · M. F. Reiser

Diagnostic evaluation of the craniocervical vascular system with a 16-slice multi-detector row spiral CT. Protocols and first experiences

Abstract

Purpose. The newly developed 16-slice multi detector row computed tomography (MDCT) allows for isotropic imaging at rotation times under 500 ms. We aim to describe our first experiences with this novel technology in the diagnostic imaging of the craniocervical vascular system.

Methods. The craniocervical vascular system of 8 consecutive patients was examined with a standardized protocol with the new 16-slice MDCT. The volume covered included the carotid arteries from their origin at the aortic arch and the intracranial arterial and venous vessels in their entirety. Homogeneity of contrast, contrast-to-parenchyma ratios, image quality and radiation doses were assessed.

Results. A homogeneous vessel-to-parenchyma ratio was reached in the carotids as well as in the intracranial arterial and venous vessels. Image quality was rated as excellent in all patients. The estimated mean effective radiation dose amounted to 2.31 mSv \pm 0.57, the mean dose length product to 608 mGy*cm \pm 151.

Conclusion. The newly developed 16-slice MDCT technology appears to be a promising tool in the diagnostic assessment of the cervicocranial vessels.

Keywords

Multi detector computed tomography · CT angiography · Carotid arteries · Intracranial vessels

benötigte Strahlendosis und die erzielte Bildqualität eingegangen werden.

Material und Methoden

Untersuchungstechnik und Protokolle

Die Untersuchungen wurden an einem 16-Zeilen-MDCT (Somatom Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) durchgeführt, das Gantry-Rotationszeiten von 500 ms und darunter erlaubt. Es wurde eine Kollimation von $16 \times 0,75$ mm gewählt. Der Tischvorschub/Rotation betrug 12 mm, die Rotationszeit 500 ms, die Röhrenspannung 120 kV und das mAs-Produkt 200. Es wurden 120 ml eines nichtionischen Kontrastmittels mit einer Flussrate von 4 ml/s in eine Kubitalvene injiziert. Nach Injektion eines Testbolus von 20 ml wurde die Dichte in der A. carotis communis gemessen. Die eigentliche Untersuchung wurde nach einem Startdelay, der dem maximalen Anfluten des Testbolus abzüglich 2 s entsprach, durchgeführt.

Die gewonnenen Daten wurden zunächst als dünn-schichtige thin-sliding Maximum-Intensity-Projektionen (MIP) mit einer Schichtdicke von 2 mm und einem Schichtabstand von 2 mm in koronar, sagittaler und axialer Orientierung rekonstruiert. Zusätzlich wurden Daten an einer Leonardo-Workstation (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) weiterverarbeitet und Rekonstruktionen in Volume-Rendering-Technik sowie zur virtuellen Gefäßendoskopie angefertigt.

Untersuchte Patienten

Im Zeitraum von April–Juni 2002 wurde das supraaortale Gefäßsystem bei 8 konsekutiven Patienten mit dem 16-Zeilen-Mehrschicht-CT untersucht. Das mittlere Alter der Patienten war 71,4 Jahre (Median 71, Range 55–84 Jahre). Es wurden 3 Frauen und 5 Männer untersucht.

Datenauswertung

Zur Beurteilung der Homogenität der vaskulären Kontrastierung wurden Regions of interest (ROIs) in die A. carotis communis beidseits, in die A. carotis interna und A. carotis externa beidseits auf Höhe HWK 3, in das M1-Segment der A. cerebri media beidseits, in die A. basilaris sowie in den Sinus sagittalis superior und in den Confluens sinuum platziert. Es wurde der Dichtewert im Gefäß in Relation zum Dichtewert einer großen ROI des Zerebrums gesetzt und als Verhältnis angegeben.

Zusätzlich wurden die Bildqualität der gesamten Untersuchung sowie eine mögliche Artefaktüberlagerung von 2 Radiologen visuell bestimmt und auf einer Fünfpunkteskala bewertet, wobei die Punktzahl von 5 einer exzellenten Qualität ohne Artefaktüberlagerung und die Punktzahl von 1 einer mangelhaften Bildqualität mit Artefakten, die die Diagnostik beeinträchtigen, entsprach.

Der CT-Dosisindex und das Dosis-Längen-Produkt wurden für jede Untersuchung ermittelt. Hieraus wurde mit-

Tabelle 1

Mittlere Relationen von Gefäßdichte zu Parenchymdichte in den untersuchten Abschnitten des supraaortalen Gefäßsystems

Region of interest	Mittelwert Gefäß- zu Parenchymdichte	Standardabweichung
A. carotis communis rechts	9,7	4,0
A. carotis communis links	9,4	3,5
A. carotis interna rechts	9,4	3,0
A. carotis interna links	10,0	4,4
A. carotis externa rechts	9,2	3,0
A. carotis externa links	9,0	2,2
M1-Segment der A. cerebri media rechts	7,9	3,5
M1-Segment der A. cerebri media links	7,4	1,2
A. basilaris	7,0	2,1
Sinus sagittalis superior	9,0	4,2
Confluens sinuum	8,2	2,2
Gefäßkontrastierung gesamt	8,7	3,3



Abb. 1 ◀ **Koronare, dünn-schichtige thin-sliding Maximum-Intensity-Projektion (MIP) der supraaortalen CT-Angiographie eines 69-jährigen Patienten. Die Vergrößerung zeigt Plaques im Bifurkationsbereich links, wobei die Lumeneinengung 70% nicht überschreitet**

tels der von Hidajat et al. [11] und von Nagel [12] publizierten Methoden die effektive Dosis in mSv abgeschätzt.

Ergebnisse

Die Untersuchung konnte bei allen Patienten komplikationslos durchgeführt werden und wurde von den Patienten gut toleriert.

Folgende Diagnosen wurden in der CT-angiographischen Untersuchung der supraaortalen Gefäße gestellt: eine bifurkationsnahe filiforme Stenose der A. carotis interna, 2 nicht hämodynamisch relevante Stenosen der A. carotis interna mit kalkdichten Plaques und einer Lumenreduktion von weniger als 60%, 2 Basilarisstenosen, eine Reinsertion der A. subclavia auf die A. carotis communis mit unauffälliger Anastomosenstelle, ein T4-Tumor des Hypopharynx ohne Zeichen der Infiltration der A. carotis sowie als Nebenbefund im Sinne einer Normvariante ein embryonaler Abgang der A. cerebri posterior aus der A. carotis interna.

In allen durchgeführten Untersuchungen konnte eine hervorragende Kontrastierung der hirnversorgenden Gefäße vom Aortenbogen ab, der intrakraniellen arteriellen Gefäße des Circulus Willisii sowie der venösen zerebra-

len Blutleiter erzielt werden. In allen Abschnitten war ein hoher Gefäß-zu-Parenchym-Kontrast nachzuweisen.

Die mittleren Relationen von Gefäß-dichte zu Hirnparenchymdichte in den einzelnen ROIs ergaben folgende Ergebnisse (Tabelle 1): A. carotis communis rechts 9,7 +/-4,0, A. carotis communis links 9,4 +/-3,5, A. carotis interna rechts 9,4 +/-3,0, A. carotis interna links 10,0 +/-4,4, A. carotis externa rechts 9,2

+/-3,0, A. carotis externa links 9,0 +/-2,2, M1-Segment der A. cerebri media rechts 7,9 +/-3,5, M1-Segment der A. cerebri media links 7,4 +/-1,2, A. basilaris 7,0 +/-2,1, Sinus sagittalis superior 9,0 +/-4,2, Confluentium sinuum 8,2 +/-2,2.

Der mittlere CT-Dosisindex der durchgeführten Untersuchungen betrug 18,6 mGy, das mittlere Dosis-Längen-Produkt 608 mGy*cm +/-151. Hieraus wurde eine mittlere effektive Dosis von 2,31 mSv +/-0,57 abgeschätzt.

Im Rahmen der Bildanalyse wurde die Darstellung mittels dünn-schichtiger, thin-sliding MIP-Rekonstruktionen von den Auswertern bzgl. der Diagnosestellung und der diagnostischen Treffsicherheit bevorzugt (Abb. 1). Volumen-Rendering-Techniken ließen eine Volumenrekonstruktion mit dreidimensionalen Bildeindruck zu, ohne dass es zu störenden Stufenartefakten kam (Abb. 2, 3, 4, 5). Zahnartefakte konnten segmentiert werden, wirkten sich aber in den Volumen-Rendering-Techniken störender aus als in den MIP-Rekonstruktionen. Die virtuelle Gefäßendoskopie erlaubte einen Einblick bis in das 3. Subsegment der intrakraniellen arteriellen Gefäße (Abb. 6). Die Bildqualität wurde in allen Fällen von den beurteilenden Radiologen übereinstimmend als ausgezeichnet eingestuft.

Diskussion

Unsere ersten Erfahrungen mit dem neu entwickelten 16-Zeilen-Multidetektor-CT



Abb. 2 ▶ **Volume-Rendering-Rekonstruktion der supraaortalen CT-Angiographie eines 55-jährigen Patienten mit unauffälliger Darstellung der Karotiden**

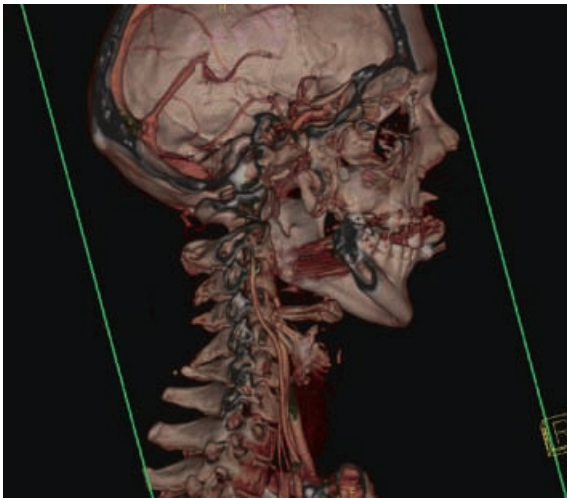


Abb.3 ◀ **Volume-Rendering-Rekonstruktion der supraaortalen CT-Angiographie desselben Patienten mit unauffälliger Darstellung der segmentierten A. vertebralis rechts**

ergaben, dass die supraaortalen Gefäße mit dieser Technik in exzellenter Auflösung und Kontrastierung darzustellen sind. Wie bei der Vierzeilentechnik lassen sich die intrakraniellen Arterien und Venen mit einem einzigen Kontrastmittelbolus in einer Akquisitionsphase abbilden [9, 10]. Als entscheidender Fortschritt gegenüber der Vierzeilen-MDCT ist festzustellen, dass das gesamte supraaortale Gefäßsystem vom Aortenbogen bis zur intrakraniellen Zirkulation in nur einem Untersuchungsgang mit der Injektion eines Kontrastmittelbolus in ausgezeichneter Auflösung dargestellt werden kann. Dies ermöglicht die gleichzeitige Diagnostik der hirnersorgenden und der intrakraniellen Gefäße. Durch die rasche Rotationszeit und die Möglichkeit der simultanen

Akquisition von 16 Schichten müssen keine Kompromisse bzgl. Ortsauflösung oder darzustellendem Volumen eingegangen werden. Gerade bei Patienten mit frischen zerebralen Ischämien ist dies als Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten zu betrachten [13]. Mit der 16-Zeilen-Technologie können in einem Untersuchungsgang sowohl der Zustand der hirnersorgenden Gefäße – insbesondere auch der Karotiden in ihrem gesamten Verlauf – als auch der Ort des intrakraniellen Verschlusses dargestellt werden. Entscheidungen bzgl. weiterer therapeutischer Maßnahmen, wie beispielsweise einer intravenösen Lyse oder aber auch einer Karotis-thrombendarterektomie können in der Regel rasch und ohne weitere Zeitverzögerung getroffen werden [14, 15, 16].

Die Darstellung der supraaortalen Gefäße mit der 16-Zeilen-MDCT eignet sich ganz besonders für Notfallsituationen, da sie eine rasche Diagnostik mit optimalem Patientenzugang ermöglicht und zugleich ein Maximum an Informationen bzgl. pathologischer Veränderungen des Gefäßsystems liefern kann. Die 16-Zeilen-MDCT bietet die Voraussetzungen für eine multimodale Bildgebung mit CT-Angiographie, cCT und Perfusions-CT in einem Arbeitsschritt, die für die Akutdiagnostik beim Schlaganfall besonders wertvoll ist. Aber auch für elektive Situationen ergeben sich wichtige Anwendungsmöglichkeiten. So können beispielsweise Kontrollen nach Therapie intrakranieller Aneurysmen durchgeführt werden; zu dieser Fragestellung wird derzeit an unserem Institut eine Vergleichsstudie der CT-Angiographie mit der digitalen Subtraktionsangiographie durchgeführt. Mit der 16-Zeilen-MDCT kann festgestellt werden, ob Aneurysmen nach therapeutischen Maßnahmen wie Coiling oder Clipversorgung vollständig ausgeschaltet sind oder noch eine residuale Durchblutung aufweisen. Clips oder Coils verursachen dabei nur sehr geringe Artefakte, die im Gegensatz beispielsweise zur MR-Angiographie die diagnostische Aussagekraft kaum beeinträchtigen. Karotisstenosen können auch in elektiven Situationen in hervorragender Auflösung dargestellt werden – auch wenn sie beispielsweise direkt am Abgang aus dem Aortenbogen oder nahe der



Abb.4 ▲ **Volume-Rendering-Rekonstruktion der segmentierten supraaortalen CT-Angiographie einer 71-jährigen Patientin mit Blick auf die intrakraniellen arteriellen Gefäße**

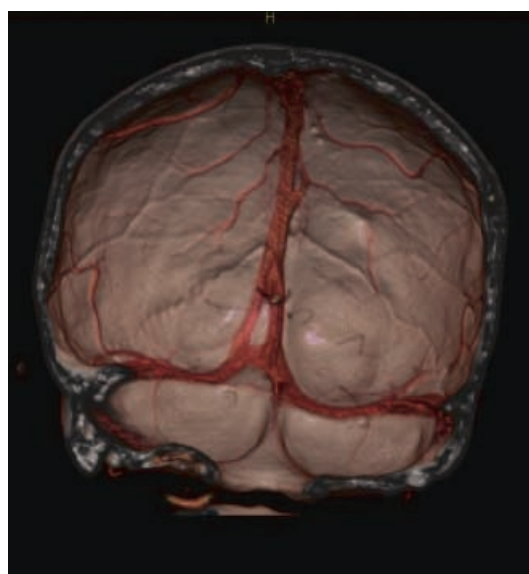


Abb.5 ▲ **Volume-Rendering-Rekonstruktion der segmentierten supraaortalen CT-Angiographie derselben Patientin mit Blick auf die dorsalen intrakraniellen venösen Blutleiter**

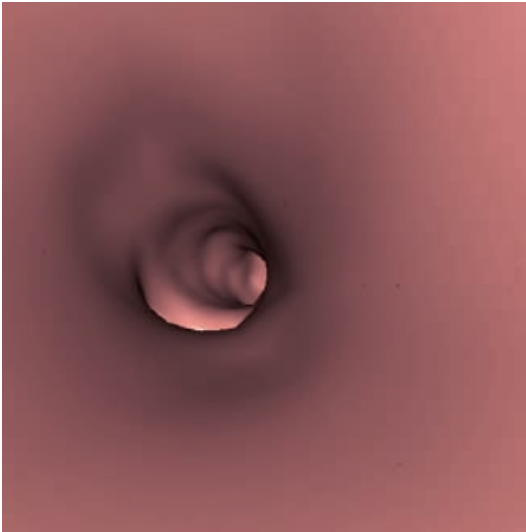


Abb. 6 ◀ **Virtuelle Gefäßendoskopie der supraaortalen CT-Angiographie einer 71-jährigen Patientin. Die Abbildung blickt in das unauffällige M3-Segment der linken A. cerebri media**

Schädelbasis gelegen sind. Es sind aber vergleichende Studien mit Dopplersonographie, MRA und digitaler Subtraktionsangiographie an größeren Patientenkollektiven erforderlich, um festzustellen, ob die MDCT für die primäre Diagnostik von Karotisstenosen geeignet ist. Hierbei ist auch die Frage interessant, in wieweit die Morphologie und Zusammensetzung der Plaques analysiert werden können.

Als primäre Auswertemodalität haben sich v. a. die dünn-schichtigen, thin-slicing Maximum-Intensity-Projektionen (MIPs) in 3 Raumebenen als vorteilhaft erwiesen (Abb. 1). Dies gilt insbesondere dann, wenn am Monitor befundet werden kann und ein Durchblättern der aneinanderliegenden Schichtstapel möglich ist. Für die Bild-darstellung zur Präsentation beispielsweise in klinischen Konferenzen eignet sich auch eine Rekonstruktion in Volume-Rendering-Technik, bei der unterschiedliche Dichtebereiche farblich kodiert werden können. Die bei der 16-Zeilen-MDCT erreichbare, isotope Ortsauflösung gewährleistet eine hohe Qualität der Volume-Rendering-Rekonstruktionen (Abb. 2, 3, 4, 5), sodass ein plastischer, dreidimensionaler Bildeindruck entsteht. Dennoch sollten zur primären Diagnosestellung immer auch die dünn-schichtigen MIP-Rekonstruktionen herangezogen werden. Eine weitere Möglichkeit, die die isotope Ortsauflösung bietet, ist die Darstellung des akquirierten Datensatzes anhand einer virtuellen Gefäßendoskopie (Abb. 6). So werden beispielsweise die Darstellung eines Aneurysmahalses „aus der Sicht des Katheters“ oder auch die Ansicht einer Karo-

tisstenose „von innen“ möglich. Mit der virtuellen Gefäßendoskopie ist eine Darstellung bis mindestens in das 3. Subsegment der intrakraniellen Arterien (beispielsweise das M3-Segment der A. cerebri media) problemlos möglich.

Die mittlere abgeschätzte effektive Dosis in den bislang von uns durchgeführten Untersuchungen lag bei 2,31 mSv. Vergleicht man diese Dosis mit der einer rein intrakraniellen CT-Angiographie mit der Vierzeilentechnologie, liegt sie um ca. 40% höher – hierbei ist bereits ein höherer Wichtungsfaktor für die supraaortale CT-Angiographie mit dem 16-Zeilen-CT berücksichtigt, da die Schilddrüsen- und die Augenlinsenregion im untersuchten Volumen eingeschlossen ist. Bei der supraaortalen CT-Angiographie mit dem 16-Zeilen-MDCT wird jedoch ein deutlich größeres Untersuchungsvolumen mit einer über doppelt so langen Scanlänge abgedeckt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die MDCT-Angiographie mit der 16-Zeilen-Technologie einen äußerst vielversprechenden Ansatz zur nichtinvasiven Darstellung der supraaortalen Gefäße bietet. Größere Studien müssen ihre diagnostische Wertigkeit im Vergleich zu anderen Techniken, wie der digitalen Subtraktionsangiographie oder der MR-Angiographie, klären.

Literatur

1. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P (1990) Spiral volumetric CT with single breathhold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 176:181–183
2. Schwartz RB, Jones KM, Chernoff DM et al. (1992) Common carotid artery bifurcation: evaluation with spiral CT. *Work in progress. Radiology* 185:513–519
3. Dillon EH, van Leeuwen MS, Fernandez MA, Eikelboom BC, Mali WPTM (1993) CT angiography: application to the evaluation of carotid artery stenosis. *Radiology* 189:211–219
4. Marks MP, Napel S, Jordan JE, Enzmann DR (1993) Diagnosis of carotid artery disease: preliminary experience with maximum intensity projection spiral CT angiography. *Am J Roentgenol AJR* 160:1267–1271
5. Cumming MJ, Morrow IM (1994) Carotid artery stenosis: a prospective comparison of CT angiography and conventional angiography. *Am J Roentgenol AJR* 163:517–523
6. Schwartz RB, Tice HM, Hooten SM, Hsu L, Stieg PE (1994) Evaluation of cerebral aneurysms with helical CT: correlation with conventional angiography and MR angiography. *Radiology* 192:717–722
7. Vieco PT, Shuman WP, Alsofrom GF, Gross CE (1995) Detection of circle of Willis aneurysms in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a comparison of CT angiography and digital subtraction angiography. *Am J Roentgenol AJR* 165:425–430
8. Jones TR, Kaplan RT, Lane B, Atlas SW, Rubin GD (2001) Single- versus multi-detector row CT of the brain: quality assessment. *Radiology* 219:750–755
9. Klingebiel R, Zimmer C, Rogalla P et al. (2001) Assessment of the arteriovenous cerebrovascular system by multislice CT. A single-bolus, monophasic protocol. *Acta Radiol* 42:560–562
10. Klingebiel R, Busch M, Bohner G, Zimmer C, Hoffmann O, Masuhr F (2002) Multislice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease – a promising new diagnostic tool. *J Neurol* 249:43–49
11. Hidayat N, Mäurer J, Schröder R-J et al. (1999) Relationships between physical dose quantities and patient dose in CT. *Br J Radiol* 72:556–561
12. Nagel HD (Hrsg) (1999) Strahlenexpositionen in der Computertomographie. ZVE/Fachverband Elektromedizinische Technik
13. Brant-Zawadzki M, Heiserman JE (1997) The role of MR angiography, CT angiography, and sonography in vascular imaging of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 18:1820–1825
14. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med* 325:445–453
15. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581–1587
16. ECASS Study Group (1997) Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet* 350:607–614